



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-002425-23-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-002425-23-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones Beckman Coulter Argentina S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo/s Producto/s Médico/s para diagnóstico in vitro, denominado, Nombre descriptivo: 1) Access hsTNI (Reagent Pack); 2) Access hsTNI Calibrators.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización .

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99 y normas complementarias.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro, Nombre descriptivo: 1) Access hsTNI (Reagent Pack); 2) Access hsTNI Calibrators de acuerdo con lo solicitado por Beckman Coulter Argentina S.A. con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento GEDO N° IF-2023-84080936-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 1109-516 ", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: 1) Access hsTNI (Reagent Pack); 2) Access hsTNI Calibrators

Marca comercial: Beckman Coulter

Modelos:

- 1) Access hsTNI (Reagent Pack)
- 2) Access hsTNI Calibrators

Indicación/es de uso:

- 1) El ensayo Access hsTnI es un inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de alta sensibilidad de niveles de troponina I cardiaca (cTnI) en suero y plasma humanos, utilizando los sistemas de inmunoensayo Access como una ayuda en el diagnóstico del infarto de

miocardio (IM).

2) Los calibradores Access hsTnI están destinados a la calibración del ensayo Access hsTnI para la determinación cuantitativa de alta sensibilidad de los niveles de troponina I cardíaca (cTnI) en suero y plasma humanos utilizando sistemas de inmunoanálisis Access.

Forma de presentación: 1) 2 x 50 determinaciones

2) S0: 1 vial x 2.5 mL / S1-S2: 2 viales x 2.5 mL; S3-S6: 4 viales x 1.0 mL

Período de vida útil y condición de conservación: 1) 12 meses / 2°C - 10°C

2) 12 meses / -30 a -15°C

Nombre del fabricante:

Beckman Coulter Inc. y Beckman Coulter Ireland Inc.

Lugar de elaboración:

ComunidadFabricante Legal: IMMUNOTECH SAS a Beckman Coulter Company, 130 Avenue de Lattre de Tassigny-BP-177-13276 MARSEILLE Cedex 9-France

Fabricante Real:

1) - Beckman Coulter Inc. 1000 Lake Hazeltine Drive, Chaska, MN 55318 USA.

- Beckman Coulter Ireland Inc., Lismeehan, O'Callaghans Mills, Co. Clare Ireland
Europea

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-002425-23-1

N° Identificadorio Trámite: 47539

AM

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.08.07 19:11:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.07 19:11:59 -03:00

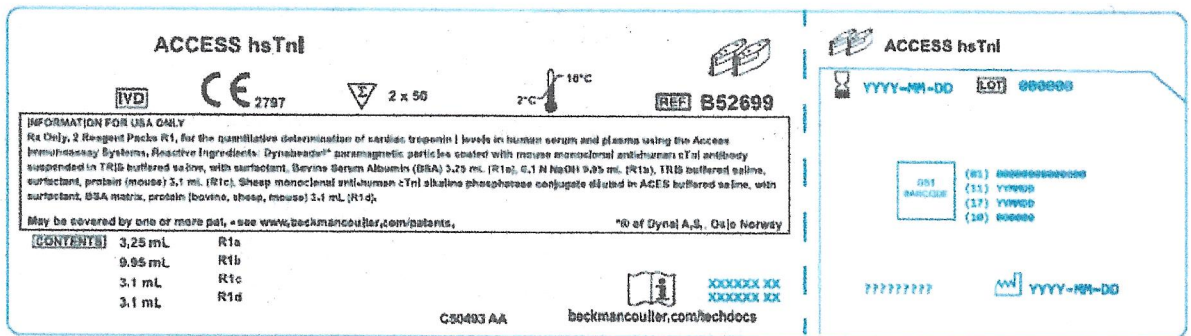


PROYECTOS DE RÓTULO EXTERNO

Nota: por art. 1° de la Disposición n° 4043/2005 ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO

1) B52699 Access hsTnI (Reagent Pack)





1. Nombre del Producto	Access hsTnI
2.	Rótulo Local
a) Nombre y dirección del Importador	Rótulo Local
b) Nombre del Director Técnico	Rótulo Local
c) Nombre y dirección del Elaborador	Rótulo Local
d) Nombre y dirección del Fabricante Legal	IMMUNOTECH SAS a Beckman Coulter Company, 130, Avenue de Lattre de Tassigny, Marseille Cedex 9, Bouches-du-Rhone France 13276.
3. Leyenda "Autorizado por la ANMAT"	Rótulo Local
4. Número de lote o partida	LOT
5. Fecha de Vencimiento	
6. Constitución del equipo (relación de los componentes)	R1a: 3.25 mL R1b: 9.95 mL R1c: 3.1 mL R1d: 3.1 mL
7. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	2 x 50 determinaciones

[Signature]

Lionel Zaga
Beckman Coulter Argentina S.A
APODERADO

[Signature]

Gabriel A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

8. Leyenda "Uso In Vitro"	IVD
9. Descripción de la finalidad de uso del producto	
10. Descripción de las precauciones	
11. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2 - 10°C

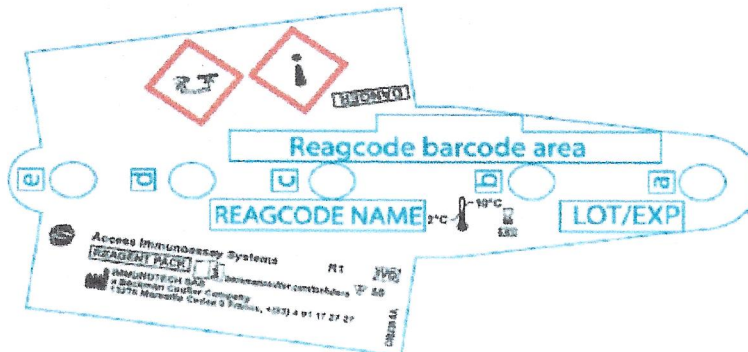
RÓTULO LOCAL (PUESTO POR EL IMPORTADOR/DISTRIBUIDOR EN ARGENTINA)


Beckman Coulter Argentina S.A, Estados Unidos N° 5.132, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.
 Directora Técnica: Farmacéutica Gabriela A. Cividino
 Fabricante Real:
 - Beckman Coulter Inc. 1000 Lake Hazeltine Drive, Chaska, MN 55318 USA.
 - Beckman Coulter Ireland Inc., Lismeehan, O'Callaghans Mills, Co. Clare Ireland
USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS"
 Autorizado por ANMAT- PM 1109-516

PROYECTOS DE RÓTULO INTERNO

Nota: por art. 1° de la Disposición n° 4043/2005ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO




 Lionel Zaga
 Beckman Coulter Argentina S.A.
 APODERADO


 Gabriela A. Cividino
 Beckman Coulter Argentina S.A
 FARMACEUTICA
 M.N. 15202/ M.P. 18093



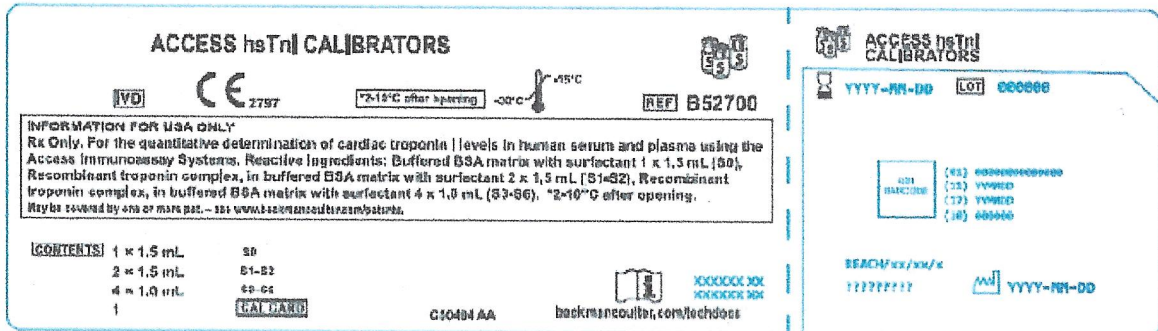
1. Nombre del Producto	Access hsTnl
2. Número de lote o partida	LOT
3. Fecha de Vencimiento	
4. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	R1 50 det.
5. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2 - 10°C

Lionel Zaga
Beckman Coulter Argentina S.A
APODERADO

Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

PROYECTOS DE RÓTULO EXTERNO

Nota: por art. 1° de la Disposición n° 4043/2005ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO
2) B52700 Access hsTnl Calibrators


ACCESS hsTnl CALIBRATORS



IVD CE 2797 *2-10°C after opening -20°C REF B52700

INFORMATION FOR USA ONLY
 Rx Only. For the quantitative determination of cardiac troponin I levels in human serum and plasma using the Access Immunoassay Systems. **Reactive Ingredients:** Buffered BSA matrix with surfactant 1 x 1.5 mL (S0), Recombinant troponin complex, in buffered BSA matrix with surfactant 2 x 1.5 mL (S1-S2), Recombinant troponin complex, in buffered BSA matrix with surfactant 4 x 1.0 mL (S3-S6). *2-10°C after opening. Rights covered by one or more pat. - see www.beckmancoulter.com/patents.

CONTENTS: 1 x 1.5 mL S0
 2 x 1.5 mL S1-S2
 4 x 1.0 mL S3-S6
 1 **CAL CARD**



G10484 AA beckmancoulter.com/techdocs

ACCESS hsTnl CALIBRATORS
 YYY-RR-DD LOT 000000
 (01) 0000000000
 (02) 000000
 (03) 000000
 (04) 000000
 BECKMAN/USA/USA
 123456789
 YYY-RR-DD

1. Nombre del Producto	Access hs Tnl Calibrators
2.	Rótulo Local
a) Nombre y dirección del Importador	Rótulo Local
b) Nombre del Director Técnico	Rótulo Local
c) Nombre y dirección del Elaborador	Rótulo Local
d) Nombre y dirección del Fabricante Legal	IMMUNOTECH SAS a Beckman Coulter Company, 130, Avenue de Lattre de Tassigny, Marseille Cedex 9, Bouches-du-Rhone France 13276.
3. Leyenda "Autorizado por la ANMAT"	Rótulo Local
4. Número de lote o partida	LOT
5. Fecha de Vencimiento	
6. Constitución del equipo (relación de los componentes)	S0: 1 x 1.5 mL S1- S2: 2 x 1.5 mL S3-S6: 4 x 1.0 mL Cal Card: 1
7. Leyenda "Uso In Vitro"	IVD
8. Descripción de la finalidad de uso del producto	

Lionel Zaga
 Beckman Coulter Argentina S.A
 APODERADO



9. Descripción de las precauciones	
10. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	

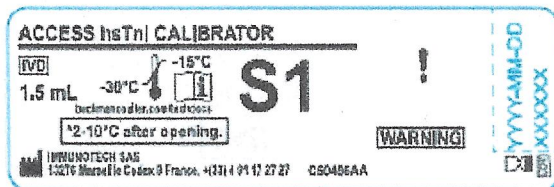
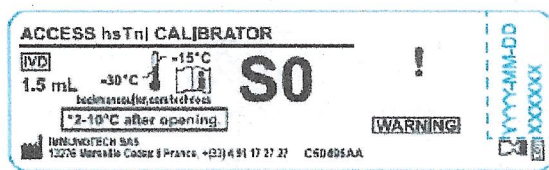
RÓTULO LOCAL (PUESTO POR EL IMPORTADOR/DISTRIBUIDOR EN ARGENTINA)

Beckman Coulter Argentina S.A, Estados Unidos N° 5.132, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.
 Directora Técnica: Farmacéutica Gabriela A. Cividino
 Fabricante Real: Beckman Coulter Inc. 1000 Lake Hazeltine Drive, Chaska, MN 55318 USA.
 USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS"
 Autorizado por ANMAT- PM 1109-516


PROYECTOS DE RÓTULO INTERNO

Nota: por art. 1° de la Disposición n° 4043/2005ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO




 Lionel Zaga
 Beckman Coulter Argentina S.A
 APODERADO


 Gabriela A. Cividino
 Beckman Coulter Argentina S.A
 FARMACÉUTICA
 M.N. 15202/ M.P. 18093

ACCESS hsTnI CALIBRATOR

IVD 1.5 mL -30°C -15°C **S2** !

beckmancoulter.com/techdocs

*2-10°C after opening. **WARNING**

IMMUNOTECH SAS
13276 Marseille Cedex 9 France, +(33) 4 91 17 27 27 C50497AA

YYYY-MM-DD
XXXXXX

ACCESS hsTnI CALIBRATOR

IVD 1.0 mL -30°C -15°C **S3** !

beckmancoulter.com/techdocs

*2-10°C after opening. **WARNING**

IMMUNOTECH SAS
13276 Marseille Cedex 9 France, +(33) 4 91 17 27 27 C50498AA

YYYY-MM-DD
XXXXXX

ACCESS hsTnI CALIBRATOR

IVD 1.0 mL -30°C -15°C **S4** !

beckmancoulter.com/techdocs

*2-10°C after opening. **WARNING**

IMMUNOTECH SAS
13276 Marseille Cedex 9 France, +(33) 4 91 17 27 27 C50499AA

YYYY-MM-DD
XXXXXX

ACCESS hsTnI CALIBRATOR

IVD 1.0 mL -30°C -15°C **S5** !

beckmancoulter.com/techdocs

*2-10°C after opening. **WARNING**

IMMUNOTECH SAS
13276 Marseille Cedex 9 France, +(33) 4 91 17 27 27 C50500AA

YYYY-MM-DD
XXXXXX

ACCESS hsTnI CALIBRATOR


IVD 1.0 mL -30°C -15°C **S6** !

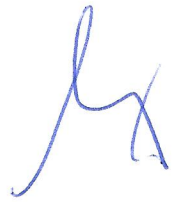
beckmancoulter.com/techdocs

*2-10°C after opening. **WARNING**

IMMUNOTECH SAS
13276 Marseille Cedex 9 France, +(33) 4 91 17 27 27 C50501AA


YYYY-MM-DD
XXXXXX



1. Nombre del Producto	Access hs TnI Calibrators
2. Número de lote o partida	LOT
3. Fecha de Vencimiento	
4. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	1.5 mL





Lionel Zaga
Beckman Coulter Argentina S.A
APODERADO



5. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	
--	--

1. Nombre del Producto	Access hs Tnl Calibrators
2. Número de lote o partida	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">LOT</div>
3. Fecha de Vencimiento	
4. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	1.0 mL
5. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	


 Lionel Zaga
 Beckman Coulter Argentina S.A
 APODERADO


 Gabriela A. Cividino
 Beckman Coulter Argentina S.A
 FARMACÉUTICA
 M.N. 15202/ M.P. 18093

PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

Ver adjunto Instrucciones de Uso del Producto



Lionel Zaga
Beckman Coulter Argentina S.A
APODERADO



Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

SOLO PARA USO PROFESIONAL**Para uso diagnóstico *in vitro*****Únicamente con receta médica****Para su uso en analizadores de inmunoensayo Dxl Access****PRINCIPIO****USO PREVISTO**

El ensayo Access hsTnI es un inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de alta sensibilidad de niveles de troponina I cardíaca (cTnI) en suero y plasma humanos, utilizando los sistemas de inmunoensayo Access como una ayuda en el diagnóstico del infarto de miocardio (IM).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

Las troponinas (I, C y T) forman parte de un complejo de proteínas que modulan la interacción mediada por calcio entre la actina y la miosina dentro de las células musculares.¹ La nomenclatura de estas proteínas diferenciadas del complejo de troponina se deriva de su respectiva función en la contracción muscular. La troponina T ancla el complejo de troponina a la tropomiosina del filamento fino, mientras que la troponina I inhibe la actomiosina ATPasa, y la troponina C es una subunidad de unión al calcio. Se han identificado tres isoformas de troponina I (TnI): una relacionada con el músculo esquelético rápido; otra, con el músculo esquelético lento; y otra, con el músculo cardíaco. Las isoformas lentas y rápidas tienen un peso molecular similar de aproximadamente 20 000 dalton (Da) cada una. La isoforma de TnI cardíaca tiene un peso molecular de aproximadamente 24 000 Da y contiene una cola traslacional de 31 aminoácidos en el extremo N de la molécula.^{2,3} Esta secuencia y la diferencia de 42 % y 45 % con las secuencias de otras dos isoformas han hecho posible la generación de anticuerpos monoclonales altamente específicos sin reactividad cruzada con otras formas de TnI no cardíacas.^{4,5} Como resultado de su alta especificidad tisular, la cTnI es un marcador cardíaco de alta sensibilidad para lesiones miocárdicas. El ensayo Access hsTnI utiliza anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos contra la cTnI humana.

