

Análisis Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay [REF] B08176

(Distribuido por BECKMAN COULTER, exclusivamente para uso profesional en los instrumentos AU (AU400, AU480, AU680, AU5800 y DxC 700 AU) de BECKMAN COULTER)



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
United Kingdom
Tel.: +44 (0) 1382 422000
Fax: +44 (0) 1382 422088



100

ESPAÑOL:

USO PREVISTO

El reactivo Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent está diseñado para la determinación cuantitativa *in vitro* de homocisteína total en suero y plasma humanos. El producto puede facilitar el diagnóstico y el tratamiento de pacientes que se sospecha que presentan hiperhomocisteinemia y homocistinuria.

ADVERTENCIA: Las muestras de pacientes que estén recibiendo farmacoterapia con S-adenosil-metionina pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína. Los pacientes que estén recibiendo metotrexato, carbamazepina, fenitoína, óxido nítrico, anticonvulsivantes o triacetato de 6-azauridina pueden tener niveles elevados de homocisteína debido a su efecto sobre la ruta. Véase el apartado LIMITACIONES DE EMPLEO de este prospecto del análisis.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

La homocisteína (HCY) es un aminoácido que contiene tiol producido por la desmetilación intracelular de la metionina. La homocisteína se exporta al plasma, donde circula, principalmente en su forma oxidada, unida a proteínas plasmáticas como un disulfuro mixto proteína-HCY con albúmina (proteína-SS-HCY)¹⁻⁵. Existen cantidades menores de homocisteína reducida y del disulfuro homocistina (HCY-SS-HCY). La homocisteína total (tHCY) representa la suma de todas las especies de HCY presentes en el suero o en el plasma (libre más unida a proteínas). La homocisteína se metaboliza en cisteína o en metionina. En la ruta de transulfuración con vitamina B6, la homocisteína se cataboliza de forma irreversible en cisteína. Una parte importante de la homocisteína se remetiliza para formar metionina, principalmente por la acción de la metionina-sintasa, una enzima dependiente de cobalamina y folato. Cuando estas reacciones están afectadas, la homocisteína se acumula y se excreta a la sangre^{3,5}. Se observan concentraciones muy elevadas de homocisteína total en los sujetos que padecen homocistinuria, un trastorno genético poco frecuente de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína. Los pacientes que padecen homocistinuria presentan retraso mental, arteriosclerosis precoz y tromboembolia arterial y venosa^{2,6}. También existen otros defectos genéticos menos graves que causan elevación moderada de los niveles de homocisteína total⁷⁻⁹.

Los estudios epidemiológicos han investigado la relación entre la elevación de los niveles de homocisteína y las enfermedades cardiovasculares (ECV). En un metaanálisis de 27 de estos estudios, en los que se incluyó a más de 4000 pacientes, se calculó que un aumento de 5 µmol/l de la homocisteína total se asoció a una razón de posibilidades de enfermedad coronaria (EC) de 1,6 (intervalo de confianza [IC] del 95 % de 1,4 a 1,7) para los hombres y de 1,8 (IC del 95 % de 1,3 a 1,9) para las mujeres; la razón de posibilidades de enfermedad cerebrovascular era de 1,5 (IC del 95 % de 1,3 a 1,9). El riesgo asociado a un aumento de 5 µmol/l de la homocisteína total fue igual al asociado a un aumento de 0,5 mmol/l (20 mg/dl) del colesterol. La arteriopatía periférica también mostró una fuerte asociación.¹⁰

La hiperhomocisteinemia, la elevación de los niveles de homocisteína, puede asociarse a un aumento del riesgo de ECV. También se han publicado numerosos informes de estudios prospectivos sobre la relación entre la hiperhomocisteinemia y el riesgo de ECV en hombres y mujeres inicialmente sanos. Los criterios de valoración se basaban en un acontecimiento cardiovascular tal como infarto agudo de miocardio, ictus, EC o muerte. Los resultados de once de estos estudios anidados de casos y controles revisados por Cattaneo¹¹ fueron equívocos, ya que cinco de los estudios respaldan la asociación al riesgo y seis no. Más recientemente se determinaron los niveles de homocisteína en un estudio prospectivo de mujeres posmenopáusicas que participaron en el estudio Women's Health Study. Se analizó la homocisteína en muestras de 122 mujeres, que posteriormente sufrieron acontecimientos cardiovasculares, y se compararon los resultados con los de un grupo de control de 244 mujeres de características similares en cuanto a edad y hábito tabáquico. Las mujeres del grupo de control se mantuvieron sin enfermedad durante el período de seguimiento de tres años. Los resultados demostraron que las mujeres posmenopáusicas que sufrieron acontecimientos cardiovasculares presentaban niveles basales de homocisteína significativamente más altos. Las mujeres que tenían niveles dentro del cuartil más alto presentaban un riesgo dos veces mayor de sufrir cualquier acontecimiento cardiovascular. Se observó que la elevación de los niveles basales de homocisteína era un factor de riesgo independiente¹². Además, se determinaron los niveles de homocisteína en 1933 hombres y mujeres mayores de la cohorte del estudio *Framingham Heart Study* y se demostró que la elevación de los niveles de homocisteína se asocia de manera independiente a un aumento de las tasas de mortalidad global y de mortalidad por ECV¹³.

