



Prospecto del kit de análisis NEPHROCHECK®

Exclusivo para exportación. No se vende en Estados Unidos.



Fabricado para
Astute Medical, Inc.
3550 General Atomics Ct.
Building 2
San Diego, CA 92121
EE. UU.



MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover
Alemania

Uso previsto

El análisis NEPHROCHECK® es un dispositivo de diagnóstico *in vitro* que mide cuantitativamente las proteínas TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteinasa 2) e IGFBP-7 (proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 7) relacionadas con la función renal en la orina humana mediante inmunoanálisis de fluorescencia por el medidor ASTUTE140®. El resultado del análisis está previsto usarse junto con una evaluación clínica, a modo de ayuda en la evaluación del riesgo de daño renal aguda en pacientes gravemente enfermos. El análisis NEPHROCHECK® está indicado únicamente para uso con receta médica.

Resumen y explicación

El daño renal agudo (DRA) es una de las morbilidades más prevalentes y graves en pacientes críticos, y está asociada a muchas enfermedades agudas y crónicas.¹⁻⁶ La repercusión económica y el problema para la sanidad pública del DRA es muy preocupante especialmente en referencia con el aumento de la mortalidad, morbilidad, período de permanencia en la UCI y unos costes hospitalarios sustancialmente incrementados, así como consecuencias sanitarias a más largo plazo.⁷⁻¹³ Los análisis para evaluar el DRA proporcionan a los médicos información importante y, junto con otra información clínica disponible, pueden ayudarles a optimizar el tratamiento de los pacientes.^{4,13-14}

Principios del procedimiento del análisis NEPHROCHECK®

El análisis NEPHROCHECK® es un cartucho de un solo uso compuesto de pruebas para dos biomarcadores de proteínas, TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteinasa 2) e IGFBP-7 (proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 7), en una tira reactiva de membrana rodeada por una cubierta de plástico que emplea una técnica de inmunoanálisis tipo sándwich. El procedimiento del análisis requiere que el operador aplique una muestra de orina clínica reciente o descongelada (es decir, anteriormente congelada), mezclada con conjugado fluorescente etiquetado, en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® y que, a continuación, introduzca el cartucho del análisis en el medidor ASTUTE140® para realizar la incubación, obtener la lectura y calcular y visualizar el resultado. El medidor ASTUTE140® es un analizador de sobremesa que convierte la señal fluorescente de las dos concentraciones de inmunoanálisis de TIMP-2 e IGFBP-7 contenidas en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en un único resultado numérico.

Materiales suministrados

El cartucho de análisis NEPHROCHECK® y el kit de análisis NEPHROCHECK® contienen todos los reactivos necesarios para la generación de resultados del análisis NEPHROCHECK® en muestras de orina de humanos adultos.

El cartucho de análisis NEPHROCHECK® y el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® contienen:

- Anticuerpos monoclonales murinos y policlonales de cabra anti TIMP-2

- Anticuerpos monoclonales murinos y policlonales de cabra anti IGFBP-7
- Tinción fluorescente
- Estabilizadores
- Excipientes

El kit de análisis NEPHROCHECK® (NP. 500003) contiene:

- Análisis NEPHROCHECK® 25
- Vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® **CONJUGATE VIAL** 25
- Tarjeta RFID del análisis NEPHROCHECK® **RFID NEPHROCHECK** 1
- Solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® (2 x 5 ml) **BUFFER VIAL** 1
- Prospecto de NEPHROCHECK® 1

Materiales necesarios pero no suministrados

- Kit de medidor ASTUTE140® (NP. 500000)
- Kit de control líquido NEPHROCHECK® (NP. 500005)
- Dispositivo de control de calidad electrónico (CCE) NEPHROCHECK® (NP. 400013)
- Pipeta calibrada de precisión (capacidad de dispensación de 100 µl)