En el infarto de miocardio, los niveles de cTnI aumentan en las horas posteriores a la aparición de los síntomas cardíacos, alcanzando un pico a las 12-16 horas y pueden permanecer elevados durante 4-9 días después del IM.^{6,7} Numerosas patologías pueden causar aumentos de troponina sin cardiopatía isquémica sintomática.^{8,9} Estas patologías incluyen, entre otras, insuficiencia cardíaca congestiva, traumatismo agudo y crónico, cardioversión eléctrica, hipertensión, hipotensión, arritmias, embolia pulmonar, asma grave, sepsis, enfermedad crítica, miocarditis, accidente cerebrovascular, cirugía no cardíaca, ejercicio extremo, toxicidad por fármacos (adriamicina, 5-fluorouracilo, herceptin, veneno de serpiente), enfermedad renal en etapa terminal y rabdomiólisis con lesiones cardíacas.^{9,10} Es importante destacar que estas otras etiologías no suelen presentar el patrón clásico de ascenso y descenso que se experimenta con un IM, lo que evidencia la importancia de la monitorización continua cuando la situación clínica no está clara.^{8,11}

Definición de infarto de miocardio

En 2018, un grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Estadounidense de Cardiología (ACC), la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA) y la Federación Mundial del Corazón (WHF) publicó una redefinición actualizada del IM en la que la troponina cardiaca (cTn) juega un papel fundamental.¹¹

El documento Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (Cuarta definición universal del infarto de miocardio) de 2018 establece que, en los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con dolor torácico u otros signos de isquemia aguda de miocardio, los criterios para el diagnóstico del IM son:

Detección de un ascenso o un descenso de los valores de cTn con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (LSR) y con al menos uno de los siguientes:

- Síntomas de isquemia miocárdica;
- Nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG);
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG;
- Signos evidentes en el diagnóstico por imágenes de una nueva pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía en el movimiento de la pared regional con un patrón compatible con una etiología isquémica;
- Identificación de un trombo coronario mediante angiografía o autopsia.¹¹

Además, el documento Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (Cuarta definición universal del infarto de miocardio) recomienda un nivel de imprecisión óptimo (coeficiente de variación o CV) para los ensayos de troponina $\leq 10\%$ en el percentil 99 del LSR de una población sana.

La troponina cardiaca debe medirse en el momento del ingreso y, a continuación, en serie a intervalos regulares para demostrar un aumento o caída en los valores de cTn. Cuando un aumento del valor de cTn no permite el diagnóstico de isquemia miocárdica aguda, debe realizarse una búsqueda cuidadosa de otras causas posibles de lesiones miocárdicas.¹²

Ensayos de troponina de alta sensibilidad

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) ha publicado directrices sobre los ensayos de troponina de alta sensibilidad. Para ser clasificado como ensayo de alta sensibilidad, se deben cumplir dos requisitos de rendimiento:

- El ensayo debe tener una imprecisión analítica de $\leq 10\%$ CV en el URL del percentil 99 de una población sana.
- El ensayo debe poder medir la cTn por encima del límite de detección en $\geq 50\%$ de una población sana.¹³

En comparación con los ensayos de troponina actuales, los ensayos de alta sensibilidad demuestran una mejora notable de la precisión al nivel del URL del percentil 99 y por debajo de este, lo que permite una mejor distinción de las pequeñas diferencias en los valores de cTn entre las mediciones de serie.¹⁴ Una mayor precisión en la determinación del URL del percentil 99 también ha permitido informar de intervalos de referencia distintos para sujetos hombres y mujeres.¹⁵ Varios estudios han confirmado que los ensayos de alta sensibilidad detectan la liberación de cTn previamente y aumentan la sensibilidad para el diagnóstico de IM en el cuadro clínico inicial. Esto puede facilitar la inclusión o exclusión de IM de forma previa.^{14,16,17}

METODOLOGÍA

Tipo de ensayo: sandwich de dos pasos

El ensayo Access hsTnI es un ensayo inmunoenzimático secuencial de dos pasos ("sándwich"). El anticuerpo monoclonal anti-cTnI conjugado con fosfatasa alcalina se añade a una cubeta de reacción junto con un tampón y una muestra que contienen surfactante. Después de una incubación corta, se añaden partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-cTnI. La cTnI humana se une con el anticuerpo anti-cTnI en la fase sólida,

mientras que el conjugado de anticuerpo anti-cTnI-fosfatasa alcalina reacciona con diferentes sitios antigénicos en las moléculas de cTnI.

Tras la incubación, los materiales ligados a la fase sólida se mantienen en un campo magnético mientras que los materiales no ligados se eliminan. Acto seguido, el sustrato quimioluminiscente se añade a la cubeta y se mide la luz creada por la reacción con un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de analito en la muestra. La concentración de analito se determina automáticamente basándose en una calibración almacenada.

MUESTRA

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

1. Las muestras de plasma con heparina de litio y las muestras de suero son las preferidas. El plasma con EDTA es un tipo de muestra aceptable. **Las muestras de plasma con heparina de litio, las muestras de plasma con EDTA y las muestras de suero no deberían utilizarse de forma intercambiable.**¹⁸ Los valores del percentil 99 que se presentaron en la sección Resultados previstos se aplican a las muestras de plasma con heparina de litio y a las muestras de suero. Debería aplicarse un factor de conversión del 0,90 al percentil 99 para las muestras de plasma con EDTA.

EJEMPLO: $0,90 \times [\text{URL del percentil 99 en plasma con heparina de litio}] = [\text{URL del percentil 99 en plasma con EDTA}]$.

2. El papel de los factores preanalíticos en las pruebas de laboratorio se ha descrito en diversos documentos publicados.^{19,20} Para minimizar el efecto de los factores preanalíticos, debe prestarse atención a las siguientes recomendaciones de manipulación y procesamiento de las muestras de sangre:²¹
 - Recoger todas las muestras de sangre observando las precauciones habituales de la venopunción.
 - Permita que las muestras del suero coagulen totalmente antes de la centrifugación en posición vertical y con el cierre hacia arriba.
 - Los tubos de no anticoagulados que contienen un separador de gel se deben almacenar en posición vertical tan pronto como finalice la mezcla.
 - El tiempo del contacto del suero y las células antes de la centrifugación se ajusta a las recomendaciones del fabricante del tubo de muestra. La coagulación se puede ralentizar en temperaturas más frías o si el paciente se somete a tratamiento anticoagulante.
 - Mantener las probetas cerradas en todo momento.
 - Separe físicamente el suero o el plasma de las células lo antes posible. Cierre el tubo de muestra de forma hermética e inmediata.
 - Se deben almacenar las muestras herméticamente cerradas a temperatura ambiente (de 15 a 30 °C) durante un periodo de tiempo de hasta 8 horas.
 - Si el ensayo no se realizara dentro de las 8 horas siguientes, refrigerar las muestras a una temperatura de 2 a 8 °C.
 - Si el ensayo no va a realizarse en las 48 horas siguientes, el suero y el plasma con heparina se deben congelar a una temperatura de -20 °C o inferior. El plasma con EDTA no debe congelarse.
 - Las muestras congeladas se pueden almacenar hasta un máximo de 180 días antes de realizar las pruebas.
 - Descongelar las muestras una sola vez.
3. Observar las siguientes recomendaciones a la hora de preparar las muestras:
 - Asegúrese de que la fibrina residual y la materia celular se hayan eliminado antes del análisis. En caso contrario, se pueden obtener resultados falsamente elevados.²²

- Para el plasma, evite transferir material de la capa de plaquetas/leucocitos que se sitúa justo encima de los glóbulos rojos. Si se utiliza un rotor de ángulo fijo para la centrifugación, tenga cuidado de no volver a suspender las plaquetas.
 - Transfiera las muestras turbias de suero y plasma desde su tubo original y vuelva a centrifugarlas antes del ensayo. Nunca centrifugue una muestra en un tubo original que contenga un dispositivo separador (barrera de gel) más de una vez.
 - Siga las recomendaciones de centrifugado del fabricante de tubos de recogida de muestras de sangre.
4. Cada laboratorio deberá determinar la validez de sus propios tubos de recogida de muestras de sangre y de sus productos para separación de suero. Pueden existir diferencias en estos productos entre diferentes fabricantes y, en ocasiones, entre distintos lotes.

REACTIVOS

CONTENIDO

Envase de reactivos Access hsTnI

N.º de ref. **B52699: 100 determinaciones, 2 paquetes, 50 pruebas/paquete**

Se utiliza la misma formulación de reactivo en todos los sistemas de inmunoensayo Access.

Pocillo	Contenido	Ingredientes
R1a:	3,25 mL	Dynabeads* Partículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos monoclonales murinos anti-cTnI humana suspendidos en tampón salino TRIS, con surfactante, albúmina sérica bovina (BSA), 0,1 % de azida sódica < y 0,1 % de ProClin** 300.
R1b:	9,95 mL	0,1N NaOH
R1c:	3,1 mL	TRIS solución salina tamponada, surfactante, proteína (ratón), azida sódica a < 0,1 %, y ProClin* 300 al 0,1 %.
R1d:	3,1 mL	Conjugado de anticuerpo monoclonal de oveja anti-cTnI humana fosfatasa alcalina diluido en tampón ACES salino, con surfactante, matriz de BSA, proteína (bovina, oveja y ratón), <0,1 % de azida sódica y 0,25 % de ProClin 300.

*Dynabeads es una marca registrada de Dynal A.S., Oslo, Noruega.

**ProClin™ es una marca registrada de Dow Chemical Company ("Dow") o una empresa asociada a Dow.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras de los pacientes y los hemoderivados pueden procesarse rutinariamente con un mínimo de riesgo utilizando el procedimiento descrito. No obstante, deben manipularse dichos productos como potencialmente infecciosos con arreglo a las precauciones universales y a las buenas prácticas de laboratorio clínico, independientemente de su origen, tratamiento o certificación previa. Debe utilizarse un desinfectante apropiado para la descontaminación. Deben conservarse y eliminarse dichos materiales y sus envases con arreglo a las normas y directrices locales.

Para conocer los riesgos que presenta el producto, consulte las siguientes secciones: INGREDIENTES DEL REACTIVO, CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA.

COMPOSICIÓN DE LOS REACTIVOS

PRECAUCIÓN

El conservante de azida sódica puede formar compuestos explosivos en las tuberías metálicas del desagüe. Véase el NIOSH Bulletin: Explosive Azide Hazard (Boletín de NIOSH: Peligro de explosión con la azida) (16/8/76). Para evitar la posible acumulación de compuestos de azida, limpie con agua los tubos de desagüe tras la eliminación del reactivo sin diluir. Para desechar la azida sódica deben seguirse las normativas locales adecuadas.

CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA

hsTnl PMP (Compartimiento R1a)

ATENCIÓN



H316	Provoca irritación cutánea leve.
H317	Puede provocar una reacción cutánea alérgica.
H319	Provoca irritación ocular grave.
H412	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P273	No dispersar en el medio ambiente.
P280	Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.
P332+P313	En caso de irritación cutánea: consultar a un médico.
P333+P313	En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.
P337+P313	Si la irritación ocular persiste: consultar a un médico.
P362+P364	Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla.
	Eter polioxietilenlaurílico . 1 - <3 %
	masa de reacción de: 5-cloro-2- metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3- ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

0,1N NaOH (Compartimiento R1b)

PELIGRO



H314	Provoca graves quemaduras en la piel y lesiones oculares.
P280	Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.

P301+P330+P331 EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagar la boca. NO provocar el vómito.

P303+P361+P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Enjuagar la piel con agua.

P305+P351+P338 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado.

P310 Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico.

Hidróxido de sodio 0,1 - 1 %

Tampón del reactivo de hsTnl
(Compartimiento R1c)

ATENCIÓN



H316 Provoca irritación cutánea leve.

H317 Puede provocar una reacción cutánea alérgica.

H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273 No dispersar en el medio ambiente.

P280 Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.

P332+P313 En caso de irritación cutánea: consultar a un médico.

P333+P313 En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.

P362+P364 Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla.

3-((3-Colamidopropil) dimetilamonio) -propano sulfonato 1 - 5 %

masa de reacción de: 5-cloro-2- metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3- ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

Conjugado de hsTnl
(Compartimiento R1d)

ATENCIÓN



H317 Puede provocar una reacción cutánea alérgica.

H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273 No dispersar en el medio ambiente.

P280 Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.


P333+P313

En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.

P362+P364

Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla.

masa de reacción de: 5-cloro-2- metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3- ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

	La ficha de datos de seguridad está disponible en beckmancoulter.com/techdocs
---	--

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS CON EL KIT DE REACTIVOS

1. Calibradores Access hsTnl
Se suministran a cero y aproximadamente 30,7; 144; 567; 2293; 9280 y 27 027 pg/mL (ng/L).
N.º de ref. B52700
2. Materiales de control de calidad: material de control de calidad comercial
3. Lumi-Phos PRO
N.º de ref. B96000
4. Tampón de lavado UniCel Dxl II
N.º de ref. A16793
5. Materiales opcionales para dilución:
 - Access Sample Diluent A
 - N.º de ref. del vial 81908
 - N.º de ref. del paquete de diluyente A79783

PREPARACION DEL REACTIVO

Se suministra listo para utilizar.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD DEL REACTIVO

Estabilidad	
Sin abrir de 2 ° a 10 °C	Hasta la fecha de caducidad determinada
Tras la apertura, de 2 a 10 °C	64 días

- Conservar en posición vertical.
- Conservar en frigorífico de 2 a 10 °C durante un mínimo de dos horas antes de utilizar en el instrumento.
- Una rotura de la capa elastomérica del envase o la presencia de valores de control de calidad fuera de rango son indicios de un posible deterioro.
- Desechar el envase del reactivo si presenta algún daño (p. ej., rotura de la capa elastomérica).

CALIBRACIÓN

INFORMACION SOBRE LA CALIBRACIÓN

Se requiere una calibración activa para todas las pruebas. Se requiere calibración cada 63 días. Véanse las Instrucciones de uso (IFU) del calibrador para obtener información adicional sobre la calibración. Consulte los manuales del sistema correspondientes y/o el sistema de ayuda para obtener información sobre el método de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba de calibración y la revisión de los datos de calibración.