Los pacientes que padecen nefropatía crónica presentan una morbimortalidad más alta debido a ECV arteriosclerótica. Es frecuente detectar en la sangre de estos pacientes una elevación de la concentración de homocisteína. Aunque esos pacientes carecen de algunas de las vitaminas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína, la elevación de los niveles de HCY se debe principalmente a la alteración de la eliminación de HCY de la sangre por los riñones.^{14,15}

Fármacos tales como el metotrexato, la carbamazepina, la fenitoína, el óxido nítrico y el triacetato de 6-azauridina interfieren en el metabolismo de la HCY y pueden causar niveles elevados de HCY.¹⁶

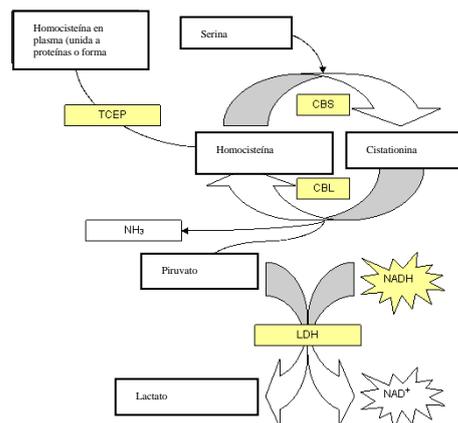
PRINCIPIOS DEL ANÁLISIS

La homocisteína unida o dimerizada (forma oxidada) se reduce en homocisteína libre, que reacciona con la serina por la acción catalítica de la cistationina beta-sintasa (CBS) para formar cistationina. A su vez, la cistationina es degradada por la cistationina beta-liasas (CBL) para formar homocisteína, piruvato y amoniaco. A continuación, el piruvato es transformado por la lactato-deshidrogenasa (LDH) en lactato en una reacción en la que interviene como coenzima el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). La velocidad de conversión del NADH en NAD⁺ es directamente proporcional a la concentración de homocisteína (DA340 nm).

Reducción: La homocisteína dimerizada, el disulfuro mixto y las formas de HCY unidas a proteínas presentes en la muestra se reducen para formar HCY libre mediante el uso de tris [2-carboxietil]-fosfina (TCEP).



Conversión enzimática: La HCY libre se convierte en cistationina mediante el uso de cistationina beta-sintasa y un exceso de serina. A continuación, la cistationina se degrada para formar homocisteína, piruvato y amoniaco. El piruvato se convierte en lactato por la acción de la lactato-deshidrogenasa con NADH como coenzima. La velocidad de conversión de NADH en NAD⁺ (Δ A340 nm) es directamente proporcional a la concentración de t



INFORMACIÓN ADICIONAL

Dado que Beckman Coulter no fabrica el reactivo ni realiza el control de calidad ni otras pruebas en lotes individuales, Beckman Coulter no puede ser responsable de la calidad de los datos obtenidos relacionada con el rendimiento del reactivo, posibles variaciones entre los lotes de reactivos o cambios del protocolo realizados por el fabricante.

ASISTENCIA TÉCNICA

- Si desea obtener asistencia técnica, póngase en contacto con el representante local de Beckman Coulter.
- Si recibe este producto dañado, informe a su Centro de asistencia clínica de Beckman Coulter.
- Si desea obtener las instrucciones de uso (incluidas sus traducciones y los parámetros para la prevención de la contaminación cruzada), visite www.homocysteine.org.uk/BCI.

INFORMACIÓN PARA PEDIDOS Y COMPONENTES DEL KIT

Pueden utilizarse los códigos siguientes para solicitar materiales al representante local de Beckman Coulter.

Código del producto	Descripción	Composición	Peligro
B08176	REAG 1 - 1 x 30 ml Líquido incoloro e inodoro	NADH (0,47 mM), LDH (38 kU/l), Serina (0,76 mM), base Trizma 1-10 %, Trizma clorhidrato 1-10 %, Azida sódica < 1 %. Reductor (TCEP: 2,9 mM) Listo para usar	
	REAG 2 - 1 x 5 ml Líquido blanco-amarillento inodoro	Enzimas cíclicas CBS (0,748 kU/l) y CBL (16,4 kU/l) Azida sódica < 1 %. Listo para usar	
	CAL 0 µM - 1 x 3,0 ml, (tapón azul), líquido incoloro e inodoro	Blanco de homocisteína acuosa (0 µmol/l). Listo para usar	
	CAL 28 µM - 1 x 3,0 ml, (tapón rojo), líquido incoloro e inodoro	Blanco de homocisteína acuosa (28 µmol/l). Listo para usar	

Los calibradores se preparan gravimétricamente y son trazables con respecto al material de referencia patrón (SRM) 1955 del NIST, confirmado por un procedimiento de medición designado (CLAR). Los valores asignados aparecen impresos en las etiquetas (0 µmol/l y 28 µmol/l).

Beckman Coulter también dispone de un Homocysteine Control Kit (código del producto: **B08177**), que contiene controles inferior, intermedio y superior, para su uso con el reactivo Liquid Stable (LS) 2-part Homocysteine Reagent.

CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE DE LOS REACTIVOS



1. Conservar los componentes del kit a una temperatura de 2-8 °C y no utilizarlos después de la fecha de caducidad indicada en las etiquetas. No utilizar reactivos caducados.
2. Debe informarse al Centro de asistencia clínica de Beckman Coulter si se recibe este producto dañado.
3. Los reactivos pueden utilizarse más de una vez hasta la fecha de caducidad indicada en las etiquetas. Los reactivos **deben** conservarse a una temperatura de 2-8 °C mientras no se estén utilizando.
4. No mezclar números de lote del kit de reactivos diferentes.
5. **NO CONGELAR LOS REACTIVOS.**
6. No exponer el material de reactivos a la luz.
7. Evitar la contaminación de los reactivos. Utilizar una punta de pipeta desechable nueva para cada manipulación de reactivos o muestras.
8. Conservación en el instrumento. Los reactivos pueden conservarse durante 30 días en todos los instrumentos AU (AU400, AU480, AU680, AU5800 y **DxC 700 AU**).
9. Los reactivos no deben contener partículas visibles. Deben desecharse si presentan turbidez.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Exclusivamente para uso en diagnóstico in vitro

1. Seguir estrictamente las instrucciones de este prospecto, especialmente en cuanto a las condiciones de manipulación y conservación.
2. El reactivo 1 y el reactivo 2 contienen azida sódica que puede reaccionar con el plomo y el cobre de las cañerías y formar azidas metálicas altamente explosivas. Al desechar los residuos, usar abundante agua para evitar la formación de azidas.
3. Las hojas de datos de seguridad de los materiales de todos los componentes peligrosos que contiene este kit están disponibles bajo petición al fabricante, Axis-Shield Diagnostics Ltd.

REAG 1	EUH032 -	En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
REAG 2		

Precaución: Las leyes federales restringen la venta de este dispositivo a médicos o por orden facultativa.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS CLÍNICAS

- Para la medición de homocisteína pueden utilizarse suero (recogido en tubos de suero o tubos separadores de suero) y plasma (recogido en tubos con EDTA potásico o tubos con heparina de litio). Sin embargo, no se recomienda utilizar de forma intercambiable los resultados de un paciente obtenidos en suero, plasma heparinado y plasma con EDTA²⁶. Además, se han descrito diferencias en la matriz entre los tubos de suero y separadores de suero y los tubos de plasma¹⁸. Para reducir al mínimo los aumentos de la concentración de homocisteína derivados de la síntesis por los eritrocitos, las muestras clínicas deben procesarse tal como se indica a continuación:
 - Colocar todas las muestras clínicas (suero y plasma) en hielo tras su recogida y antes de su procesamiento. El suero puede coagularse más lentamente y el volumen puede reducirse.¹⁶
 - Todas las muestras clínicas pueden conservarse en hielo durante un máximo de seis horas antes de su separación mediante centrifugación.¹⁶
 - Separar los eritrocitos del suero o del plasma mediante centrifugación y transferirlos a un recipiente para muestras o a otro recipiente limpio.**Nota:** Las muestras clínicas que no sean colocadas en hielo inmediatamente pueden mostrar un aumento del 10-20 % de la concentración de homocisteína.¹⁷
- Si el análisis va a realizarse en las dos semanas siguientes a la recogida de la muestra clínica, esta debe conservarse a una temperatura de 2-8 °C. Si el análisis se demorará más de dos semanas, la muestra clínica debe conservarse congelada a una temperatura igual o inferior a -20 °C. Se ha demostrado que las muestras clínicas son estables a una temperatura de -20 °C durante ocho meses.^{16,18}
- Es responsabilidad del usuario asegurarse de que se utiliza el tipo de muestra clínica correcto con el análisis Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay.
- Examinar todas las muestras (muestras clínicas, calibradores y controles) para descartar la existencia de burbujas. Eliminar las burbujas antes del análisis.
- No deben utilizarse con el análisis muestras clínicas que contengan partículas visibles (fibrina, eritrocitos u otras sustancias) ni muestras clínicas visiblemente lipémicas. Los resultados obtenidos con estas muestras clínicas pueden ser inexactos.
- Tras su descongelación, mezclar **bien** las muestras clínicas en una agitadora vortical a baja velocidad o mediante inversión suave para garantizar la coherencia de los resultados. No repetir el ciclo de congelación y descongelación. Deben centrifugarse antes del análisis las muestras clínicas que presenten partículas visibles, eritrocitos o turbidez.

RESULTADOS

Los resultados se indican en $\mu\text{mol/l}$. Las muestras clínicas que presenten valores $> 44 \mu\text{mol/l}$ deben diluirse con una razón de una parte de muestra clínica por dos partes de calibrador $0 \mu\text{mol/l}$ o de una parte de muestra clínica por nueve partes de calibrador $0 \mu\text{mol/l}$ según proceda. Los resultados se deben multiplicar por el factor de dilución correcto.