Advertencias y precauciones

- Para uso de diagnóstico *in vitro*.
- El kit de análisis NEPHROCHECK® está diseñado para que lo utilicen profesionales médicos formados.
- No utilice el kit de análisis NEPHROCHECK® después de la fecha de caducidad impresa en la parte externa de la caja.
- Siga cuidadosamente las instrucciones y los procedimientos descritos en este prospecto.
- Conserve el cartucho de análisis NEPHROCHECK® y el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® en la bolsa sellada hasta que estén listos para su uso inmediato.
- Las muestras de pacientes, los cartuchos usados del análisis NEPHROCHECK® y las puntas de pipeta usadas pueden ser potencialmente infecciosos. Deberán establecerse unos protocolos de manipulación y eliminación adecuados en conformidad con las normativas federales y locales.
- El análisis NEPHROCHECK® debe usarse únicamente con el medidor ASTUTE140® y el kit de control líquido NEPHROCHECK®.
- Los viales del conjugado del NEPHROCHECK® incluidos en el kit de análisis NEPHROCHECK® deben usarse únicamente con los cartuchos de análisis NEPHROCHECK® contenidos en la misma caja del kit. Los viales del conjugado del análisis NEPHROCHECK® no deben usarse con los cartuchos de otras cajas o proporcionados con otros productos.
- El kit de análisis NEPHROCHECK® requiere el uso de pipetas de precisión calibradas. Se recomienda que los usuarios revisen los procedimientos adecuados para el uso de estos dispositivos con el fin de garantizar una dispensación precisa de volúmenes.
- Con el fin de minimizar la contaminación, las puntas de las pipetas son desechables y debe usarse una nueva para cada toma de muestra nueva.
- Los protocolos de identificación de pacientes que contienen los caracteres especiales “+”, “&” o “@”, deben introducirse en el medidor ASTUTE140® mediante un lector de códigos de barras. No deberán introducirse, en ningún caso, mediante un teclado externo.

Requisitos de almacenamiento y manipulación

- Antes de usar el kit de análisis NEPHROCHECK®, verifique que los componentes no presenten daños. Si detecta algún daño, no utilice el kit de análisis NEPHROCHECK®.
- El material del vial del conjugado de NEPHROCHECK® está liofilizado.
- Si se almacenan a entre 4–25 °C (entre 39,2–77 °F), los componentes del kit de análisis NEPHROCHECK® son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la caja.
- Si la parte no utilizada de la solución amortiguadora abierta del análisis NEPHROCHECK® se almacena correctamente a entre 4–25 °C (entre 39,2–77 °F), es estable hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta de la botella o hasta 28

días después de la apertura inicial de la botella (lo que ocurra primero).

- Cada análisis de NEPHROCHECK® y vial conjugado del análisis NEPHROCHECK® es de un solo uso.
- Cuando haya realizado todos los análisis incluidos en la caja del kit, elimine la solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® restante de acuerdo con las normativas locales.

Si los materiales del kit se han almacenado refrigerados, deje que los componentes alcancen una temperatura entre 18–25 °C (64–77 °F) y una humedad relativa entre el 30–50 % antes de abrir la bolsa de aluminio.

Primeros pasos

Mediante la tarjeta RFID suministrada, deberá registrarse cada lote de análisis NEPHROCHECK® en el medidor ASTUTE140® antes del primer uso.

Configure el medidor ASTUTE140® y ejecute el procedimiento de control de calidad electrónico (CCE) ASTUTE140® y el procedimiento de control de calidad líquido (CCL) NEPHROCHECK® (consulte “Instalación” y “Funcionamiento del medidor ASTUTE140®” en el manual del usuario del medidor ASTUTE140® para obtener instrucciones detalladas).

Tarjetas RFID y registro de lotes

Todos los nuevos dispositivos de control de calidad electrónico (CCE) ASTUTE140® kits de control líquido NEPHROCHECK® y kits de análisis NEPHROCHECK® se suministran con una o más tarjetas RFID. Estas tarjetas RFID contienen información de producto específica del lote como números de lote de producto, fechas de caducidad e información de calibración. Las tarjetas RFID deben usarse para transferir (o registrar) información específica del lote para cada nuevo kit en el medidor ASTUTE140® antes del primer uso. Para registrar un lote del kit o del dispositivo, localice las tarjetas RFID incluidas en el kit o dispositivo y realice los pasos indicados a continuación (consulte “Funcionamiento del medidor ASTUTE140®” en el manual del usuario del medidor ASTUTE140® para obtener instrucciones detalladas).

Nota: El kit de control líquido NEPHROCHECK® se suministra con dos tarjetas RFID, una para cada nivel de control. El proceso de registro de control líquido debe realizarse para cada nivel de control.