CONTROL DE CALIDAD

Los materiales del control de calidad (CC) simulan las características de las muestras y son fundamentales para el control del rendimiento del sistema de los ensayos inmunológicos. Como las muestras se pueden procesar en cualquier momento en un formato de "acceso aleatorio" en lugar del formato de "lote", los materiales del control de calidad deben incluirse en cada período de tiempo de 24 horas.²³ Incluya materiales de control de calidad disponibles en el mercado que cubran por lo menos dos niveles de analito. Se recomienda que al menos un nivel esté dirigido cerca del umbral de IM. El uso más frecuente de controles o el uso de controles adicionales se deja a elección del usuario y debe basarse en buenas prácticas de laboratorio o en los requisitos para acreditación del laboratorio y las leyes pertinentes. Siga las instrucciones del fabricante para la reconstitución y el almacenamiento. Cada laboratorio debe establecer valores medios e intervalos aceptables para garantizar un rendimiento adecuado. La cTnI humana nativa se utilizó en el desarrollo del ensayo. Los materiales de control de calidad que contienen TnI de otros orígenes (p. ej., antígenos recombinantes) pueden comportarse de manera diferente. Los resultados del control de calidad que no se inscriben dentro de los rangos aceptables pueden indicar resultados de pruebas no válidos. Examine todos los resultados de pruebas generados desde la obtención del último punto de prueba aceptable del control de calidad para este analito. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre revisar los resultados del control de calidad.

PROCEDIMIENTOS DE TEST

PROCEDIMIENTO

1. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener una descripción específica de la instalación, puesta en marcha, principios de funcionamiento, características de rendimiento del sistema, instrucciones de funcionamiento, procedimientos de calibración, limitaciones y precauciones operativas, riesgos, mantenimiento y resolución de problemas.
2. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la manipulación de las muestras, la configuración de los tests, las solicitudes de tests y las revisiones de los resultados de los tests.
3. Mezclar el contenido de los envases de reactivo nuevos (sin perforar) invirtiendo suavemente los envases varias veces antes de cargarlos en el instrumento. No invierta envases abiertos (perforados).
4. Use 55 µL de la muestra para cada determinación además de los volúmenes muertos del sistema y del recipiente de muestras. Use 50 µL de muestra, además de los volúmenes muertos del recipiente de muestras y del sistema, para cada análisis de determinación con la función de dilución automatizada. Consulte los manuales correspondientes del sistema y/o la ayuda del sistema para conocer el volumen de la muestra mínimo necesario.
5. La unidad de medida predeterminada del sistema para los resultados de las muestras es pg/mL. Para cambiar las unidades de información de muestras al sistema internacional de unidades (unidades del SI), ng/L, consulte el sistema de ayuda o los manuales del sistema apropiados. Para convertir manualmente concentraciones al sistema internacional, multiplique pg/mL por el factor de multiplicación 1.

LIMITACIONES

1. En el caso de los ensayos que emplean anticuerpos, existe la posibilidad de que se produzcan interferencias debidas a anticuerpos heterófilos presentes en la muestra del paciente. Los pacientes expuestos de manera

frecuente a animales o que hayan sido tratados mediante inmunoterapia o procedimientos de diagnóstico que emplean inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas pueden producir anticuerpos humanos antianimal (p. ej., HAMA, que interfieren en los inmunoanálisis). Además, otros anticuerpos (por ejemplo, los anticuerpos anti-cabra humanos) pueden estar presentes en las muestras de los pacientes.^{24,25} Esos anticuerpos que crean interferencias pueden causar resultados erróneos. Se deben evaluar cuidadosamente los resultados de los pacientes que se sospeche que puedan tener esos anticuerpos.

2. Pueden existir otras posibles interferencias en la muestra de los pacientes, las cuales pueden ocasionar resultados erróneos en los inmunoensayos. Algunos ejemplos que han sido documentados en la bibliografía son el factor reumatoide, la fosfatasa alcalina endógena, la fibrina, y proteínas capaces de unirse a la fosfatasa alcalina.^{26, 27} Deben evaluarse cuidadosamente los resultados de las muestras de pacientes en las que se sospeche que pueden estar presentes este tipo de interferencias.
3. Los resultados deben interpretarse a la luz del cuadro clínico total del paciente, incluidos: síntomas, historial clínico, datos de pruebas adicionales y demás información pertinente.
4. El ensayo Access hsTnI se ha diseñado para producir una residualidad sin importancia clínica para el ≥ 95 % de las muestras con concentración elevada analizadas hasta 270 000 pg/mL (ng/L), con base en un cambio de concentración de $< 3,5$ pg/mL (ng/L) al analizar una muestra con concentración baja (≤ 10 pg/mL [ng/L]). Un estudio demostró que el 99 % de las muestras con concentración alta que se analizaron hasta 270 000 pg/mL (ng/L) produjeron una residualidad sin importancia clínica.
5. La troponina I cardiaca humana nativa se utilizó en el desarrollo del ensayo. La troponina I de otro origen (p. ej. antígenos recombinantes) puede comportarse de manera diferente.
6. Los resultados de la troponina son distintos entre los métodos debido a la selección de la estandarización o trazabilidad.^{28,29} No utilice los resultados entre los métodos de troponina de forma intercambiable.
7. El ensayo Access hsTnI no demuestra ningún efecto "hook" hasta 2 000 000 pg/mL (ng/L).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de las pruebas quedan automáticamente determinados por el software del sistema. Los resultados de las pruebas pueden revisarse accediendo a la pantalla apropiada. Consulte los manuales del sistema correspondientes y/o la ayuda del sistema para obtener las instrucciones completas sobre la revisión de los resultados de las muestras.

INFORME DE LOS RESULTADOS

INTERVALO DE MEDICIÓN

Aproximadamente 2,3-27 027 pg/mL (ng/L)

Dilución automatizada: Hasta aproximadamente 270 270 pg/mL (ng/L)

Las muestras pueden medirse con precisión dentro del intervalo de medición de 2,3 pg/mL (ng/L) y el valor del calibrador más alto.

1. Si una muestra contiene menos del límite más bajo para el ensayo, informe de que el resultado es inferior a ese valor.
2. Si el contenido de una muestra es superior al valor indicado del calibrador más alto, informe de que el resultado es superior a ese valor. Como alternativa, la muestra se puede diluir para obtener un resultado.
 - Para diluciones automatizadas, el sistema diluye un volumen de muestra con 9 volúmenes de diluyente A de muestras. Consulte los manuales del sistema correspondientes y/o el sistema de ayuda para obtener instrucciones.
 - Para diluciones manuales, diluya un volumen de muestra con 9 volúmenes de diluyente A de muestras. Consulte los manuales del sistema correspondientes y/o el sistema de ayuda para obtener instrucciones sobre cómo introducir una dilución de la muestra en una solicitud de prueba. El sistema informa de los resultados adaptados a la dilución.

VALORES ESPERADOS

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico para establecer el URL del percentil 99 en una población de adultos aparentemente sanos. Se evaluaron muestras de plasma con heparina de litio y muestras de suero. Se incluyeron individuos de 21 a 99 años en cinco ubicaciones geográficas distintas en los Estados Unidos. Se incluyó un total de 494 hombres y 595 mujeres con 45 % \geq 60 años.

Los sujetos fueron encuestados y se les excluyó en el caso de cumplir alguno de los siguientes criterios:

- Enfermedades del sistema cardiovascular o relacionadas con este
- Toma de medicamentos actual para tratar una enfermedad cardiovascular
- Diabetes
- Insuficiencia renal crónica
- Otras enfermedades crónicas importantes (p. ej., cáncer, EPOC, HIV, lupus eritematoso, etc.)
- Infección vírica o bacteriana grave
- Embarazo

El límite superior de referencia (URL) del percentil 99 observado en 1089 muestras de plasma con heparina de litio analizadas utilizando el método no paramétrico es de 17,5 pg/mL (ng/L) (IC del 95 %: 12,6-20,7). No se observaron diferencias cuantitativas en los resultados entre las muestras de suero y las muestras de plasma con heparina de litio.

Tabla 1.0 URL del percentil 99 de una población sana

Población	N	URL del percentil 99 pg/mL (ng/L)	IC del 95 % pg/mL (ng/L)
Mujeres	595	11,6	8,4 - 18,3
Varones	494	19,8	14,0 - 42,9
Total	1089	17,5	12,6 - 20,7

Nota: Cada laboratorio debe validar o establecer sus propios intervalos de referencia para garantizar la representación adecuada de las poblaciones específicas.

Las directrices actuales de la IFCC indican que los ensayos de alta sensibilidad deben tener una imprecisión analítica \leq 10 % CV en el LSR del percentil 99 de una población sana.¹³ Para Access hsTnI en el analizador de inmunoensayo DxI 9000 Access, el límite de cuantificación (LQ) de 10 % CV se midió para ser 2,4 pg/mL (ng/L).

Además, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) afirma que un ensayo de alta sensibilidad debe poder medir la cTn por encima del límite de detección (LD) en \geq 50 % de una población sana. En el estudio presentado anteriormente, el $>$ 50 % de los sujetos tenía niveles de cTnI por encima del límite de detección observado.

Imprecisión en el URL del percentil 99 establecido

La imprecisión prevista en el intervalo de concentración de importancia clínica se representó utilizando los datos de los estudios de LQ, para crear una regresión de mejor ajuste que describiera la relación de la concentración de % CV y cTnI. El análisis de regresión utilizando muestras de plasma con heparina de litio se evaluó para estimar la imprecisión en los valores del percentil 99 establecidos (Tabla 2.0).

Tabla 2.0 Imprecisión en el URL del percentil 99 establecido

Población	URL del percentil 99 pg/mL (ng/L)	% CV basado en el perfil de imprecisión de LQ
Mujeres	11,6	3,9
Varones	19,8	3,0
Total	17,5	3,1

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

CRITERIOS DEL ENSAYO Y DATOS REPRESENTATIVOS

Los datos representativos se ofrecen únicamente a título ilustrativo. El rendimiento obtenido en los distintos laboratorios puede variar.

Evaluación de los resultados clínicos

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico para evaluar la exactitud del diagnóstico del ensayo Access hsTnI utilizando los URL del percentil 99 establecidos. El estudio se diseñó para establecer el rendimiento clínico de Access hsTnI como una ayuda en el diagnóstico de IM.

El estudio incluyó a 1851 sujetos evaluables de pacientes del servicio de urgencias que presentaban dolor torácico o síntomas isquémicos equivalentes indicativos de síndromes coronarios agudos (ACS). Participaron un total de 14 servicios de urgencias de distintas ubicaciones geográficas y asociados a un hospital de atención primaria, que reflejaban poblaciones de pacientes regionales, urbanos, suburbanos y rurales.

Un grupo independiente de médicos especialistas validó estados de IM reales de todos los sujetos utilizando criterios coherentes con la definición universal de infarto de miocardio.³⁰ Los jueces no conocían los resultados del ensayo de Beckman Coulter ni el diagnóstico de los especialistas. Todos los resultados presentados a continuación estaban basados en los diagnósticos validados. La incidencia de IM era del 13 % (238/1851).

Las muestras se analizaron en tres laboratorios clínicos independientes en varios sistemas de inmunoanálisis Access. Las pruebas se realizaron utilizando muestras de suero y muestras de plasma con heparina de litio. Los resultados del estudio para el plasma con heparina de litio se incluyen en la Tabla 3.0. Los resultados se presentan en los siguientes intervalos de tiempo entre la visita al servicio de urgencias y la recogida de muestras:

- Valor de referencia, $\geq 1-3$ horas, $\geq 3-6$ horas y $\geq 6-9$ horas tras el ingreso

Especificidad y sensibilidad clínicas

La sensibilidad de diagnóstico y (% de IM correctamente diagnosticado) y la especificidad (% de no IM correctamente diagnosticado) se calcularon según la directriz I/LA21-A2 del CLSI.³¹ Las estimaciones de sensibilidad y especificidad se determinaron dividiendo el número de pacientes correctamente diagnosticado por el ensayo Access hsTnI (n) por el número total de pacientes con un diagnóstico validado (N).

Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN)

El PPV (probabilidad de diagnóstico de IM en pacientes con cTnI > URL del percentil 99) y el NPV (probabilidad de diagnóstico de no IM en pacientes con cTnI \leq URL del percentil 99) se calcularon mediante las directrices I/LA21-A2 del CLSI.³¹ Las estimaciones del PPV se determinaron dividiendo el número de pacientes con los valores de cTnI elevados y los diagnósticos de IM validados (n) por el número total de pacientes con valores de cTnI elevados (N). Las estimaciones del NPV se determinaron dividiendo el número de pacientes con valores de cTnI no elevados y los diagnósticos de no IM validados (n) por el número total de pacientes con valores de cTnI no elevados (N).

El análisis del valor predictivo está directamente relacionado con la prevalencia de la enfermedad en la población de uso previsto. La prevalencia general de IM del 13 % en este estudio es coherente con los resultados de salud pública y documentos e indica que la población del estudio es representativa de la población de uso previsto. Dado que el análisis del valor predictivo depende de la prevalencia, los resultados varían según la región y el centro.

Tabla 3.0 Rendimiento clínico de Access hsTnI utilizando los umbrales de corte del URL del percentil 99 calculado. Se presentan en varios intervalos de tiempo tras el ingreso en el servicio de urgencias

Umbral de corte del URL del percentil 99 pg/mL (ng/L)	Horas después del ingreso en el servicio de urgencias	Sensibilidad		Especificidad		PPV		NPV	
		% (n/N)	IC del 95 %	% (n/N)	IC del 95 %	% (n/N)	IC del 95 %	% (n/N)	IC del 95 %
Total: 17,5	Línea de base	90 (198/219)	86 - 94	90 (1390/1539)	89 - 92	57 (198/347)	52 - 62	99 (1390/1411)	98 - 99
	≥ 1-3 horas	97 (116/120)	92 - 99	90 (873/970)	88 - 92	55 (116/213)	48 - 61	100 (873/877)	99 - 100
	≥ 3-6 horas	94 (130/138)	89 - 98	88 (767/871)	86 - 90	56 (130/234)	49 - 62	99 (767/775)	98 - 100
	≥ 6-9 horas	94 (34/36)	81 - 99	88 (183/208)	83 - 92	58 (34/59)	44 - 70	99 (183/185)	96 - 100
Mujeres: 11,6	Línea de base	94 (66/70)	86 - 98	90 (666/738)	88 - 92	48 (66/138)	39 - 57	99 (666/670)	99 - 100
	≥ 1-3 horas	98 (39/40)	87 - 100	90 (446/494)	87 - 93	45 (39/87)	34 - 56	100 (446/447)	99 - 100
	≥ 3-6 horas	100 (43/43)	92 - 100	88 (351/401)	84 - 91	46 (43/93)	36 - 57	100 (351/351)	99 - 100
	≥ 6-9 horas	93 (13/14)	66 - 100	84 (81/97)	75 - 90	45 (13/29)	26 - 64	99 (81/82)	93 - 100
Hombres: 19,8	Línea de base	91 (136/149)	86 - 95	88 (707/801)	86 - 90	59 (136/230)	53 - 66	98 (707/720)	97 - 99
	≥ 1-3 horas	96 (77/80)	89 - 99	88 (419/476)	85 - 91	58 (77/134)	49 - 66	99 (419/422)	98 - 100
	≥ 3-6 horas	93 (88/95)	85 - 97	86 (404/470)	83 - 89	57 (88/154)	49 - 65	98 (404/411)	97 - 99
	≥ 6-9 horas	96 (21/22)	77 - 100	87 (96/111)	79 - 92	58 (21/36)	41 - 75	99 (96/97)	94 - 100

Nota: El ensayo Access hsTnI no está diseñado para utilizarse de forma aislada; los resultados deben interpretarse junto con otras pruebas de diagnóstico e información clínica.