VALORES PREVISTOS

Intervalo de referencia: Cada laboratorio debe determinar el intervalo de referencia para confirmar las características de la población que se va a analizar. Hasta que el laboratorio haya analizado un número suficiente de muestras clínicas para determinar su propio intervalo de referencia pueden utilizarse los siguientes datos como punto de referencia. La concentración de HCY en el plasma o en el suero de las personas sanas varía con la edad, el sexo, el área geográfica y factores genéticos. En la literatura científica se presentan valores de referencia para hombres y mujeres adultos entre 5 y 15 $\mu\text{mol/l}$, con valores de homocisteína más altos en los hombres que en las mujeres y valores más altos en las mujeres posmenopáusicas que en las mujeres premenopáusicas^{16,19,20}. Los valores de HCY normalmente aumentan con la edad, con un intervalo de referencia en la población de personas mayores (> 60 años) de 5-20 $\mu\text{mol/l}$ ²¹. En países con programas de enriquecimiento de los alimentos con ácido fólico pueden observarse niveles reducidos de HCY^{22,23}.

Intervalo medible: El intervalo medible del análisis Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay es de 2-44 $\mu\text{mol/l}$.

LIMITACIONES DE EMPLEO

- Exclusivamente para uso en diagnóstico in vitro. Exclusivamente para uso profesional.
- El intervalo lineal del Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay cuando se realiza conforme a las instrucciones es de 2- 44 $\mu\text{mol/l}$ para los instrumentos AU. Las muestras clínicas que presenten valores $> 44 \mu\text{mol/l}$ deben diluirse con una razón de una parte de muestra clínica por dos partes de calibrador $0 \mu\text{mol/l}$ o de una parte de muestra clínica por nueve partes de calibrador $0 \mu\text{mol/l}$ según proceda.
- Los reactivos deben ser transparentes. Desecharlos si presentan turbidez.
- La cistionina se mide con homocisteína, pero en la población general el nivel de cistionina (0,065 a 0,3 $\mu\text{mol/l}$) tiene un efecto insignificante. En casos muy poco frecuentes, como los de pacientes con nefropatía terminal o con trastornos metabólicos intensos, los niveles de cistionina pueden aumentar drásticamente y, en los casos intensos, causar una interferencia superior al 20 %.^{24,25}
- La carbamazepina, el metotrexato, la fenitoína, el óxido nítrico o el triacetato de 6-azauridina pueden afectar a la concentración de homocisteína.¹⁶
- Nota:** Las muestras clínicas de pacientes que estén recibiendo farmacoterapia con S-adenosil-metionina pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína. Los pacientes que estén recibiendo metotrexato, carbamazepina, fenitoína, óxido nítrico, anticonvulsivantes o triacetato de 6-azauridina pueden tener niveles elevados de homocisteína debido a su efecto sobre la ruta.
- No deben utilizarse con el análisis muestras clínicas que contengan partículas visibles (fibrina, eritrocitos u otras sustancias) ni muestras clínicas visiblemente lipémicas. Los resultados obtenidos con estas muestras clínicas pueden ser inexactos.
- Limitaciones: Puede tener lugar un arrastre de la hidroxilamina, presente en varios reactivos de hierro (a través de sondas/mezcladores o cubetas de reacción), y obtenerse así resultados falsamente bajos. En la mayoría de los casos, los procedimientos de lavado habituales no son adecuados para eliminar este problema (incluido el reactivo UIBC de Beckman Coulter (n.º art. OSR1205), que contiene hidroxilamina). Consulte el protocolo para la prevención de la contaminación de Axis Shield para evitar el arrastre en los sistemas AU. Asegúrese de se hayan implementado los parámetros adecuados para la prevención de una posible contaminación. Los parámetros para la prevención de la contaminación específicos del analizador están disponibles en el Servicio de Atención al Cliente de Axis-Shield.
- El reactivo Homocysteine REAG 1 puede liberar vapor de etanol si se encuentra en el carrusel de reactivos de los analizadores de la serie AU de BECKMAN COULTER. Evite utilizar reactivos que contengan etanol en combinación con homocisteína a fin de evitar una posible contaminación a través de la atmósfera.

DATOS SOBRE EL RENDIMIENTO

SEGÚN LAS MEDICIONES GENERADAS EN LOS INSTRUMENTOS AU DE BECKMAN COULTER - AU400, AU480, AU680, AU5800 Y DXC 700 AU

Exactitud

Se realizó un estudio de correlación con muestras clínicas de plasma procedentes de adultos aparentemente sanos. Todas las muestras clínicas se analizaron con el reactivo Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent conforme al documento EP9-A2²⁷ del CLSI (antes NCCLS). Todos los resultados se describen utilizando un intervalo de confianza del 95 %. Los intervalos de muestras y los datos son los siguientes:

Método de comparación	Beckman Coulter AU400 frente a Catch Liquid Stable	Beckman Coulter AU480 frente a AU400	Beckman Coulter AU680 frente a AU400	Beckman Coulter AU5800 frente a AU400	Beckman Coulter DxC 700 AU frente a AU400
Número de muestras clínicas	94	99	98	99	94
Pendiente de la línea de regresión	0,99	0,97	0,97	0,98	0,99
Intersección Y	0,17	-0,68	-0,22	-0,75	0,67
Coefficiente de correlación	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Intervalo de muestras	6,5 – 49,0	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	5,8-45,9