Registro de tarjetas RFID con el medidor ASTUTE140® (transferir información específica de lote)

1. Desde el **Menú principal**, use las teclas de desplazamiento (flechas) para destacar y seleccionar el icono Menú de operador.
2. Pulse la tecla programable derecha para visualizar la pantalla **Gestionar lotes**.
3. Use la tecla programable para seleccionar **Gestionar lotes de análisis** o use las teclas de flecha para destacar y seleccionar **Gestionar lotes CCL** o **Gestionar dispositivos CCE**.
4. Aparecerá la pantalla **Registrado** que mostrará todos los lotes registrados con anterioridad (**Lotes de análisis**, **CCL** o **Dispositivos CCE**), pulse en **Opciones** mediante la tecla programable derecha.
5. Cuando visualice el menú emergente Opciones, use las teclas de flecha para destacar **Registrar lote** (o **Dispositivo** para CCE) y pulse la tecla programable derecha para **Seleccionar**.
6. Cuando se le pida, apoye la tarjeta RFID contra el teclado numérico para registrar la información y pulse la tecla programable derecha para seleccionar **OK**.
7. Si se ha registrado correctamente, aparecerá una pantalla que indicará que se ha leído correctamente el número de lote (o dispositivo) de la tarjeta RFID. Pulse la tecla programable derecha para seleccionar **Aceptado**. El lote o dispositivo que se acaba de registrar deberá aparecer en la lista de lotes o dispositivos registrados.
8. Si no se ha registrado correctamente, aparecerá un mensaje de error. Pulse la tecla programable derecha para seleccionar **OK** y cerrar el mensaje de error. Repita los pasos anteriores. Si no se ha registrado correctamente en el segundo intento, póngase en contacto con el servicio técnico de Astute.
9. Después de usarla, devuelva la tarjeta RFID a su funda y almacénela junto con el número de lote con el que se suministró.
10. Para registrar un segundo control líquido en un conjunto o para registrar otro lote o dispositivo, use las teclas de flecha para seleccionar **Registrar lote** o **Dispositivo** desde el menú emergente **Opciones** y repita los pasos anteriores.

Recogida y preparación de muestras

El análisis NEPHROCHECK® está diseñado para utilizarse únicamente con muestras de orina recientes o congeladas de pacientes adultos recientes. No se han descrito otros tipos de muestras.

Muestras no congeladas/no refrigeradas

1. Recoja una muestra de orina reciente de aproximadamente 10 ml en una recipiente de recogida de muestras limpio y sin aditivos. En el caso de pacientes con sondas vesicales permanentes, la bolsa de recogida deberá vaciarse primero

y, a continuación, se recogerá una muestra de orina reciente. La muestra también puede recogerse de un urómetro en caso de que haya uno presente. Transporte la muestra de orina al laboratorio que procesará el análisis NEPHROCHECK®.

NOTA: Las muestras deberán transferirse al laboratorio y centrifugarse en la hora posterior a su recogida.

- Mezcle completamente la orina en la copa de recogida de muestras invirtiendo el recipiente de 8 a 10 veces. Transfiera la muestra de orina del recipiente de recogida de muestras a un tubo de centrifugado limpio. Centrifugue la muestra de orina durante 10 minutos a 1.000 x g y a 4 °C (39,2 °F). Después de centrifugarla, transfiera el sobrenadante a un receptáculo limpio. Deje que el sobrenadante alcance la temperatura ambiente. Analice el sobrenadante en las cinco horas posteriores a la recogida de la muestra. Si no se puede realizar el análisis en las 5 horas posteriores a la recogida, los sobrenadantes pueden refrigerarse inmediatamente tras la centrifugación y analizarse después de 20 horas de la recogida

NOTA: Las muestras que se analizarán después de 20 horas de la recogida deben centrifugarse y los sobrenadantes deben ultracongelarse en un periodo de 2 después de la recogida de la muestra. Los sobrenadantes deben almacenarse ≤ -70 °C (-94 °F) para un futuro análisis. Evite congelar y descongelar repetidas veces el sobrenadante.