Análisis de los valores delta

Los valores delta indican un aumento o caída importante entre las mediciones de cTnI de serie. El uso de los valores delta puede mejorar la especificidad clínica y el PPV para IM agudo en comparación con una evaluación basada en el umbral de corte del URL del percentil 99 de forma única.^{32,33} Cuando se obtienen las muestras de serie y los valores delta de cTnI se consideran en el contexto clínico de cada paciente, el IM agudo se puede distinguir de forma rápida respecto a otras afecciones que causan lesiones miocárdicas. Los valores delta deben definirse de forma específica para los ensayos de los fabricantes y debe haber criterios claros sobre el método de cálculo.¹³

Se realizó un análisis para evaluar la exactitud del diagnóstico de los posibles valores delta para Access hsTnI cuando se utilizó junto con el URL del percentil 99; se incluyeron 1721 sujetos del estudio prospectivo multicéntrico. En el análisis se utilizaron muestras de plasma con heparina de litio. Se evaluaron dos grupos:

- Sujetos con un valor cTnI para el URL > al percentil 99 y un cambio de cTnI máximo observado \geq valor delta entre los puntos temporales (resultado positivo)
- Sujetos que no tenían un valor cTnI para el URL > al percentil 99 o no tenían un cambio de cTnI \geq valor delta entre los puntos de tiempo o ambos (resultado negativo)

Los resultados se compararon con los estados de IM reales de todos los sujetos, según lo determinado por el grupo de validación independiente. La sensibilidad, la especificidad, el PPV y el NPV se incluyen en la Tabla 4.0. Los valores delta también se evaluaron junto con los URL del percentil 99 por sexo, evaluando a hombres y mujeres por separado; no se detectó ninguna repercusión importante en la exactitud del diagnóstico.

La especificidad utilizando el umbral de corte del URL del percentil 99 de forma única oscilaba entre 84-90 %. Cuando se añadió un valor delta al análisis, la especificidad oscilaba entre 92-99 % en función de la magnitud del valor delta considerado. El valor predictivo positivo (PPV) utilizando el umbral de corte del URL del percentil 99 de forma única oscilaba entre 45-59 %. Cuando se añadió un valor delta al análisis, el PPV oscilaba entre 62-90 % en función de la magnitud del valor delta considerado.

Tabla 4.0 La exactitud en el diagnóstico de los valores de cambio delta junto con las elevaciones > al umbral de corte del percentil 99 general: 17,5 pg/mL (ng/L)

Valor de cambio delta (\geq) pg/mL (ng/L)	Tiempo de extracción de serie	% de sensibilidad (n/N)	% de especificidad (n/N)	% de PPV (n/N)	% de NPV (n/N)
3	Valor de referencia frente a 1-3 horas	76 (94/123)	95 (938/986)	66 (94/142)	97 (938/967)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	87 (109/125)	92 (759/826)	62 (109/176)	98 (759/775)
5	Valor de referencia frente a 1-3 horas	71 (87/123)	97 (959/986)	76 (87/114)	96 (959/995)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	78 (97/125)	95 (788/826)	72 (97/135)	97 (788/816)
11	Valor de referencia frente a 1-3 horas	61 (75/123)	99 (971/986)	83 (75/90)	95 (971/1019)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	60 (75/125)	98 (805/826)	78 (75/96)	94 (805/855)
22	Valor de referencia frente a 1-3 horas	50 (62/123)	99 (979/986)	90 (62/69)	94 (979/1040)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	54 (67/125)	99 (817/826)	88 (67/76)	93 (817/875)

Nota: Los valores de PPV y NPV dependen de la prevalencia y los resultados variarán en función del centro y de la región. Cada laboratorio debe validar sus propios datos o establecer sus propios valores delta para garantizar la

representación adecuada de las poblaciones específicas. Los valores delta no están diseñados para utilizarse en aislamiento; los resultados deben interpretarse junto con otras pruebas de diagnóstico e información clínica.

COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS

Un estudio basado en CLSI EP09c, 3.^{34a} edición, utilizando la regresión de Passing-Bablok y la correlación de Pearson, comparó el sistema de inmunoensayo Access 2 y el analizador de inmunoensayo Dxl 9000 Access.

Tabla 5.0 Resultados del estudio de comparación entre métodos

N	Rango de medición analítica* (pg/mL [ng/L])	Pendiente	Pendiente IC del 95 %	Intersección	Intersección IC del 95 %	Coefficiente de correlación R
566	2,0 - 25 496	1,06	1,05 - 1,06	-0,46	(-0,57) - (-0,31)	0,996

*El rango refleja los valores de Access 2

LINEALIDAD

Un estudio basado en CLSI EP06-Ed2³⁵ realizado en el analizador de inmunoensayo Dxl 9000 Access determinó que el ensayo demostró linealidad en el intervalo de medición.

IMPRECISIÓN

El ensayo fue diseñado para obtener la imprecisión dentro del laboratorio como se indica a continuación:

- $DE \leq 1,15$ pg/mL (ng/L) a concentraciones $< 11,5$ pg/mL (ng/L)
- $CV \leq 10,0$ % a concentraciones $\geq 11,5$ pg/mL (ng/L)

Un estudio basado en CLSI EP05-A3³⁶ realizado en el analizador de inmunoensayo Dxl 9000 Access analizó varias muestras por duplicado en 2 análisis por día durante un mínimo de 20 días.

Tabla 6.0 Imprecisión en los resultados del estudio

pg/mL (ng/L)			Repetibilidad (intraserie)		Interserial		Interdiario		En el laboratorio	
Muestra	N	Media	DE	% CV	DE	% CV	DE	% CV	DE	% CV
Muestra 1	80	2,4	0,24	10,0	0,04	1,7	0,00	0,1	0,24	10,1
Muestra 2	80	7,7	0,37	4,8	0,12	1,6	0,10	1,3	0,40	5,2
Muestra 3	80	9,5	0,26	2,7	0,12	1,3	0,00	0,0	0,28	3,0
Muestra 4	80	13	0,4	2,8	0,2	1,6	0,0	0,0	0,4	3,2
Muestra 5	80	20	0,4	1,9	0,2	0,8	0,3	1,7	0,5	2,7
Muestra 6	80	100	1,4	1,4	1,4	1,4	0,6	0,6	2,1	2,1
Muestra 7	80	4814	62,1	1,3	0,4	0,0	61,7	1,3	87,5	1,8
Muestra 8	80	24700	356,8	1,4	141,1	0,6	169,1	0,7	419,3	1,7

Especificidad analítica / Interferencias

Las muestras de plasma y suero con heparina de litio que contienen concentraciones de cTnI, de aproximadamente 10 pg/mL (ng/L) y 100 pg/mL (ng/L), se enriquecieron con las sustancias siguientes y se analizaron en un sistema de inmunoensayo Access 2 único y un sistema de inmunoensayo Dxl único. Los valores se calcularon según se indica en el documento EP7-A2 del CLSI.³⁷ Se determinó la interferencia con los controles de pruebas (sin sustancias

interferentes añadidas) y las muestras de prueba coincidentes (con sustancias interferentes añadidas). No se observaron interferencias importantes en los niveles analizados en la tabla 7.0. El cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba era de $\pm 10\%$ para muestras de $> 11,5$ pg/mL (ng/L). Para muestras $\leq 11,5$ pg/mL (ng/L), el cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba se encontraba dentro de 2DE; donde 2DE se define como 2,30 pg/mL (ng/L).

Tabla 7.0 Sustancias probadas que causan interferencias

Sustancia	Concentración añadida	Sustancia	Concentración añadida
Paracetamol	50 mg/dL	Fibrinógeno	1000 mg/dL
Acido acetilsalicílico	65 mg/dL	Furosemida	40 mg/dL
Atenolol	1 mg/dL	Hemoglobina	4 mg/mL
Atorvastatina	20 μ g/mL	Albúmina sérica humana	6000 mg/dL
Bilirrubina (conjugado)	40 mg/dL	Ibuprofeno	50 mg/dL
Bilirrubina (no conjugada)	20 mg/dL	Intralipid	3000 mg/dL
Bivalirudina	42 μ g/mL	Heparina de sodio	28,8 U/mL
Cafeína	10 mg/dL	Metildopa	2,5 mg/dL
Captoprilo	5 mg/dL	Nitrofurantoína	6,4 mg/dL
Cinarizina	40 mg/dL	Nistatina	2 mg/dL
Clopidogrel	75 μ g/mL	Fenobarbital	20 μ g/mL
Cocaína	2 mg/dL	Rifampicina	60 μ g/mL
Ciclosporina	5 μ g/mL	Rosuvastatina	20 μ g/mL
Digoxina	200 ng/mL	Activador tisular del plasminógeno (TPA)	2,5 μ g/mL
Dopamina	65 mg/dL	Verapamil	16 mg/dL

Se realizó un estudio para evaluar la posible reactividad cruzada del ensayo con otras sustancias similares estructuralmente al cTnI. Las muestras de plasma y suero con heparina de litio que contienen concentraciones de cTnI, de aproximadamente 10 pg/mL (ng/L) y 100 pg/mL (ng/L), se enriquecieron con las sustancias siguientes y se analizaron en un sistema de inmunoensayo Access 2 único y un sistema de inmunoensayo Dxl 800 único. Los valores se calcularon según se indica en el documento EP7-A2 del CLSI.³⁷ No se observó reactividad cruzada importante en los niveles analizados en la tabla 8.0. El cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba era de $\pm 10\%$ para muestras de $> 11,5$ pg/mL (ng/L). Para muestras $\leq 11,5$ pg/mL (ng/L), el cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba se encontraba dentro de 2DE; donde 2DE se define como 2,30 pg/mL (ng/L).

Tabla 8.0 Reactantes cruzados analizados

Sustancia	Concentración añadida (ng/mL)
Actina	1000
CK-MB	1000
Myoglobin	1000
Miosina	1000
Troponina cardíaca C	250
Troponina esquelética I	250

Tabla 8.0 Reactantes cruzados analizados, Continúa

Sustancia	Concentración añadida (ng/mL)
Tropomiosina	1000
Troponina cardiaca T	125

CAPACIDAD DE DETECCIÓN

Se realizaron estudios del Límite de Blanco (LB), el Límite de Detección (LD) y el Límite de Cuantificación (LQ) en el analizador de inmunoensayo Dxl 9000 Access siguiendo la directriz EP17-A2 del CLSI³⁸. En el estudio del LB se emplearon varios lotes de reactivos y 3 instrumentos a lo largo de un mínimo de 3 días. En los estudios del LD y LQ se emplearon varios lotes de reactivos y 3 instrumentos a lo largo de un mínimo de 5 días.

Tabla 9.0 Resultados del estudio de capacidad de detección

	TIPO DE MUESTRA	Resultado máximo observado pg/mL (ng/L)
Límite de Blanco (LB)	Calibrador S0 y Diluyente A de muestras y	0,5
Límite de Detección (LD)	Heparina de litio	0,8
	Suero	0,9
Límite de cuantificación (LQ) ≤ 20 % de CV en laboratorio	Heparina de litio	0,8
	Suero	1,0
Límite de cuantificación (LQ) ≤ 10 % de CV en laboratorio	Heparina de litio	2,4
	Suero	2,0

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para pacientes/usuarios/terceros de la Unión Europea y países con el mismo régimen normativo (Reglamento 2017/746/UE sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro); si, durante el uso de este dispositivo o como resultado de su uso, se produjese un incidente grave, informe al fabricante y/o a su representante autorizado y a la autoridad nacional.

El resumen de seguridad y rendimiento estará disponible en la página web de Eudamed.

Beckman Coulter, el logotipo estilizado y las marcas de productos y servicios de Beckman Coulter aquí mencionadas son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Beckman Coulter, Inc. en Estados Unidos y otros países.

Puede estar cubierto por una o más patentes. Véase www.beckmancoulter.com/patents.

HISTORIAL DE REVISIONES

Revisión A

Nueva publicación de Dxl Access Immunoassay Analyzer reagent IFU (Instrucciones de uso [IFU] del reactivo del analizador de inmunoensayo Dxl Access).

LISTA DE SÍMBOLOS


El glosario de símbolos está disponible en beckmancoulter.com/techdocs (número de documento C02724).

REFERENCIAS

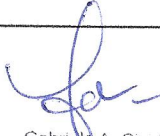
1. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans* 1979; 7: 593-617.
2. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett* 1990; 270: 57-61.
3. Perry SV. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Mol Cell Biochem* 1999; 190: 9-32.
4. Katrukha A. Antibody selection strategies in cardiac troponin assay. In: Wu AHB, editor. *Cardiac markers*, 2nd ed. Totowa (NJ): Humana Press Inc., 2003, 173-185.
5. Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, Le Nguyen D, Pau B. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol* 1992; 29: 271-278.
6. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-1272.
7. Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta.* 1996; 245: 19-38.
8. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1-11.
9. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191-1202.
10. Jeremias A, Gibson CM. Narrative Review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-91.
11. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269.
12. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2871-2872.
13. *Clinical Applications of Cardiac Bio-markers*. IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 26 July 2014. Web. 14 Feb. 2017.
14. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252-7.
15. Apple F, Ler R, Murakami M. Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay 99th Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. *Clinical Chemistry* 58:11, 1574–1581 (2012).
16. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1753-8.
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267-315.

18. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. Clin Chem 1999; 45: 1104-1121.
19. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.
20. Approved Standard - Sixth Edition, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture, H3-A6. 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute.
21. Approved Guideline - Seventh Edition, Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens, GP41. 2017. Clinical and Laboratory Standards Institute.
22. Marks V. False-Positive Immunoassays Results; a Multicenter Survey of Erroneous Immunoassay Results from Assays of 74 Analytes in 10 Donors from 66 Laboratories in Seven Countries. Clin Chem 2002;48:2008-16
23. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC \Rightarrow QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
24. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. Clin Chem 2000; 46: 1037-1038.
25. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48: 613-621.
26. Lingwood D, Ballantyne JS. Alkaline phosphatase-immunoglobulin conjugate binds to lipids in vitro, independent of antibody selectivity. Journal of Immunological Methods 2006; 311: 174-177.
27. Lum G, Solarz D, Farney L. False Positive Cardiac Troponin Results in Patients Without Acute Myocardial Infarction. Labmedicine 2006; 37(9): 546-550.
28. Christenson RH, Bunk DM, Schimmel H, Tate JR. Put Simply, Standardization of Cardiac Troponin I Is Complicated. Clin Chem 2012; 58:1 165-168.
29. Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Noble JE, Porter RA, Schimmel H, Wang L, Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurement: past and present. Pathology 2010, 42(5): 402-8.
30. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2173-95. Circulation 2007; 116: 2634-53.
31. CLSI. Clinical Evaluation of Immunoassays; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document I/LA21-A2. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
32. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. Int J Cardiol. 2013 Oct 3; 168(3):2602-8
33. Morrow DA, Bonaca MP, Real World Application of "Delta" Troponin. JACC Vol 62, No. 14, 2013
34. Approved Guideline - Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples, EP09c, 3rd Edition. June 2018. Clinical and Laboratory Standards Institute.
35. Approved Guideline – Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, EP06-Ed2. November 2020. Clinical and Laboratory Standards Institute.
36. Approved Guideline – Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures, EP05-A3. October 2014. Clinical and Laboratory Standards Institute.
37. Approved Guideline - Interference Testing in Clinical Chemistry, EP7-A2. November 2005. Clinical and Laboratory Standards Institute.