Precisión

Los estudios sobre los instrumentos AU (AU400, AU480, AU680, AU5800 y DxC 700 AU) se realizaron conforme al documento EP5-A2 del CLSI (antes NCCLS)²⁸. Se analizaron para cada instrumento tres controles de HCY y tres muestras de plasma humano utilizando dos lotes de reactivos, en réplicas de dos, en dos momentos diferentes por día durante un mínimo de cinco días. Los resultados se resumen a continuación:

Beckman Coulter AU400

Muestra	n	Lote de reactivos	Media	Intraanálisis		Interanálisis		Total	
				DT	%CV	DT	%CV	DT	%CV
Control inferior	80	1	6,28	0,17	2,6	0,11	1,7	0,28	4,4
	80	2	6,29	0,13	2,1	0,11	1,7	0,26	4,1
Control intermedio	80	1	12,33	0,18	1,5	0,15	1,2	0,37	3,0
	80	2	12,24	0,16	1,3	0,16	1,3	0,39	3,2
Control superior	80	1	25,53	0,38	1,5	0,35	1,4	0,65	2,5
	80	2	25,27	0,41	1,6	0,00	0,0	0,73	2,9
Muestra P1	80	1	6,67	0,13	1,9	0,00	0,0	0,23	3,3
	80	2	6,97	0,15	2,2	0,00	0,0	0,31	4,4
Muestra P2	80	1	35,96	0,46	1,3	0,40	1,1	0,89	2,5
	80	2	35,53	0,40	1,1	0,23	0,7	0,82	2,3
Muestra P3	80	1	48,31	0,53	1,1	0,42	0,9	0,97	2,0
	80	2	47,66	0,47	1,0	0,38	0,8	1,07	2,2

Beckman Coulter AU480

Muestra	n	Lote de reactivos	Media	Intraanálisis		Interanálisis		Total	
				DT	%CV	DT	%CV	DT	%CV
Control inferior	20	1	6,73	0,07	1,1	0,17	2,6	0,21	3,1
	20	2	6,51	0,17	2,5	0,11	1,7	0,22	3,4
Control intermedio	20	1	12,74	0,18	1,4	0,13	1,0	0,24	1,9
	20	2	12,43	0,22	1,8	0,17	1,3	0,30	2,4
Control superior	20	1	26,13	0,24	0,9	0,11	0,4	0,46	1,8
	20	2	25,66	0,17	0,7	0,12	0,5	0,47	1,8
Muestra P1	20	1	10,54	0,33	3,1	0,00	0,0	0,37	3,5
	20	2	11,00	0,71	6,5	0,00	0,0	0,92	8,4
Muestra P2	20	1	28,71	0,24	0,9	0,18	0,6	0,58	2,0
	20	2	28,20	0,18	0,6	0,12	0,4	0,60	2,1
Muestra P3	20	1	37,63	0,32	0,9	0,18	0,5	0,97	2,6
	20	2	36,98	0,21	0,6	0,12	0,5	0,91	2,5

Beckman Coulter AU680

Muestra	n	Lote de reactivos	Media	Intraanálisis		Interanálisis		Total	
				DT	%CV	DT	%CV	DT	%CV
Control inferior	20	1	6,96	0,16	2,4	0,00	0,0	0,16	2,4
	20	2	6,79	0,16	2,3	0,02	0,3	0,21	3,1
Control intermedio	20	1	13,03	0,12	1,0	0,15	1,2	0,20	1,5
	20	2	12,76	0,20	1,6	0,05	0,4	0,22	1,7
Control superior	20	1	26,38	0,23	0,9	0,28	1,0	0,41	1,6
	20	2	26,19	0,31	1,2	0,24	0,9	0,40	1,5
Muestra P1	20	1	10,76	0,30	2,8	0,00	0,0	0,32	3,0
	20	2	10,65	0,32	3,0	0,00	0,0	0,39	3,6
Muestra P2	20	1	28,90	0,34	1,2	0,15	0,5	0,48	1,6
	20	2	28,67	0,42	1,5	0,06	0,5	0,73	2,5
Muestra P3	20	1	37,78	0,28	0,7	0,16	0,4	0,51	1,4
	20	2	37,90	0,28	0,7	0,11	0,3	0,67	1,8

Beckman Coulter AU5800

Muestra	n	Lote de reactivos	Media	Intraanálisis		Interanálisis		Total	
				DT	%CV	DT	%CV	DT	%CV
Control inferior	20	1	6,49	0,24	3,6	0,00	0,0	0,30	4,7
	20	2	6,70	0,13	2,2	0,07	1,1	0,16	2,7
Control intermedio	20	1	12,52	0,23	1,8	0,00	0,0	0,23	1,8
	20	2	12,57	0,17	1,4	0,19	1,5	0,26	2,1
Control superior	20	1	25,87	0,26	1,0	0,32	1,2	0,41	1,6
	20	2	25,69	0,30	1,2	0,16	0,6	0,34	1,3
Muestra P1	20	1	10,53	0,16	1,5	0,00	0,0	0,35	3,3
	20	2	10,53	0,27	2,6	0,00	0,0	0,34	3,2
Muestra P2	20	1	28,58	0,22	0,8	0,24	0,8	0,52	1,8
	20	2	28,42	0,29	1,0	0,07	0,3	0,49	1,7
Muestra P3	20	1	37,67	0,35	0,9	0,27	0,7	0,79	2,1
	20	2	37,55	0,29	0,8	0,26	0,7	0,55	1,5