Muestras congeladas/Muestras refrigeradas

- Para analizar muestras de orina congeladas o refrigeradas, descongélelas o témpelas en un baño de agua a temperatura ambiente (18–25 °C; 64,4–73,4 °F) hasta que se descongelen y alcancen la temperatura ambiente pero no durante un periodo superior a los 20 minutos.
- Cuando la muestra se haya descongelado o haya alcanzado la temperatura ambiente, invierta suavemente el tubo de muestras 1–2 veces para mezclarla. Asegúrese de que la muestra esté bien mezclada antes del análisis. Analice la muestra inmediatamente tras mezclarla.

NOTA: Es posible que haya precipitados en el tubo de muestras. Invierta siempre el tubo de muestras 1–2 veces para asegurarse de que la muestra esté bien mezclada antes de análisis y garantizar así que los resultados obtenidos son los adecuados.

- Los sobrenadantes deben cargarse en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en la hora posterior a la colocación de la muestra del paciente en un baño acuoso.

Procedimiento del análisis NEPHROCHECK®

NOTA:

- El procedimiento del análisis requiere el uso de una pipeta de precisión calibrada para lo siguiente:
 - Añadir la solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® y la muestra de orina al vial conjugado del análisis NEPHROCHECK®
 - Introducción de la muestra en el cartucho del análisis NEPHROCHECK®
- Antes del procesar el análisis, los componentes del kit de análisis NEPHROCHECK® deberán estar a una temperatura ambiente de entre 18 y 25 °C (entre 64 y 77 °F).

Para realizar el análisis NEPHROCHECK®, siga estos pasos:

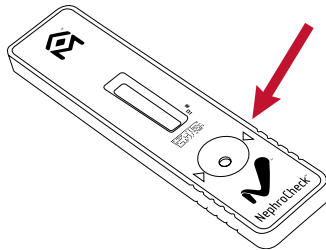
- Preparación:
 - Resalte y seleccione **Procesar paciente** en el **Menú principal** ASTUTE140®.
 - Introduzca manualmente el ID del paciente o escanéelo y transmitalo al medidor ASTUTE140® mediante un lector de códigos de barras (si está conectado). Después de confirmar que se haya introducido el ID del paciente o el ID de la muestra correcto, seleccione **Procesar paciente**. La bandeja del medidor ASTUTE140® se abrirá automáticamente. NOTA: Los protocolos de identificación de pacientes que contienen los caracteres especiales "+", "&" o "@", deben introducirse en el medidor ASTUTE140® mediante un lector de códigos de barras. No deberán introducirse, en ningún caso, mediante un teclado externo.
 - Extraiga el nuevo cartucho del análisis NEPHROCHECK® de la bolsa de aluminio y colóquelo sobre una superficie plana.
 - Extraiga el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® de la bolsa.
 - Retire la tapa del vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK®. Inspeccione visualmente la tapa para asegurarse de que no se haya adherido la esfera del conjugado. Si la esfera se ha adherido a la tapa, coloque la tapa en el vial y golpetee tres veces. Repita el procedimiento si es necesario hasta que la esfera se deposite en el vial. No toque la esfera ni intente retirarla de la tapa de ningún otro modo.
 - Ponga con la pipeta 100 µl de solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® en el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK®. Deseche la punta de la pipeta de acuerdo con las normativas locales.

NOTA: El líquido del conjugado del vial deberá usarse tan pronto como se reconstituya.

NOTA: Cada botella de solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® contiene suficiente solución tamponada para procesar todos los análisis proporcionados en el kit de análisis NEPHROCHECK®. No deseche la solución amortiguadora hasta que se hayan usado todos los análisis proporcionados en el kit de análisis NEPHROCHECK®.

NOTA: La solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® también se usa para procesar líquidos de control. No deseche la solución tampón hasta que hayan pasado los controles de forma satisfactoria.

- g. Con una punta de pipeta nueva, añada 100 µl de muestra de orina centrifugada o de líquido control al vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK®. Mezcle completamente (al menos tres veces con la punta de la pipeta).
- h. Ponga con la pipeta 100 µl de solución de conjugado/muestra mezclada en el puerto para muestras designado del cartucho del análisis NEPHROCHECK®. Espere aproximadamente un minuto para que el pocillo redondo absorba la muestra.