38. Approved Guideline - Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, EP17-A2. June 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute.

 IMMUNOTECH SAS A Beckman Coulter Company, 130, Avenue de Lattre de Tassigny,
BP 177, 13276 Marseille Cedex 9, France, +(33) 4 91 17 27 27
www.beckmancoulter.com


Lionel Zaga
Beckman Coulter Argentina S.A
APODERADO


Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

SOLO PARA USO PROFESIONAL

Únicamente con receta médica

PRINCIPIO**USO PREVISTO**

El ensayo Access hsTnI es un inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de alta sensibilidad de niveles de troponina I cardiaca (cTnI) en suero y plasma humanos, utilizando los sistemas de inmunoensayo Access como una ayuda en el diagnóstico del infarto de miocardio (IM).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

Las troponinas (I, C y T) forman parte de un complejo de proteínas que modulan la interacción mediada por calcio entre la actina y la miosina dentro de las células musculares.¹ La nomenclatura de estas proteínas diferenciadas del complejo de troponina se deriva de su respectiva función en la contracción muscular. La troponina T ancla el complejo de troponina a la tropomiosina del filamento fino, mientras que la troponina I inhibe la actomiosina ATPasa, y la troponina C es una subunidad de unión al calcio. Se han identificado tres isoformas de troponina I (TnI): una relacionada con el músculo esquelético rápido; otra, con el músculo esquelético lento; y otra, con el músculo cardiaco. Las isoformas lentas y rápidas tienen un peso molecular similar de aproximadamente 20 000 dalton (Da) cada una. La isoforma de TnI cardiaca tiene un peso molecular de aproximadamente 24 000 Da y contiene una cola traslacional de 31 aminoácidos en el extremo N de la molécula.^{2,3} Esta secuencia y la diferencia de 42 % y 45 % con las secuencias de otras dos isoformas han hecho posible la generación de anticuerpos monoclonales altamente específicos sin reactividad cruzada con otras formas de TnI no cardíacas.^{4,5} Como resultado de su alta especificidad tisular, la cTnI es un marcador cardiaco de alta sensibilidad para lesiones miocárdicas. El ensayo Access hsTnI utiliza anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos contra la cTnI humana.

En el infarto de miocardio, los niveles de cTnI aumentan en las horas posteriores a la aparición de los síntomas cardíacos, alcanzando un pico a las 12-16 horas y pueden permanecer elevados durante 4-9 días después del IM.^{6,7} Numerosas patologías pueden causar aumentos de troponina sin cardiopatía isquémica sintomática.^{8,9} Estas patologías incluyen, entre otras, insuficiencia cardiaca congestiva, traumatismo agudo y crónico, cardioversión eléctrica, hipertensión, hipotensión, arritmias, embolia pulmonar, asma grave, sepsis, enfermedad crítica, miocarditis, accidente cerebrovascular, cirugía no cardiaca, ejercicio extremo, toxicidad por fármacos (adriamicina, 5-fluorouracilo, herceptin, veneno de serpiente), enfermedad renal en etapa terminal y rabdomiólisis con lesiones cardíacas.^{9,10} Es importante destacar que estas otras etiologías no suelen presentar el patrón clásico de ascenso y descenso que se experimenta con un IM, lo que evidencia la importancia de la monitorización continua cuando la situación clínica no está clara.^{8,11}

Definición de infarto de miocardio

En 2018, un grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Estadounidense de Cardiología (ACC), la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA) y la Federación Mundial del Corazón (WHF) publicó una redefinición actualizada del IM en la que la troponina cardiaca (cTn) juega un papel fundamental.¹¹

El documento Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (Cuarta definición universal del infarto de miocardio) de 2018 establece que, en los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con dolor torácico u otros signos de isquemia aguda de miocardio, los criterios para el diagnóstico del IM son:

Detección de un ascenso o un descenso de los valores de cTn con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (LSR) y con al menos uno de los siguientes:

- Síntomas de isquemia miocárdica;
- Nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG);
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG;
- Signos evidentes en el diagnóstico por imágenes de una nueva pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía en el movimiento de la pared regional con un patrón compatible con una etiología isquémica;
- Identificación de un trombo coronario mediante angiografía o autopsia.¹¹

Además, el documento Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (Cuarta definición universal del infarto de miocardio) recomienda un nivel de imprecisión óptimo (coeficiente de variación o CV) para los ensayos de troponina $\leq 10\%$ en el percentil 99 del LSR de una población sana.

La troponina cardiaca debe medirse en el momento del ingreso y, a continuación, en serie a intervalos regulares para demostrar un aumento o caída en los valores de cTn. Cuando un aumento del valor de cTn no permite el diagnóstico de isquemia miocárdica aguda, debe realizarse una búsqueda cuidadosa de otras causas posibles de lesiones miocárdicas.¹²

Ensayos de troponina de alta sensibilidad

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) ha publicado directrices sobre los ensayos de troponina de alta sensibilidad. Para ser clasificado como ensayo de alta sensibilidad, se deben cumplir dos requisitos de rendimiento:

- El ensayo debe tener una imprecisión analítica de $\leq 10\%$ CV en el URL del percentil 99 de una población sana.
- El ensayo debe poder medir la cTn por encima del límite de detección en $\geq 50\%$ de una población sana.¹³

En comparación con los ensayos de troponina actuales, los ensayos de alta sensibilidad demuestran una mejora notable de la precisión al nivel del URL del percentil 99 y por debajo de este, lo que permite una mejor distinción de las pequeñas diferencias en los valores de cTn entre las mediciones de serie.¹⁴ Una mayor precisión en la determinación del URL del percentil 99 también ha permitido informar de intervalos de referencia distintos para sujetos hombres y mujeres.¹⁵ Varios estudios han confirmado que los ensayos de alta sensibilidad detectan la liberación de cTn previamente y aumentan la sensibilidad para el diagnóstico de IM en el cuadro clínico inicial. Esto puede facilitar la inclusión o exclusión de IM de forma previa.^{14,16,17}

METODOLOGÍA

El ensayo Access hsTnI es un ensayo inmunoenzimático secuencial de dos pasos ("sándwich"). El anticuerpo monoclonal anti-cTnI conjugado con fosfatasa alcalina se añade a una cubeta de reacción junto con un tampón y una muestra que contienen surfactante. Después de una incubación corta, se añaden partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-cTnI. La cTnI humana se une con el anticuerpo anti-cTnI en la fase sólida, mientras que el conjugado de anticuerpo anti-cTnI-fosfatasa alcalina reacciona con diferentes sitios antigénicos en las moléculas de cTnI. Después de la incubación de un recipiente de reacción, los materiales ligados a la fase sólida se mantienen en un campo magnético mientras que los materiales no ligados se limpian. Acto seguido, el sustrato quimioluminiscente se añade al recipiente y la luz creada por la reacción se mide con un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de la cTnI en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determina basándose en una curva de calibración de puntos múltiples almacenada.

MUESTRA

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

1. Las muestras de plasma con heparina de litio y las muestras de suero son las preferidas. El plasma con EDTA es un tipo de muestra aceptable. **Las muestras de plasma con heparina de litio, las muestras de plasma con EDTA y las muestras de suero no deberían utilizarse de forma intercambiable.**¹⁸ Los valores del percentil 99 que se presentaron en la sección Resultados previstos se aplican a las muestras de plasma con heparina de litio y a las muestras de suero. Debería aplicarse un factor de conversión del 0,90 al percentil 99 para las muestras de plasma con EDTA.

EJEMPLO: $0,90 \times [\text{URL del percentil 99 en plasma con heparina de litio}] = [\text{URL del percentil 99 en plasma con EDTA}]$.

2. El papel de los factores preanalíticos en las pruebas de laboratorio se ha descrito en diversos documentos publicados.^{19,20} Para minimizar el efecto de los factores preanalíticos, debe prestarse atención a las siguientes recomendaciones de manipulación y procesamiento de las muestras de sangre:²¹
 - Recoger todas las muestras de sangre observando las precauciones habituales de la venopunción.
 - Permita que las muestras del suero coagulen totalmente antes de la centrifugación en posición vertical y con el cierre hacia arriba.
 - Los tubos de no anticoagulados que contienen un separador de gel se deben almacenar en posición vertical tan pronto como finalice la mezcla.
 - El tiempo del contacto del suero y las células antes de la centrifugación se ajusta a las recomendaciones del fabricante del tubo de muestra. La coagulación se puede ralentizar en temperaturas más frías o si el paciente se somete a tratamiento anticoagulante.
 - Mantener las probetas cerradas en todo momento.
 - Separe físicamente el suero o el plasma de las células lo antes posible. Cierre el tubo de muestra de forma hermética e inmediata.
 - Se deben almacenar las muestras herméticamente cerradas a temperatura ambiente (de 15 a 30 °C) durante un periodo de tiempo de hasta 8 horas.
 - Si el ensayo no se realizara dentro de las 8 horas siguientes, refrigerar las muestras a una temperatura de 2 a 8 °C.
 - Si el ensayo no va a realizarse en las 48 horas siguientes, el suero y el plasma con heparina se deben congelar a una temperatura de -20 °C o inferior. El plasma con EDTA no debe congelarse.
 - Las muestras congeladas se pueden almacenar hasta un máximo de 180 días antes de realizar las pruebas.
 - Descongelar las muestras una sola vez.
3. Observar las siguientes recomendaciones a la hora de preparar las muestras:
 - Asegúrese de que la fibrina residual y la materia celular se hayan eliminado antes del análisis. En caso contrario, se pueden obtener resultados falsamente elevados.²²
 - Para el plasma, evite transferir material de la capa de plaquetas/leucocitos que se sitúa justo encima de los glóbulos rojos. Si se utiliza un rotor de ángulo fijo para la centrifugación, tenga cuidado de no volver a suspender las plaquetas.
 - Transfiera las muestras turbias de suero y plasma desde su tubo original y vuelva a centrifugarlas antes del ensayo. Nunca centrifugue una muestra en un tubo original que contenga un dispositivo separador (barrera de gel) más de una vez.
 - Siga las recomendaciones de centrifugado del fabricante de tubos de recogida de muestras de sangre.

4. Cada laboratorio deberá determinar la validez de sus propios tubos de recogida de muestras de sangre y de sus productos para separación de suero. Pueden existir diferencias en estos productos entre diferentes fabricantes y, en ocasiones, entre distintos lotes.

REACTIVOS

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

Envase de reactivos Access hsTnl

N.º de catálogo B52699: 100 determinaciones, 2 paquetes, 50 pruebas/paquete

- Se suministra listo para utilizar.
- Debe conservarse en posición vertical y en frigorífico, a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Conservar en frigorífico de 2 a 10 °C durante un mínimo de dos horas antes de utilizar en el instrumento.
- Permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacena a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Permanece estable a una temperatura de 2 °C a 10 °C durante 64 días después del uso inicial.
- Una rotura de la capa elastomérica del envase o la presencia de valores de control de calidad fuera de rango son indicios de un posible deterioro.
- Desechar el envase del reactivo si presenta algún daño (p. ej., rotura de la capa elastomérica).

Well	Contenido	Ingredientes
R1a:	3,25 mL	Dynabeads* Partículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos monoclonales murinos anti-cTnl humana suspendidos en tampón salino TRIS, con surfactante, albúmina sérica bovina (BSA), 0,1 % de azida sódica y 0,1 % de ProClin** 300.
R1b:	9,95 mL	0,1N NaOH
R1c:	3,1 mL	TRIS solución salina tamponada, surfactante, proteína (ratón), azida sódica a < 0,1 %, y ProClin* 300 al 0,1 %.
R1d:	3,1 mL	Conjugado de anticuerpo monoclonal de oveja anti-cTnl humana fosfatasa alcalina diluido en tampón ACES salino, con surfactante, matriz de BSA, proteína (bovina, oveja y ratón), <0,1 % de azida sódica y 0,25 % de ProClin 300.

*Dynabeads es una marca registrada de Dynal A.S., Oslo, Noruega.

**ProClin™ es una marca registrada de Dow Chemical Company ("Dow") o una empresa asociada a Dow.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras de los pacientes y los hemoderivados pueden procesarse rutinariamente con un mínimo de riesgo utilizando el procedimiento descrito. No obstante, deben manipularse dichos productos como potencialmente infecciosos con arreglo a las precauciones universales y a las buenas prácticas de laboratorio clínico, independientemente de su origen, tratamiento o certificación previa. Debe utilizarse un desinfectante apropiado para la descontaminación. Deben conservarse y eliminarse dichos materiales y sus envases con arreglo a las normas y directrices locales.
- Para conocer los riesgos que presenta el producto, consulte las siguientes secciones: INGREDIENTES DEL REACTIVO, CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA.

COMPOSICIÓN DE LOS REACTIVOS

PRECAUCIÓN

El conservante de azida sódica puede formar compuestos explosivos en las tuberías metálicas del desagüe. Véase el NIOSH Bulletin: Explosive Azide Hazard (Boletín de NIOSH: Peligro de explosión con la azida) (16/8/76). Para evitar la posible acumulación de compuestos de azida, limpie con agua los tubos de desagüe tras la eliminación del reactivo sin diluir. Para desechar la azida sódica deben seguirse las normativas locales adecuadas.

CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA

hsTnl PMP (Compartimiento R1a)

ATENCIÓN



H316

Provoca irritación cutánea leve.

H317

Puede provocar una reacción cutánea alérgica.

H319

Provoca irritación ocular grave.

H412

Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273

No dispersar en el medio ambiente.

P280

Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.

P332+P313

En caso de irritación cutánea: consultar a un médico.

P333+P313

En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.

P337+P313

Si la irritación ocular persiste: consultar a un médico.

P362+P364

Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla.

Eter polioxietilénlaurílico . 1 - <3 %

masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

0,1N NaOH (Compartimiento R1b)

PELIGRO



H314

Provoca graves quemaduras en la piel y lesiones oculares.