Beckman Coulter DxC 700 AU

Muestra	n	Lote de reactivos	Media	Intraanálisis		Interanálisis		Total	
				DT	%CV	DT	%CV	DT	%CV
Control inferior	80	1	5.77	0.1	1.7	0.0	0.0	0.3	5.1
	80	2	5.83	0.1	2.1	0.1	1.6	0.3	4.8
Control intermedio	80	1	11.72	0.1	1.1	0.0	0.0	0.4	3.0
	80	2	11.72	0.2	1.4	0.0	0.0	0.4	3.6
Control superior	80	1	23.34	0.2	0.9	0.0	0.0	0.6	2.4
	80	2	23.45	0.2	0.8	0.1	0.5	0.6	2.7
Muestra P1	80	1	10.54	0.2	2.2	0.2	1.7	0.4	3.9
	80	2	10.63	0.2	2.2	0.2	2.2	0.4	4.1
Muestra P2	80	1	29.16	0.5	1.5	0.2	0.6	0.7	2.5
	80	2	29.12	0.5	1.6	0.3	1.1	0.8	2.8
Muestra P3	80	1	38.20	0.5	1.2	0.2	0.6	0.9	2.2
	80	2	38.16	0.6	1.5	0.0	0.0	1.0	2.6

Linealidad de la dilución

La linealidad de la dilución del análisis Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay en los instrumentos AU de Beckman proporciona un intervalo de recuperación porcentual del 100 % \pm 10 % para todas las muestras en todo el intervalo del análisis. Las muestras con valores > 44 $\mu\text{mol/l}$ presentan una recuperación media del 100 % \pm 11 % de todos los resultados previstos cuando se diluyen dentro del intervalo del análisis.

Límite de detección

Se determinó el límite de detección (LDD) de cada sistema conforme al documento EP17-A²⁹ del CLSI (antes NCCLS). Los valores del LDD ($\mu\text{mol/l}$) se indican en la tabla siguiente:

Beckman Coulter AU400	Beckman Coulter AU480	Beckman Coulter AU680	Beckman Coulter AU5800	Beckman Coulter DxC 700 AU
0,33	0,39	0,54	0,59	1,04

Especificidad analítica

Se valoró la especificidad analítica del instrumento AU400 de Beckman Coulter conforme al documento EP7-A²⁰ del CLSI para las sustancias interferentes indicadas en la tabla siguiente:

Sustancia interferente	Concentración de la sustancia interferente	Interferencia (%)
Bilirrubina	20 mg/dl	$\leq \pm 10$
Hemoglobina	500 mg/dl	$\leq \pm 10$
Eritrocitos	0,4%	$\leq \pm 10$
Triglicéridos	500 mg/dl	$\leq \pm 10$
Glutati6n	1000 $\mu\text{mol/l}$	$\leq \pm 10$
Metionina	800 $\mu\text{mol/l}$	$\leq \pm 10$
L-cisteína	200 $\mu\text{mol/l}$	$\leq \pm 10$
Piruvato	1250 $\mu\text{mol/l}$	$\leq \pm 10$

Ninguna de estas sustancias causó una interferencia significativa en el análisis.

Las muestras clínicas con niveles aumentados de proteínas muestran una diferencia > 10 % frente a los resultados obtenidos a partir de muestras normales y se deberán descartar.

Véanse en la referencia 16 del apartado Bibliografía de este prospecto las posibles interferencias causadas por fármacos, enfermedades o variables preanalíticas.

Arrastre de la muestra

Los estudios del arrastre de la muestra con todos los instrumentos AU examinados muestran que el arrastre es inferior al límite de detección del análisis.

Estabilidad de los reactivos en el instrumento

Los reactivos son estables durante 30 días en todos los instrumentos AU.

Estabilidad de la calibración

La curva de calibración es estable durante un máximo de 30 días, según se ha determinado con el instrumento Beckman Coulter AU400 y durante un máximo de 14 días, según se ha determinado con los instrumentos Beckman Coulter AU5800 y DxC 700 AU.

Tipos de muestras clínicas

Los tubos para recogida de muestras clínicas verificados para el uso son tubos de plasma con EDTA, tubos de plasma con heparina de litio, tubos de suero y tubos separadores de suero. No se han analizado otros tubos para recogida de muestras clínicas.

Para la medición de homocisteína pueden utilizarse suero (recogido en tubos de suero o tubos separadores de suero) y plasma (recogido en tubos con EDTA potásico o tubos con heparina de litio). Es responsabilidad del operador asegurarse de que se utiliza el tipo de tubo correcto. Sin embargo, no se recomienda utilizar de forma intercambiable los resultados de un paciente obtenidos en suero, plasma heparinizado y plasma con EDTA²⁶. Además, se han descrito diferencias en la matriz entre los tubos de suero y separadores de suero y los tubos de plasma¹⁸.