2. Procese el análisis NEPHROCHECK®:

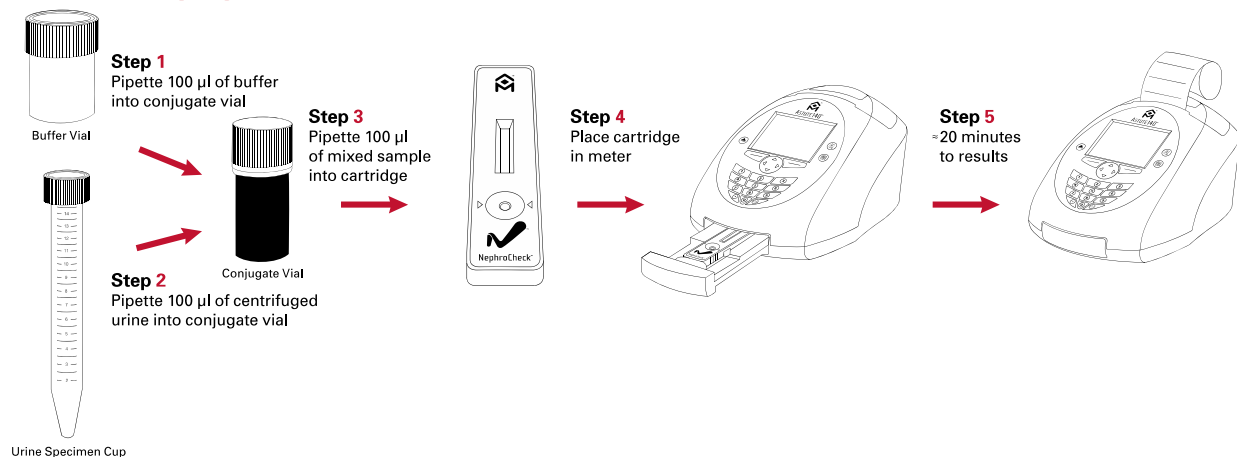
- a. Sostenga el cartucho del análisis NEPHROCHECK® desde sus sujeciones laterales, coloque el cartucho dentro de la bandeja del medidor ASTUTE140® con el logotipo de Astute Medical hacia el interior de la bandeja del medidor. Mantenga el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en posición horizontal y evite inclinarlo durante su colocación en la bandeja del medidor ASTUTE140®.
- b. Cierre la bandeja del medidor ASTUTE140®. En unos 20 minutos, se mostrará un único resultado numérico de análisis.
- c. Abra la bandeja del medidor ASTUTE140®. Extraiga el cartucho del análisis NEPHROCHECK® y deséchelo junto con el vial del conjugado de acuerdo con las normativas locales.

3. Revise los resultados del análisis NEPHROCHECK®:

Cuando se haya procesado el análisis, siga las instrucciones del manual del usuario del medidor ASTUTE140® para imprimir los resultados (si así lo desea) o cargarlos en el sistema de información del laboratorio (SIL).

Si el análisis NEPHROCHECK® genera un fallo, se mostrará un mensaje de error del Medidor que indicará que el resultado no es válido y debe procesarse un cartucho nuevo. Si el procedimiento falla por segunda vez, póngase en contacto con el servicio técnico de Astute (consulte “Pedidos e información de contacto”).

Proceso de preparación del análisis NEPHROCHECK®



Resultados

El medidor ASTUTE140® convierte la señal fluorescente de los dos inmunoanálisis (TIMP-2 e IGFBP-7) contenidas en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en un único resultado numérico de riesgo ("AKIRisk"). El resultado del análisis NEPHROCHECK® se calcula en el medidor ASTUTE140® como el producto de las concentraciones medidas de los dos biomarcadores, TIMP-2 e IGFBP-7 (medidos en ng/ml), divididos entre 1000:

$$\text{Resultado del análisis NEPHROCHECK® ("AKIRisk")} = ([\text{TIMP-2}] * [\text{IGFBP-7}]) / 1000 \text{ (unidades = (ng/ml)}^2/1000)$$

El resultado del análisis NEPHROCHECK® se visualiza en la pantalla del medidor ASTUTE140® una vez que ha finalizado el procedimiento del análisis NEPHROCHECK®. No se muestran los resultados de marcadores individuales. El resultado del análisis se muestra sin unidades.