P280	Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.
P301+P330+P331	EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagar la boca. NO provocar el vómito.
P303+P361+P353	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Enjuagar la piel con agua.
P305+P351+P338	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado.
P310	Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico. Hidróxido de sodio 0,1 - 1 %

Tampón del reactivo de hsTnl
(Compartimiento R1c)

ATENCIÓN



H316	Provoca irritación cutánea leve.
H317	Puede provocar una reacción cutánea alérgica.
H412	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P273	No dispersar en el medio ambiente.
P280	Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.
P332+P313	En caso de irritación cutánea: consultar a un médico.
P333+P313	En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.
P362+P364	Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla. 3-((3-Colamidopropil) dimetilamonio) -propano sulfonato 1 - 5 % masa de reacción de: 5-cloro-2- metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

Conjugado de hsTnl (Compartimiento
R1d)

ATENCIÓN



H317	Puede provocar una reacción cutánea alérgica.
------	---

H412	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P273	No dispersar en el medio ambiente.
P280	Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.
P333+P313	En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.
P362+P364	Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla.

masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

SDS	La ficha de datos de seguridad está disponible en beckmancoulter.com/techdocs
------------	--

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS CON EL KIT DE REACTIVOS

1. Calibradores Access hsTnl
Se suministran a cero y aproximadamente 30,7; 144; 567; 2293; 9280 y 27 027 pg/mL (ng/L).
N.º de catálogo: B52700
2. Materiales de control de calidad: material de control de calidad comercial
3. Diluyente de muestra A Access: Access Sample Diluent A
Cat. Núm. Vial. 81908
Cat. Núm. Envase de diluyente A79783 (para utilizar con el dispositivo de dilución incorporada del sistema UniCel DxI.)
4. Sustrato: Access Substrate
Cat. Núm. 81906
5. Tampón de lavado II Access, n.º de cat. A16792
Tampón de lavado II UniCel DxI, n.º de cat. A16793

EQUIPAMIENTO Y MATERIALES

R1 Envases de reactivos Access hsTnl

CALIBRACIÓN

INFORMACION SOBRE LA CALIBRACIÓN

Se requiere una curva de calibración activa para todas las pruebas. Para el ensayo Access hsTnl, es necesaria la calibración cada 63 días. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la teoría de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba de calibración y la revisión de los datos de calibración.

CONTROL DE CALIDAD

Los materiales del control de calidad (CC) simulan las características de las muestras y son fundamentales para el control del rendimiento del sistema de los ensayos inmunoquímicos. Como las muestras se pueden procesar en cualquier momento en un formato de "acceso aleatorio" en lugar del formato de "lote", los materiales del control de calidad deben incluirse en cada período de tiempo de 24 horas.²³ Incluya materiales de control de calidad disponibles en el mercado que cubran por lo menos dos niveles de analito. Se recomienda que al menos un nivel esté dirigido cerca del umbral de IM. El uso más frecuente de controles o el uso de controles adicionales se deja a elección del usuario y debe basarse en buenas prácticas de laboratorio o en los requisitos para acreditación del laboratorio y las leyes pertinentes. Siga las instrucciones del fabricante para la reconstitución y el almacenamiento. Cada laboratorio debe establecer valores medios e intervalos aceptables para garantizar un rendimiento adecuado. La cTnI humana nativa se utilizó en el desarrollo del ensayo. Los materiales de control de calidad que contienen TnI de otros orígenes (p. ej., antígenos recombinantes) pueden comportarse de manera diferente. Los resultados del control de calidad que no se inscriben dentro de los rangos aceptables pueden indicar resultados de pruebas no válidos. Examine todos los resultados de pruebas generados desde la obtención del último punto de prueba aceptable del control de calidad para este analito. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre revisar los resultados del control de calidad.

PROCEDIMIENTOS DE TEST

COMENTARIOS SOBRE EL PROCEDIMIENTO

1. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener una descripción específica de la instalación, puesta en marcha, principios de funcionamiento, características de rendimiento del sistema, instrucciones de funcionamiento, procedimientos de calibración, limitaciones y precauciones operativas, riesgos, mantenimiento y resolución de problemas.
2. Mezclar el contenido de los envases de reactivo nuevos (sin perforar) invirtiendo suavemente los envases varias veces antes de cargarlos en el instrumento. No invierta envases abiertos (perforados).
3. Use cincuenta y cinco (55) μL de la muestra para cada determinación además del recipiente de muestras y de los volúmenes muertos del sistema al solicitar el ensayo hsTnI. Use cincuenta (50) μL de la muestra además del recipiente de muestras y de los volúmenes muertos del sistema para cada determinación con el dispositivo de dilución incorporada del sistema Dxl (nombre de la prueba: dhsTn). Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para determinar el mínimo volumen de muestra requerido.
4. La unidad de medida predeterminada del sistema para los resultados de las muestras es pg/mL. Para cambiar las unidades de información de muestras al sistema internacional de unidades (unidades del SI), ng/L, consulte el sistema de ayuda o los manuales del sistema apropiados. Para convertir manualmente concentraciones al sistema internacional, multiplique pg/mL por el factor de multiplicación 1.

PROCEDIMIENTO

Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la manipulación de las muestras, la configuración de los tests, las solicitudes de tests y las revisiones de los resultados de los tests.

- Seleccione hsTnI como nombre de prueba para realizar ensayos con muestras que contengan concentraciones de cTnI total máximas equivalentes hasta la concentración del calibrador Access hsTnI S6.
- Los usuarios de UniCel Dxl pueden utilizar la función de dilución incorporada de UniCel Dxl (el nombre de la prueba es dhsTn) para realizar ensayos con muestras que contengan concentraciones de cTnI total superiores a la del calibrador Access hsTnI S6.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de las pruebas quedan automáticamente determinados por el software del sistema. La cantidad de analito de la muestra se determina basándose en la producción de luz medida a través de los datos de calibración almacenados. Los resultados de las pruebas pueden revisarse empleando las pruebas de detección pertinentes. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener instrucciones completas acerca de la revisión de resultados de las muestras.

INFORME DE LOS RESULTADOS

RESULTADOS ESPERADOS

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico para establecer el URL del percentil 99 en una población de adultos aparentemente sanos. Se evaluaron muestras de plasma con heparina de litio y muestras de suero. Se incluyeron individuos de 21 a 99 años en cinco ubicaciones geográficas distintas en los Estados Unidos. Se incluyó un total de 494 hombres y 595 mujeres con 45 % \geq 60 años.

Los sujetos fueron encuestados y se les excluyó en el caso de cumplir alguno de los siguientes criterios:

- Enfermedades del sistema cardiovascular o relacionadas con este
- Toma de medicamentos actual para tratar una enfermedad cardiovascular
- Diabetes
- Enfermedad renal crónica.
- Otras enfermedades crónicas importantes (p. ej., cáncer, EPOC, HIV, lupus eritematoso, etc.)
- Infección vírica o bacteriana grave
- Embarazo

El límite superior de referencia (URL) del percentil 99 observado en 1089 muestras de plasma con heparina de litio analizadas utilizando el método no paramétrico es de 17,5 pg/mL (ng/L) (IC del 95 %: 12,6-20,7). No se observaron diferencias cuantitativas en los resultados entre las muestras de suero y las muestras de plasma con heparina de litio.

Tabla 1.0 URL del percentil 99 de una población sana

Población	N	URL del percentil 99 pg/mL (ng/L)	IC del 95 % pg/mL (ng/L)
Mujeres	595	11,6	8,4 - 18,3
Varones	494	19,8	14,0 - 42,9
Total	1089	17,5	12,6 - 20,7

Nota: Cada laboratorio debe validar o establecer sus propios intervalos de referencia para garantizar la representación adecuada de las poblaciones específicas.

Las directrices actuales de la IFCC indican que los ensayos de alta sensibilidad deben tener una imprecisión analítica \leq 10 % CV en el URL del percentil 99 de una población sana.¹³ Para Access hsTnI, el límite de cuantificación (LQ) de 10 % CV se midió para ser 5,6 pg/mL (ng/L).

Además, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) afirma que un ensayo de alta sensibilidad debe poder medir la cTn por encima del límite de detección (LD) en \geq 50 % de una población sana. En el estudio presentado anteriormente, el $>$ 50 % de los sujetos tenía niveles de cTn por encima del límite de detección observado.

Imprecisión en el URL del percentil 99 establecido

La imprecisión prevista en el intervalo de concentración de importancia clínica se representó utilizando los datos de los estudios de LQ, para crear una regresión de mejor ajuste que describiera la relación de la concentración de % CV y

cTnI. El análisis de regresión utilizando muestras de plasma con heparina de litio se evaluó para estimar la imprecisión en los valores del percentil 99 establecidos (Tabla 2.0).

Tabla 2.0 Imprecisión en el URL del percentil 99 establecido

Población	URL del percentil 99 pg/mL (ng/L)	% CV basado en el perfil de imprecisión de LQ
Mujeres	11,6	4,2
Varones	19,8	3,6
Total	17,5	3,7

NOTAS SOBRE EL PROCEDIMIENTO

LIMITACIONES

- Las muestras pueden medirse con precisión dentro del rango analítico comprendido entre el límite de detección más bajo y el valor del calibrador más alto (S6) (aproximadamente 27 027 pg/mL [ng/L]).
 - Si el contenido de una muestra es inferior al límite de detección (LD) más bajo para el ensayo, informe de que el resultado es inferior a ese valor (es decir, < 2,3 pg/mL [ng/L]).
 - Si el contenido de una muestra es superior al valor indicado del calibrador Access hsTnI más alto (S6), informe de que el resultado es superior a ese valor. De modo alternativo, diluya un volumen de muestra con 9 volúmenes de diluyente de muestras Access A.
- Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener instrucciones sobre la introducción de una dilución de la muestra en una solicitud de test. El sistema informa los resultados ajustados para la dilución.
- Función de dilución incorporada que se puede utilizar en los sistemas UniCel Dxl**

La función de dilución integrada del sistema Dxl automatiza el proceso de dilución, utilizando un volumen de muestra con 9 volúmenes de diluyente de muestras Access A, lo que permite cuantificar las muestras hasta 10 veces el valor indicado del calibrador más alto (S6). El sistema informa de los resultados adaptados a la dilución.
- Cuando se analice una muestra con cTnI > 270 000 pg/mL (ng/L), se puede observar una residualidad intraensayo clínicamente significativa si Access hsTnI es la prueba realizada inmediatamente después de la muestra de > 270 000 pg/mL (ng/L) cTnI. Un paquete de reactivos hsTnI abierto o sin abrir usado directamente después de una muestra de > 270 000 pg/mL (ng/L) puede mostrar una residualidad clínicamente significativa que afecte a todas las muestras posteriores que se analicen con ese paquete de reactivos. La magnitud de la residualidad observada es directamente proporcional a la concentración de cTnI presente en esa muestra elevada. En un estudio, la residualidad observada (basada en los límites superiores e inferiores al IC del 95 %) fue de 3-5 pg/mL (ng/L) a partir de una muestra elevada a 270 000 pg/mL (ng/L) y 5-8 pg/mL (ng/L) a partir de una muestra elevada a 500 000 pg/mL (ng/L). En caso de observar un resultado de hsTnI > 270 000 pg/mL (ng/L), realice los pasos siguientes:
 - Retire y deseche todos los paquetes de reactivos Access hsTnI abiertos.
 - Cargue un solo paquete de reactivos Access hsTnI.
 - Procese su CC de hsTnI de niveles bajos actual con todas las pipetas de reactivos configuradas para hsTnI con el fin de verificar que no haya residualidad adicional. NOTA: Los operadores de UniCel Dxl pueden analizar todos los pipeteadores de reactivos configurando un archivo de CC. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la configuración del CC.
 - Repita todas las muestras de hsTnI con resultados positivos generados después de la muestra de > 270 000 pg/mL (ng/L) y siga con el funcionamiento normal.

5. En el caso de los ensayos que emplean anticuerpos, existe la posibilidad de que se produzcan interferencias debidas a anticuerpos heterófilos presentes en la muestra del paciente. Los pacientes expuestos de manera frecuente a animales o que hayan sido tratados mediante inmunoterapia o procedimientos de diagnóstico que emplean inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas pueden producir anticuerpos humanos antianimal (p. ej., HAMA, que interfieren en los inmunoanálisis). Además, otros anticuerpos (por ejemplo, los anticuerpos anti-cabra humanos) pueden estar presentes en las muestras de los pacientes.^{24,25} Esos anticuerpos que crean interferencias pueden causar resultados erróneos. Se deben evaluar cuidadosamente los resultados de los pacientes que se sospeche que puedan tener esos anticuerpos.
6. En la muestra del paciente pueden existir otras posibles interferencias que podrían causar resultados erróneos en los inmunoensayos. Algunos ejemplos que han sido documentados en la bibliografía son el factor reumatoide, la fosfatasa alcalina endógena, la fibrina, y proteínas capaces de unirse a la fosfatasa alcalina.^{26,27} Evaluar cuidadosamente los resultados de las muestras de pacientes en las que se sospeche pueden estar presentes este tipo de interferencias.
7. La troponina I cardiaca humana nativa se utilizó en el desarrollo del ensayo. La troponina I de otro origen (p. ej. antígenos recombinantes) puede comportarse de manera diferente.
8. Los resultados de Access hsTnI deben interpretarse a la luz del cuadro clínico total del paciente, incluidos: síntomas, historial clínico, datos de análisis adicionales y otros datos apropiados.
9. Los resultados de la troponina son distintos entre los métodos debido a la selección de la estandarización o trazabilidad.^{28,29} No utilice los resultados entre los métodos de troponina de forma intercambiable.
10. El ensayo Access hsTnI no demuestra ningún efecto "hook" hasta 2 000 000 pg/mL (ng/L).

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico para evaluar la exactitud del diagnóstico del ensayo Access hsTnI utilizando los URL del percentil 99 establecidos. El estudio se diseñó para establecer el rendimiento clínico de Access hsTnI como una ayuda en el diagnóstico de IM.

El estudio incluyó a 1851 sujetos evaluables de pacientes del servicio de urgencias que presentaban dolor torácico o síntomas isquémicos equivalentes indicativos de síndromes coronarios agudos (ACS). Participaron un total de 14 servicios de urgencias de distintas ubicaciones geográficas y asociados a un hospital de atención primaria, que reflejaban poblaciones de pacientes regionales, urbanos, suburbanos y rurales.

Un grupo independiente de médicos especialistas validó estados de IM reales de todos los sujetos utilizando criterios coherentes con la definición universal de infarto de miocardio.³⁰ Los jueces no conocían los resultados del ensayo de Beckman Coulter ni el diagnóstico de los especialistas. Todos los resultados presentados a continuación estaban basados en los diagnósticos validados. La incidencia de IM era del 13 % (238/1851).

Las muestras se analizaron en tres laboratorios clínicos independientes en varios sistemas de inmunoanálisis Access. Las pruebas se realizaron utilizando muestras de suero y muestras de plasma con heparina de litio. Los resultados del estudio para el plasma con heparina de litio se incluyen en la Tabla 3.0. Los resultados se presentan en los siguientes intervalos de tiempo entre la visita al servicio de urgencias y la recogida de muestras:

- Valor de referencia, \geq 1-3 horas, \geq 3-6 horas y \geq 6-9 horas tras el ingreso

Sensibilidad y especificidad clínicas

La sensibilidad de diagnóstico y (% de IM correctamente diagnosticado) y la especificidad (% de no IM correctamente diagnosticado) se calcularon según la directriz I/LA21-A2 del CLSI.³¹ Las estimaciones de sensibilidad y especificidad se determinaron dividiendo el número de pacientes correctamente diagnosticado por el ensayo Access hsTnI (n) por el número total de pacientes con un diagnóstico validado (N).

Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN)

El PPV (probabilidad de diagnóstico de IM en pacientes con cTnI > URL del percentil 99) y el NPV (probabilidad de diagnóstico de no IM en pacientes con cTnI ≤ URL del percentil 99) se calcularon mediante las directrices I/LA21-A2 del CLSI.³¹ Las estimaciones del PPV se determinaron dividiendo el número de pacientes con los valores de cTnI elevados y los diagnósticos de IM validados (n) por el número total de pacientes con valores de cTnI elevados (N). Las estimaciones del NPV se determinaron dividiendo el número de pacientes con valores de cTnI no elevados y los diagnósticos de no IM validados (n) por el número total de pacientes con valores de cTnI no elevados (N).