PROTOCOLOS DE ANÁLISIS EN INSTRUMENTOS AU – AU400, AU480, AU680, AU5800 y DxC 700 AU

Verificar que los parámetros del análisis se corresponden exactamente con los indicados a continuación.

PARÁMETROS DE PROCEDIMIENTO PARA AU400

N.º prueba [*]	Nombre [HCY]	Tipo [Ser.]	
Volumen de muestra:	[16,5] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Factor de predilución:	[1]		
Volumen de reactivo 1:	[250] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Volumen de reactivo 2:	[25] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Long. onda Pri:	[340] nm		
Long. onda Sec:	[380] nm		
Método de reacción:	VELOCIDAD1		
Pendiente de reacción	[-]		
Punto 1	Prim [15]		
	Últ [27]		
Punto 2	Prim []		
	Últ []		
Linealidad	[100]%		
Sin tiempo de demora	[No]		
DO mín.		DO máx.	
L [-2,0]		H [2,5]	
Límite DO reactivo	Prim L []	Prim H []	
	Últ L []	Últ H []	
Intervalo dinámico:	L [2,0]	H [44,0]	
Factor de correlación:	A [1,0]	B [0,0]	
Período de estabilidad en el instrumento:	[30]		
Detalles de la calibración:			
	Punto	DO	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Tipo de calibración:		[AA]
	Fórmula:	[Y=AX+B]	

*Definido por el usuario

**Introduzca los valores indicados en los frascos de calibrador

PARÁMETROS DE PROCEDIMIENTO PARA AU480 / AU680

N.º prueba [*]	Nombre [HCY]	Tipo [Ser.]	
Volumen de muestra:	[10] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Factor de predilución:	[1]		
Volumen de reactivo 1:	[155] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Volumen de reactivo 2:	[16] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Long. onda Pri:	[340] nm		
Long. onda Sec:	[380] nm		
Método de reacción:	VELOCIDAD1		
Pendiente de reacción	[-]		
Punto 1	Prim [15]		
	Últ [27]		
Punto 2	Prim []		
	Últ []		
Linealidad	[25]%		
Sin tiempo de demora	[Si]		
DO mín.		DO máx.	
L [...]		H [...]	
Límite DO reactivo	Prim L [-2,0]	Prim H [2,5]	
	Últ L [-2,0]	Últ H [2,5]	
Intervalo dinámico:	L [2,0]	H [44,0]	
Factor de correlación:	A [1,0]	B [0,0]	
Período de estabilidad en el instrumento:	[30]		
Verificación influencia de LIH		[No]	
Detalles de la calibración:			
	Punto	DO	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Tipo de calibración:		[AA]
	Fórmula:	[Y=AX+B]	
Estabilidad	Blanco de reactivo [30] día	Calibración [14] día	

*Definido por el usuario

**Introduzca los valores indicados en los frascos de calibrador

PARÁMETROS DE PROCEDIMIENTO PARA AU5800

N.º prueba [*]	Nombre [HCY]	Tipo [Ser.]	
Volumen de muestra:	[7,5] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Factor de predilución:	[1]		
Volumen de reactivo 1:	[115] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Volumen de reactivo 2:	[12] µl	Volumen de diluyente:	[0,0] µl
Long. onda Pri:	[340] nm		
Long. onda Sec:	[380] nm		
Método de reacción:	VELOCIDAD1		
Pendiente de reacción	[-]		
Punto 1	Prim [15]		
	Últ [27]		
Punto 2	Prim []		
	Últ []		
Linealidad	[25]%		
Sin tiempo de demora	[S]		
DO mín.		DO máx.	
L []		H []	
Límite DO reactivo	Prim L [-2,0]	Prim H [2,5]	
	Últ L [-2,0]	Últ H [2,5]	
Intervalo dinámico:	L [2,0]	H [44,0]	
Factor de correlación:	A [1,0]	B [0,0]	
Período de estabilidad en el instrumento:	[30]		
Verificación influencia de LIH		[No]	
Detalles de la calibración:			
	Punto	DO	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Tipo de calibración:		[AA]
	Fórmula:	[Y=AX+B]	
Estabilidad	Blanco de reactivo [30] día	Calibración [14] día	

*Definido por el usuario

**Introduzca los valores indicados en los frascos de calibrador

PARÁMETROS DE PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS PARA DxC 700 AU