El análisis del valor predictivo está directamente relacionado con la prevalencia de la enfermedad en la población de uso previsto. La prevalencia general de IM del 13 % en este estudio es coherente con los resultados de salud pública y documentos e indica que la población del estudio es representativa de la población de uso previsto. Dado que el análisis del valor predictivo depende de la prevalencia, los resultados varían según la región y el centro.

Tabla 3.0 Rendimiento clínico de Access hsTnI utilizando los umbrales de corte del URL del percentil 99 calculado. Se presentan en varios intervalos de tiempo tras el ingreso en el servicio de urgencias

Umbral de corte del URL del percentil 99 pg/mL (ng/L)	Horas después del ingreso en el servicio de urgencias	Sensibilidad		Especificidad		PPV		NPV	
		% (n/N)	95 % CI	% (n/N)	95 % CI	% (n/N)	95 % CI	% (n/N)	95 % CI
Total: 17,5	Línea de base	90 (198/219)	86 - 94	90 (1390/1539)	89 - 92	57 (198/347)	52 - 62	99 (1390/1411)	98 - 99
	≥ 1-3 horas	97 (116/120)	92 - 99	90 (873/970)	88 - 92	55 (116/213)	48 - 61	100 (873/877)	99 - 100
	≥ 3-6 horas	94 (130/138)	89 - 98	88 (767/871)	86 - 90	56 (130/234)	49 - 62	99 (767/775)	98 - 100
	≥ 6-9 horas	94 (34/36)	81 - 99	88 (183/208)	83 - 92	58 (34/59)	44 - 70	99 (183/185)	96 - 100
Mujeres: 11,6	Línea de base	94 (66/70)	86 - 98	90 (666/738)	88 - 92	48 (66/138)	39 - 57	99 (666/670)	99 - 100
	≥ 1-3 horas	98 (39/40)	87 - 100	90 (446/494)	87 - 93	45 (39/87)	34 - 56	100 (446/447)	99 - 100
	≥ 3-6 horas	100 (43/43)	92 - 100	88 (351/401)	84 - 91	46 (43/93)	36 - 57	100 (351/351)	99 - 100
	≥ 6-9 horas	93 (13/14)	66 - 100	84 (81/97)	75 - 90	45 (13/29)	26 - 64	99 (81/82)	93 - 100
Hombres: 19,8	Línea de base	91 (136/149)	86 - 95	88 (707/801)	86 - 90	59 (136/230)	53 - 66	98 (707/720)	97 - 99
	≥ 1-3 horas	96 (77/80)	89 - 99	88 (419/476)	85 - 91	58 (77/134)	49 - 66	99 (419/422)	98 - 100
	≥ 3-6 horas	93 (88/95)	85 - 97	86 (404/470)	83 - 89	57 (88/154)	49 - 65	98 (404/411)	97 - 99
	≥ 6-9 horas	96 (21/22)	77 - 100	87 (96/111)	79 - 92	58 (21/36)	41 - 75	99 (96/97)	94 - 100

Nota: El ensayo Access hsTnI no está diseñado para utilizarse de forma aislada; los resultados deben interpretarse junto con otras pruebas de diagnóstico e información clínica.

Análisis de los valores delta

Los valores delta indican un aumento o caída importante entre las mediciones de cTnI de serie. El uso de los valores delta puede mejorar la especificidad clínica y el PPV para IM agudo en comparación con una evaluación basada en el umbral de corte del URL del percentil 99 de forma única.^{32,33} Cuando se obtienen las muestras de serie y los valores delta de cTnI se consideran en el contexto clínico de cada paciente, el IM agudo se puede distinguir de forma rápida respecto a otras afecciones que causan lesiones miocárdicas. Los valores delta deben definirse de forma específica para los ensayos de los fabricantes y debe haber criterios claros sobre el método de cálculo.¹³

Se realizó un análisis para evaluar la exactitud del diagnóstico de los posibles valores delta para Access hsTnI cuando se utilizó junto con el URL del percentil 99; se incluyeron 1721 sujetos del estudio prospectivo multicéntrico. En el análisis se utilizaron muestras de plasma con heparina de litio. Se evaluaron dos grupos:

- Sujetos con un valor cTnI para el URL > al percentil 99 y un cambio de cTnI máximo observado \geq valor delta entre los puntos temporales (resultado positivo)
- Sujetos que no tenían un valor cTnI para el URL > al percentil 99 o no tenían un cambio de cTnI \geq valor delta entre los puntos de tiempo o ambos (resultado negativo)

Los resultados se compararon con los estados de IM reales de todos los sujetos, según lo determinado por el grupo de validación independiente. La sensibilidad, la especificidad, el PPV y el NPV se incluyen en la Tabla 4.0. Los valores delta también se evaluaron junto con los URL del percentil 99 por sexo, evaluando a hombres y mujeres por separado; no se detectó ninguna repercusión importante en la exactitud del diagnóstico.

La especificidad utilizando el umbral de corte del URL del percentil 99 de forma única oscilaba entre 84-90 %. Cuando se añadió un valor delta al análisis, la especificidad oscilaba entre 92-99 % en función de la magnitud del valor delta considerado. El valor predictivo positivo (PPV) utilizando el umbral de corte del URL del percentil 99 de forma única oscilaba entre 45-59 %. Cuando se añadió un valor delta al análisis, el PPV oscilaba entre 62-90 % en función de la magnitud del valor delta considerado.

Tabla 4.0 La exactitud en el diagnóstico de los valores de cambio delta junto con las elevaciones > al umbral de corte del percentil 99 general: 17,5 pg/mL (ng/L)

Valor de cambio delta (\geq) pg/mL (ng/L)	Tiempo de extracción de serie	% de sensibilidad (n/N)	% de especificidad (n/N)	% de PPV (n/N)	% de NPV (n/N)
3	Valor de referencia frente a 1-3 horas	76 (94/123)	95 (938/986)	66 (94/142)	97 (938/967)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	87 (109/125)	92 (759/826)	62 (109/176)	98 (759/775)
5	Valor de referencia frente a 1-3 horas	71 (87/123)	97 (959/986)	76 (87/114)	96 (959/995)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	78 (97/125)	95 (788/826)	72 (97/135)	97 (788/816)
11	Valor de referencia frente a 1-3 horas	61 (75/123)	99 (971/986)	83 (75/90)	95 (971/1019)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	60 (75/125)	98 (805/826)	78 (75/96)	94 (805/855)

Tabla 4.0 La exactitud en el diagnóstico de los valores de cambio delta junto con las elevaciones > al umbral de corte del percentil 99 general: 17,5 pg/mL (ng/L), Continúa

Valor de cambio delta (≥) pg/mL (ng/L)	Tiempo de extracción de serie	% de sensibilidad (n/N)	% de especificidad (n/N)	% de PPV (n/N)	% de NPV (n/N)
22	Valor de referencia frente a 1-3 horas	50 (62/123)	99 (979/986)	90 (62/69)	94 (979/1040)
	Valor de referencia frente a 3-6 horas	54 (67/125)	99 (817/826)	88 (67/76)	93 (817/875)

Nota: Los valores de PPV y NPV dependen de la prevalencia y los resultados variarán en función del centro y de la región. Cada laboratorio debe validar sus propios datos o establecer sus propios valores delta para garantizar la representación adecuada de las poblaciones específicas. Los valores delta no están diseñados para utilizarse en aislamiento; los resultados deben interpretarse junto con otras pruebas de diagnóstico e información clínica.

LINEALIDAD

Se presentan datos representativos de la linealidad sólo con fines ilustrativos. El rendimiento obtenido en los distintos laboratorios puede variar.

En conformidad con el documento EP6-A³⁴ del CLSI, se mezcló una muestra alta aproximadamente en el calibrador más alto y una muestra baja aproximadamente en el límite de detección, con el fin de tener 7 concentraciones de muestras distribuidas de manera equitativa a lo largo de todo el intervalo de medición analítica. Se analizaron 4 réplicas de las 7 muestras mezcladas, 8 réplicas de la muestra baja y 4 réplicas de la muestra alta en un sistema de inmunoensayo Access 2 único y en un sistema de inmunoensayo Dxl único. El ensayo Access hsTnI se diseñó para ser lineal, con una desviación de porcentaje máxima del 10 % para muestras en todo el intervalo de medición analítica. Un estudio, analizado utilizando un método de regresión lineal, demostró una desviación de porcentaje máxima del 6 % para muestras en todo el intervalo de medición analítica.

RECUPERACIÓN DE LA DILUCIÓN

Se ofrecen los datos representativos para la recuperación de dilución solo como ejemplo. El rendimiento obtenido en los distintos laboratorios puede variar.

Las cinco muestras que contenían niveles de cTnI elevados se diluyeron en una solución 1:10 con diluyente de muestras Access A. Las cinco réplicas de cada análisis de muestra en un sistema de inmunoensayo Dxl presentaron los siguientes datos:

Tabla 5.0 Resultados del estudio de recuperación de dilución

MUESTRA	Concentración prevista pg/mL (ng/L)	Concentración media determinada pg/mL (ng/L)	Recuperación media individual (%)
Suero 1	21 304	21 902	103
Suero 2	14 573	13 271	91
Heparina de litio 1	17 513	20 030	114
Heparina de litio 2	23 324	21 246	91
Heparina de litio 3	13 404	11 940	89

IMPRECISIÓN

Se presentan datos representativos de la imprecisión sólo con fines ilustrativos. El rendimiento obtenido en los distintos laboratorios puede variar.

El ensayo Access hsTnI muestra una imprecisión (total) en el laboratorio $\leq 10\%$ CV en concentraciones $\geq 11,5$ pg/mL (ng/L) y una desviación estándar (DE) en el laboratorio $\leq 1,15$ pg/mL (ng/L) para concentraciones $< 11,5$ pg/mL (ng/L).

Un estudio, basado en la directriz EP5-A3³⁵ del CLSI, facilitó los siguientes datos. El estudio utilizó tres grupos de muestras de pacientes enriquecidas analizadas por duplicado, en 2 análisis por día, durante 20 días, lo que generó un total de 40 análisis y 80 réplicas.

Tabla 6.0 Imprecisión en los resultados del estudio

Muestra	Media pg/mL (ng/L) (n=80)	Dentro de la misma serie	Interserial	En el laboratorio (Imprecisión total)
		% CV	% CV	% CV
Mezcla baja	30,3	4	6	7
Mezcla media	110	4	4	6
Mezcla alta	17 667	4	3	5

Se realizó un estudio separado en un centro de análisis independiente. El estudio estaba basado en la directriz EP05-A3 del CLSI y utilizó cinco grupos de muestras de pacientes enriquecidas que cubren el intervalo de medición del ensayo, incluido un grupo con concentración dirigida cerca del URL del percentil 99 y cuatro controles comerciales. Las muestras se analizaron por duplicado con 2 análisis por día durante 20 días, lo que generó un total de 40 análisis y 80 réplicas.

Tabla 7.0 Imprecisión en los resultados del estudio

Muestra	Media pg/mL (ng/L) (n=80)	DE de imprecisión total pg/mL (ng/L)	Imprecisión total (%CV)
Mezcla 1	7,8	0,62	8
Mezcla 2	13,0	0,73	6
Mezcla 3	32	1,64	5
Mezcla 4	107	4,22	4
Mezcla 5	20 268	949	5
QC 1	25,6	1,54	6
QC 2	62	3,22	5
QC 3	1242	43	3
QC 4	15 415	740	5

Especificidad analítica / Interferencias

Se presentan datos representativos de la especificidad analítica/interferencias sólo con fines ilustrativos. El rendimiento obtenido en los distintos laboratorios puede variar.

Las muestras de plasma y suero con heparina de litio que contienen concentraciones de cTnI, de aproximadamente 10 pg/mL (ng/L) y 100 pg/mL (ng/L), se enriquecieron con las sustancias siguientes y se analizaron en un sistema de inmunoensayo Access 2 único y un sistema de inmunoensayo DxI único. Los valores se calcularon según se indica en el documento EP7-A2 del CLSI.³⁶ Se determinó la interferencia con los controles de pruebas (sin sustancias

interferentes añadidas) y las muestras de prueba coincidentes (con sustancias interferentes añadidas). No se observaron interferencias importantes en los niveles analizados en la tabla 8.0. El cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba era de $\pm 10\%$ para muestras de $> 11,5$ pg/mL (ng/L). Para muestras $\leq 11,5$ pg/mL (ng/L), el cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba se encontraba dentro de 2DE; donde 2DE se define como 2,30 pg/mL (ng/L).

Tabla 8.0 Sustancias probadas que causan interferencias

Sustancia	Concentración añadida	Sustancia	Concentración añadida
Paracetamol	50 mg/dL	Fibrinógeno	1000 mg/dL
Acido acetilsalicílico	65 mg/dL	Furosemida	40 mg/dL
Atenolol	1 mg/dL	Hemoglobina	4 mg/mL
Atorvastatina	20 µg/mL	Albúmina sérica humana	6000 mg/dL
Bilirrubina (conjugado)	40 mg/dL	Ibuprofeno	50 mg/dL
Bilirrubina (no conjugada)	20 mg/dL	Intralipid	3000 mg/dL
Bivalirudina	42 µg/mL	Heparina de sodio	28,8 U/mL
Cafeína	10 mg/dL	Metildopa	2,5 mg/dL
Captoprilo	5 mg/dL	Nitrofurantoína	6,4 mg/dL
Cinarizina	40 mg/dL	Nistatina	2 mg/dL
Clopidogrel	75 µg/mL	Fenobarbital	20 µg/mL
Cocaína	2 mg/dL	Rifampicina	60 µg/mL
Ciclosporina	5 µg/mL	Rosuvastatina	20 µg/mL
Digoxina	200 ng/mL	Activador tisular del plasminógeno (TPA)	2,5 µg/mL
Dopamina	65 mg/dL	Verapamil	16 mg/dL

Se realizó un estudio para evaluar la posible reactividad cruzada del ensayo con otras sustancias similares estructuralmente al cTnI. Las muestras de plasma y suero con heparina de litio que contienen concentraciones de cTnI, de aproximadamente 10 pg/mL (ng/L) y 100 pg/mL (ng/L), se enriquecieron con las sustancias siguientes y se analizaron en un sistema de inmunoensayo Access 2 único y un sistema de inmunoensayo Dxl 800 único. Los valores se calcularon según se indica en el documento EP7-A2 del CLSI.³⁶ No se observó reactividad cruzada importante en los niveles analizados en la tabla 9.0. El cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba era de $\pm 10\%$ para muestras de $> 11,5$ pg/mL (ng/L). Para muestras $\leq 11,5$ pg/mL (ng/L), el cambio de concentración entre los controles y las muestras de prueba se encontraba dentro de 2DE; donde 2DE se define como 2,30 pg/mL (ng/L).

Tabla 9.0 Reactantes cruzados analizados

Sustancia	Concentración añadida (ng/mL)
Actina	1000
CK-MB	1000
Myoglobin	1000
Miosina	1000
Troponina cardíaca C	250
Troponina esquelética I	250
Tropomiosina	1000
Troponina cardíaca T	125

Los datos representativos para el Límite del blanco, Límite de detección y Límite de cuantificación se ofrecen sólo a modo ilustrativo. Los resultados obtenidos en los laboratorios individuales pueden variar.

LÍMITE DEL BLANCO

El límite de blanco (LB) se probó utilizando un protocolo basado en el documento EP17-A2 del CLSI.³⁷ Se realizaron estudios utilizando un total de 3 lotes de reactivos, 3 lotes de calibradores y varios sistemas de inmunoensayo Dxl y Access 2. En cada estudio, se midieron 5 réplicas de cuatro muestras de analito cero (calibrador S0 y diluyente de muestras A) en 3 análisis. El LB para el ensayo Access hsTnI oscilaba entre 0,0 y 1,7 pg/mL (ng/L) en todos los estudios realizados. El LB observado para Access hsTnI es de 1,7 pg/mL (ng/L).

LÍMITE DE DETECCIÓN

El límite de detección (LD) se probó utilizando un protocolo basado en el documento EP17-A2 del CLSI.³⁷ Se realizaron estudios utilizando un total de 3 lotes de reactivos, 3 lotes de calibradores y varios sistemas de inmunoensayo Access 2 y Dxl. Se evaluaron muestras de plasma con heparina de litio y muestras de suero. En cada estudio, se midieron 5 réplicas de muestras de nivel bajo en 10 análisis. El LD para el ensayo Access hsTnI oscilaba entre 1,0 y 2,3 pg/mL (ng/L) en todos los estudios realizados. El LD observado para Access hsTnI es de 2,3 pg/mL (ng/L).

LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

El límite de cuantificación (LQ) se probó utilizando un protocolo basado en el documento EP17-A2 del CLSI.³⁷ Se realizaron estudios utilizando un total de 3 lotes de reactivos, 3 lotes de calibradores y varios sistemas de inmunoensayo Access 2 y Dxl. En cada estudio, se midieron 5 réplicas de 13 muestras en 10 análisis. Se evaluaron muestras de plasma con heparina de litio y muestras de suero. El LQ se determinó como la concentración más baja que podría medirse con imprecisión total $\leq 20\%$ CV. El LQ del 20 % CV para el ensayo Access hsTnI oscilaba entre 1,0 y 2,3 pg/mL (ng/L) en todos los estudios realizados. El LQ del 20 % CV observado para Access hsTnI es de 2,3 pg/mL (ng/L).

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para pacientes/usuarios/terceros de la Unión Europea y países con el mismo régimen normativo (Reglamento 2017/746/UE sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro); si, durante el uso de este dispositivo o como resultado de su uso, se produjese un incidente grave, informe al fabricante y/o a su representante autorizado y a la autoridad nacional.

El resumen de Seguridad y rendimiento está disponible en la base de datos EUDAMED: ec.europa.eu/tools/eudamed
Beckman Coulter, el logotipo estilizado y las marcas de productos y servicios de Beckman Coulter aquí mencionadas son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Beckman Coulter, Inc. en Estados Unidos y otros países. Puede estar cubierto por una o más patentes. Véase www.beckmancoulter.com/patents.

HISTORIAL DE REVISIONES

Nueva publicación de las IFU de conformidad con el IVDR

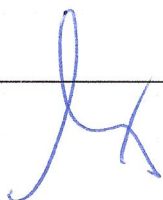
LISTA DE SÍMBOLOS

El glosario de símbolos está disponible en beckmancoulter.com/techdocs (número de documento C02724).

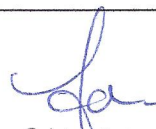
REFERENCIAS

1. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans* 1979; 7: 593-617.
2. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett* 1990; 270: 57-61.
3. Perry SV. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Mol Cell Biochem* 1999; 190: 9-32.
4. Katrukha A. Antibody selection strategies in cardiac troponin assay. In: Wu AHB, editor. *Cardiac markers*, 2nd ed. Totowa (NJ): Humana Press Inc., 2003, 173-185.
5. Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, Le Nguyen D, Pau B. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol* 1992; 29: 271-278.
6. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-1272.
7. Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta*. 1996; 245: 19-38.
8. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1-11.
9. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191-1202.
10. Jeremias A, Gibson CM. Narrative Review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-91.
11. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269.
12. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2871-2872.
13. Clinical Applications of Cardiac Bio-markers. IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 26 July 2014. Web. 14 Feb. 2017.
14. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252-7.
15. Apple F, Ler R, Murakami M. Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay 99th Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. *Clinical Chemistry* 58:11, 1574–1581 (2012).
16. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1753-8.
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315.

18. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. Clin Chem 1999; 45: 1104-1121.
19. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.
20. Approved Standard - Sixth Edition, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture, H3-A6. 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute.
21. Approved Guideline - Seventh Edition, Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens, GP41. 2017. Clinical and Laboratory Standards Institute.
22. Marks V. False-Positive Immunoassays Results; a Multicenter Survey of Erroneous Immunoassay Results from Assays of 74 Analytes in 10 Donors from 66 Laboratories in Seven Countries. Clin Chem 2002;48:2008-16
23. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC \Rightarrow QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
24. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. Clin Chem 2000; 46: 1037-1038.
25. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48: 613-621.
26. Lum G, Solarz D, Farney L. False Positive Cardiac Troponin Results in Patients Without Acute Myocardial Infarction. Labmedicine 2006; 37(9): 546-550.
27. Lingwood D, Ballantyne JS. Alkaline phosphatase-immunoglobulin conjugate binds to lipids in vitro, independent of antibody selectivity. Journal of Immunological Methods 2006; 311: 174-177.
28. Christenson RH, Bunk DM, Schimmel H, Tate JR. Put Simply, Standardization of Cardiac Troponin I Is Complicated. Clin Chem 2012; 58:1 165-168.
29. Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Noble JE, Porter RA, Schimmel H, Wang L, Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurement: past and present. Pathology 2010, 42(5): 402-8.
30. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2173-95. Circulation 2007; 116: 2634-53.
31. CLSI. Clinical Evaluation of Immunoassays; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document I/LA21-A2. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
32. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. Int J Cardiol. 2013 Oct 3; 168(3):2602-8
33. Morrow DA, Bonaca MP, Real World Application of "Delta" Troponin. JACC Vol 62, No. 14, 2013
34. Approved Guideline - Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach, EP6-A. April 2003. Clinical and Laboratory Standards Institute.
35. Approved Guideline – Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures, EP5-A3. 2014. Clinical and Laboratory Standards Institute.
36. Approved Guideline - Interference Testing in Clinical Chemistry, EP7-A2. November 2005. Clinical and Laboratory Standards Institute.
37. Approved Guideline . Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, EP17-A2. June 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute.



Lionel Zaga
Beckman Coulter Argentina S.A.
APODERADO



Gabriela A. Civiano
Beckman Coulter Argentina S.A.
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

SOLO PARA USO PROFESIONAL

Únicamente con receta médica

PRINCIPIO**USO PREVISTO**

Los calibradores Access hsTnI están destinados a la calibración del ensayo Access hsTnI para la determinación cuantitativa de alta sensibilidad de los niveles de troponina I cardiaca (cTnI) en suero y plasma humanos utilizando sistemas de inmunoanálisis Access.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

La calibración de ensayos cuantitativos es el proceso mediante el cual se analizan muestras con concentraciones de analito conocidas (es decir, calibradores del ensayo) como muestras de pacientes para medir la respuesta. La relación matemática entre las respuestas medidas y las concentraciones de analito conocidas establece la curva de calibración. Esta relación matemática o curva de calibración se usa para convertir las mediciones en Unidad relativa de luz (URL) de las muestras del paciente en concentraciones cuantitativas del analito específicas.

TRAZABILIDAD

El analito en los calibradores Access hsTnI se puede trazar con respecto a los calibradores activos del fabricante. El proceso de trazabilidad se basa en la norma EN ISO 17511.

Los valores asignados se establecieron utilizando muestras representativas de este lote de calibradores y son específicos de los métodos de ensayo de los reactivos Access. Los valores asignados mediante otros métodos pueden ser distintos. En caso de presentarse estas diferencias, pueden ser debidas a apartamientos sistemáticos entre los distintos métodos de ensayo.

REACTIVOS**INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO****Calibradores Access hsTnI****N.º de catálogo B52700: S0-S2, 1,5 mL/vial; S3-S6, 1 mL/vial**

- Se suministra listo para utilizar.
- Conservar en posición vertical.
- Debe congelarse al recibirlo a entre -15 y -30 °C.
- Descongelar a temperatura ambiente. Mezcle bien el contenido invirtiendo suavemente antes de usar. Evite la formación de burbujas.
- Permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacena a una temperatura de -15 °C a -30 °C.

- Vial estable a una temperatura de 2 °C a 10 °C durante 64 días después del uso inicial.
- La presencia de valores de control de calidad fuera de rango es un indicio de un posible deterioro.
- Descongelar sólo una vez.
- Consultar en la tarjeta de calibración las concentraciones exactas.


S0:	Matriz de seroalbúmina bovina tamponada (BSA) con surfactante, azida sódica a <0,1 % y ProClin* 300 al 0,1 %.
S1, S2, S3, S4, S5, S6:	Complejo de troponina recombinante a niveles de cTnI de aproximadamente 30,7; 144; 567; 2293; 9280 y 27 027 pg/mL en matriz de seroalbúmina bovina tamponada (BSA) con surfactante, < 0,1 % de azida sódica y 0,1 % de ProClin 300.
Tarjeta de calibración:	1

*ProClin™ es una marca registrada de The Dow Chemical Company ("Dow") o una empresa asociada de Dow.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras de los pacientes y los hemoderivados pueden procesarse rutinariamente con un mínimo de riesgo utilizando el procedimiento descrito. No obstante, deben manipularse dichos productos como potencialmente infecciosos con arreglo a las precauciones universales y a las buenas prácticas de laboratorio clínico, independientemente de su origen, tratamiento o certificación previa. Debe utilizarse un desinfectante apropiado para la descontaminación. Deben conservarse y eliminarse dichos materiales y sus envases con arreglo a las normas y directrices locales.
- Para conocer los riesgos que presenta el producto, consulte las siguientes secciones: INGREDIENTES DEL REACTIVO, CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA.

COMPOSICIÓN DE LOS REACTIVOS

 PRECAUCIÓN
<p>El conservante de azida sódica puede formar compuestos explosivos en las tuberías metálicas del desagüe. Véase el NIOSH Bulletin: Explosive Azide Hazard (Boletín de NIOSH: Peligro de explosión con la azida) (16/8/76). Para evitar la posible acumulación de compuestos de azida, limpie con agua los tubos de desagüe tras la eliminación del reactivo sin diluir. Para desechar la azida sódica deben seguirse las normativas locales adecuadas.</p>

CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA

Calibrador S0 de hsTnl

ATENCIÓN



H317

Puede provocar una reacción cutánea alérgica.

H412

Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273

No dispersar en el medio ambiente.

P280

Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.

P333+P313

En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.

P362+P364

Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla.

masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

Calibradores S1, S2, S3, S4, S5, S6 de hsTnl

ATENCIÓN



H317

Puede provocar una reacción cutánea alérgica.

H412

Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273

No dispersar en el medio ambiente.

P280

Use guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.

P333+P313

En caso de irritación cutánea o sarpullido: consulte a un médico.

P362+P364

Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de usarla.

masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

SDS

La ficha de datos de seguridad está disponible en beckmancoulter.com/techdocs

CALIBRACIÓN

INFORMACION SOBRE LA CALIBRACIÓN

Ejecute los calibradores S0-S2 Access hsTnl por cuadruplicado y los calibradores S3-S6 por duplicado.

Los calibradores Access hsTnl se proporcionan en 7 niveles: cero y aproximadamente 30,7, 144, 567, 2293, 9280 y 27 027 pg/mL (ng/L). Los datos de calibración del ensayo son válidos durante un plazo de hasta 63 días.

PROCEDIMIENTOS DE TEST

PROCEDIMIENTO

Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la teoría de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba de calibración y la revisión de los datos de calibración.

NOTAS SOBRE EL PROCEDIMIENTO

LIMITACIONES

Descarte el vial, si hubiera evidencia de contaminación microbiana o una excesiva turbidez en el reactivo.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para pacientes/usuarios/terceros de la Unión Europea y países con el mismo régimen normativo (Reglamento [UE] 2017/746 sobre dispositivos médicos para diagnóstico in vitro); si, durante el uso de este dispositivo o como resultado de su uso, se produjese un grave incidente, informe al fabricante o al personal autorizado y a su autoridad nacional.

El resumen de Seguridad y rendimiento está disponible en la base de datos EUDAMED: ec.europa.eu/tools/eudamed

Beckman Coulter, el logotipo estilizado y las marcas de productos y servicios de Beckman Coulter aquí mencionadas son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Beckman Coulter, Inc. en Estados Unidos y otros países.

Puede estar cubierto por una o más patentes. Véase www.beckmancoulter.com/patents.

HISTORIAL DE REVISIONES

Revisión F


IFU actualizadas para agregar neerlandés, finlandés, macedonio y estonio

Revisión G

Nueva publicación de las IFU de conformidad con el IVDR

LISTA DE SÍMBOLOS

El glosario de símbolos está disponible en beckmancoulter.com/techdocs (número de documento C02724).

 IMMUNOTECH SAS A Beckman Coulter Company, 130, Avenue de Lattre de Tassigny,
BP 177, 13276 Marseille Cedex 9, France, +(33) 4 91 17 27 27
www.beckmancoulter.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: BECKMAN COULTER ARGENTINA S.A.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.20 16:13:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.20 16:13:33 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-002425-23-1

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente Nº 1-0047-3110-002425-23-1

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por Beckman Coulter Argentina S.A. ; se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre Descriptivo: 1) Access hsTNI (Reagent Pack); 2) Access hsTNI Calibrators

Marca comercial: Beckman Coulter

Modelos:

- 1) Access hsTNI (Reagent Pack)
- 2) Access hsTNI Calibrators

Indicación/es de uso:

- 1) El ensayo Access hsTnI es un inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas para la

determinación cuantitativa de alta sensibilidad de niveles de troponina I cardiaca (cTnI) en suero y plasma humanos, utilizando los sistemas de inmunoensayo Access como una ayuda en el diagnóstico del infarto de miocardio (IM).

2) Los calibradores Access hsTnI están destinados a la calibración del ensayo Access hsTnI para la determinación cuantitativa de alta sensibilidad de los niveles de troponina I cardiaca (cTnI) en suero y plasma humanos utilizando sistemas de inmunoanálisis Access.

Forma de presentación: 1) 2 x 50 determinaciones

2) S0: 1 vial x 2.5 mL / S1-S2: 2 viales x 2.5 mL; S3-S6: 4 viales x 1.0 mL

Período de vida útil: 1) 12 meses / 2°C - 10°C

2) 12 meses / -30 a -15°C

Nombre del fabricante:

Beckman Coulter Inc. y Beckman Coulter Ireland Inc.

Lugar de elaboración:

ComunidadFabricante Legal: IMMUNOTECH SAS a Beckman Coulter Company, 130 Avenue de Lattre de Tassigny-BP-177-13276 MARSEILLE Cedex 9-France

Fabricante Real:

1) - Beckman Coulter Inc. 1000 Lake Hazeltine Drive, Chaska, MN 55318 USA.

- Beckman Coulter Ireland Inc., Lismeehan, O'Callaghans Mills, Co. Clare Ireland
Europea

Grupo de Riesgo: Grupo C

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 1109-516 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente Nro:

1-0047-3110-002425-23-1

Nº Identificadorio Trámite: 47539

Digitally signed by Gestion Documental Electronica

Date: 2023.08.07 19:07:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica

Date: 2023.08.07 19:07:30 -03:00