Nombre de la prueba	Nombre [HCY1G]	ID de reactivo [225]	
Volumen de la muestra:	[10] µl	Diluyente	[0,0] µl
Factor de dilución previo:	[1]		
Volumen de reactivo 1 (R1):	[155] µl	Diluyente	[0,0] µl
Volumen de reactivo 2 (R2):	[16] µl	Diluyente	[0,0] µl
Long. onda primaria:	[340] nm		
Long. onda sec.:	[380] nm		
Método de reacción:	VELOCIDAD 1		
Pendiente de la reacción	[-]		
Punto de medición-1	1.º [15]	Último [27]	
Punto de medición-2	1.º []	Último []	
Linealidad	[25]%		
Comprob. tiempo retraso	[S]		
DO mín.	[-2,0]	DO máx.	[3,0]
DO límite del reactivo	1.º C [-2,0]	C [2,5]	
	Último L [-2,0]	C [2,5]	
Intervalo de medición analítico	C* [2,0]	C* [44,0]	
Factor de correlación:	A [1]	B [0]	
Periodo de estabilidad en el equipo:	[30]		
Verificación influencia de LIH		[No]	
Valor/Alerta	[Valor]		
Inferior	[-9999999]	Superior	[9999999]
Valores críticos	Inferior [-9999999]	Superior [9999999]	Unidades [µmol/l]
Cifras decimales	[1]		
Nombre de la prueba:	HCY1G	HCY1G	[Suero]
Tipo de calibración	[AA]	Fórmula	[Y=AX+B]
Recuento	[2]		
Punto-1	[Cal0]	Conc. [0]	Inferior [9999999] Superior [9999999]
Punto-1	[Cal28]	Conc. [28]	Inferior [9999999] Superior [9999999]
Comprob. pendiente	[No]	Operación avanzada de calibración	[No]
Estabilidad del blanco de reactivos	[30] Día	[0] Hora	

* Valores establecidos para trabajar en µmol

BIBLIOGRAFÍA

1. McCully KS. Vascular Pathology of Homocysteinemia: Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-122
2. Malinow MR. Plasma Homocyst(e)ine and Arterial Occlusive Diseases: A Mini-Review. *Clin Chem* 1995;41:173-176
3. Ueland PM. Homocysteine Species as Components of Plasma Redox Thiol Status. *Clin Chem* 1995;41:340-342
4. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, *et al.* Prospective Study of Serum Total Homocysteine Concentration and Risk of Stroke in Middle-aged British Men. *The Lancet* 1995;346:1395-1398
5. Finkelstein JD. Methionine Metabolism in Mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-237
6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, *et al.*, eds *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995;1279-1327
7. Clarke R, Daly L, Robinson K, *et al.* Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155
8. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, *et al.* Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Circulation* 1996;94:3074-3078
9. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, *et al.* Genetic Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;94:1812-1814
10. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, *et al.* A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057
11. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Artherosclerosis and Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:165-176
12. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, *et al.* Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease Among Postmenopausal Women. *JAMA* 1999;281:1817-1821
13. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, *et al.* Nonfasting Plasma Total Homocysteine Levels and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Elderly Framingham Men and Women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-1080
14. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, *et al.* Elimination of Homocysteine from Plasma in Subjects with Endstage Renal Failure. *Irish J Med Sci* 1995;164 (Suppl. 15):8-9
15. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in End-stage Renal Disease: Prevalence, Etiology, and Potential Relationship to Arteriosclerotic Outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20
16. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, *et al.* Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779
17. Ueland PM, Refsum H. Plasma Homocysteine, A Risk Factor for Vascular Disease: Plasma Levels in Health, Disease, and Drug Therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501
18. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, *et al.* Homocysteine and Other Thiols in Plasma and Urine: Automated Determination and Sample Stability. *Clin Chem* 1993;39:263-271
19. Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a Risk Factor for Atherosclerosis: A Review. *Cardiovascular Pathol* 1997;6:1-9
20. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, *et al.* Plasma Total Homocysteine in Healthy Subjects: Sex-Specific Relation with Biological Traits. *Am J Clin Nutr* 1996;64:587-593
21. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, *et al.* Variability and Determinants of Total Homocysteine Concentrations in Plasma in an Elderly Population. *Clin Chem* 1998;44:102-107
22. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, *et al.* The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-1454
23. Lawrence JM, Pettiti DB, Watkins M and Umekubo MA. Trends in Serum Folate after Food Fortification. *The Lancet* 1999;354:915-916
24. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, *et al.* Disturbed Homocysteine and Methionine Cycle Intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are Related to Degree of Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Clin Chem* 2005;51:1-7
25. Obeid R, Kuhlmann MK, Kohler H, *et al.* Response of Homocysteine, Cystathionine, and Methylmalonic Acid to Vitamin Treatment in Dialysis Patients. *Clin Chem* 2005;51:196-201
26. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, *et al.* Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Method Comparison and Bias Estimation using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP9-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2002
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2, Wayne, PA: NCCLS, 2004
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for the Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
30. Clinical Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.

	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>		Conservar a 2-8 °C
	Código del producto		Fabricante
	Número de lote		Conservar en un lugar oscuro
	100 pruebas		Reactivo 1, 2
	Consultar instrucciones de uso		Calibrador 0 µmol/l, Calibrador 28 µmol/l
	Fecha de caducidad		Axis-Shield Diagnostics Ltd., The Technology Park, Dundee, DD2 1XA, UK Tel.: +44 (0) 1382 422000 Fax: +44 (0) 1382 422088
Rx Only	Solo con receta médica		

Beckman Coulter y la UA son marcas comerciales de Beckman Coulter, Inc. y están registradas en la USPTO. Todas las demás marcas son propiedad de sus respectivos dueños.

Ver: 2017/07
RPBL1068/R5