Estandarización

Los resultados de la concentración de cada una de las pruebas realizadas en el análisis NEPHROCHECK® son trazables para las soluciones estándar de referencia que contienen una masa definida (concentración) de proteínas TIMP-2 e IGFBP-7 de acuerdo con la EN ISO 17511¹⁵. El análisis NEPHROCHECK® y los controles líquidos NEPHROCHECK® son trazables para las mismas soluciones estándar de referencia.

Consideraciones sobre el control de calidad

Cada cartucho del análisis NEPHROCHECK® contiene dos zonas de detección usadas como controles internos (un control positivo y un control negativo). Estos controles positivo y negativo se procesan automáticamente con cada muestra para confirmar la integridad del cartucho del análisis NEPHROCHECK® y el rendimiento del medidor ASTUTE140®. Si la comprobación automática de estos controles internos muestra que los resultados del valor de control no están dentro de los límites predefinidos, el medidor mostrará un mensaje de error y no se comunicará el resultado del análisis. Estos controles son adicionales a los controles líquidos NEPHROCHECK® externos.

Las Buenas Prácticas de laboratorio sugieren que los controles líquidos NEPHROCHECK® externos se analicen:

- Cada 30 días
- Con cada nuevo número de lote del kit de análisis NEPHROCHECK®
- Con cada nuevo envío del kit de análisis NEPHROCHECK®
- De acuerdo a sus procedimientos de control de calidad estándar del laboratorio

Limitaciones del procedimiento del análisis NEPHROCHECK®

Los resultados del análisis deberán evaluarse en el contexto de todos los datos clínicos y de laboratorio disponible. En aquellos casos en los que los resultados del análisis no concuerden con la evaluación clínica, deberán realizarse análisis adicionales según corresponda.

Características de rendimiento

Sensibilidad analítica

Se ha determinado el límite de blanco (LB) para cada una de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK® de acuerdo con los métodos proporcionados en la directiva EP17-A del CLSI¹⁶. Se evaluó una muestra blanco de orina de un total de 240 análisis de 3 lotes diferentes de kits de análisis (80 análisis por lote). Estos datos se recopilaron de 40 procesamientos independientes realizados 2 veces al día durante 20 días totales de análisis. El límite de blanco (LB) es el percentil 95 de los resultados medidos. El límite de blanco de cada prueba se presenta a continuación en la **tabla 1**:

Tabla 1

Biomarcador	Límite de blanco
TIMP-2	0,6 ng/ml
IGFBP-7	0,7 ng/ml

Asimismo, también se determinaron el límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LC) para cada una de las pruebas de biomarcadores. Se analizaron 6 muestras de orina humana con niveles bajos de ambos biomarcadores con 60 análisis de 3 lotes de kits del análisis (20 análisis por lote). Estos datos se recopilaron de 10 procesamientos independientes realizados 2 veces al día durante 5 días totales de análisis. Los resultados medidos se analizaron como se describe en la directiva EP17-A del CLSI¹⁶. A continuación, en la **tabla 2**, se presentan resultados representativos de este

análisis:

Tabla 2

Biomarcador	Límite de detección	Límite de cuantificación
TIMP-2	1,1 ng/ml	1,1 ng/ml
IGFBP-7	3,6 ng/ml	3,6 ng/ml

Linealidad

La linealidad de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK® se evaluaron de acuerdo con la directiva EP6-A del CLSI¹⁷. Se mezclaron 3 muestras de orina que contenían diferentes niveles de TIMP-2 e IGFBP-7 con 3 muestras de orina independientes con niveles bajos de TIMP-2 e IGFBP-7. Estas muestras se mezclaron para preparar 11 muestras de análisis con concentraciones de TIMP-2 desde 0,8 ng/ml hasta 250 ng/ml y 10 muestras de análisis con concentraciones de IGFBP-7 desde 26 ng/ml hasta 620 ng/ml. Todas las muestras se analizaron con al menos 9 análisis de un único lote de kits de análisis. Los resultados de la concentración de TIMP-2 e IGFBP-7 estuvieron dentro del 15 % de sus valores esperados para todas las muestras de análisis.

Límites mensurables

TIMP-2: 1,2–225 ng/ml

IGFBP-7: 20–600 ng/ml

Resultado del análisis NEPHROCHECK® (“AKIRisk”): 0,02–135

Los resultados del análisis NEPHROCHECK® que se encuentran fuera de los límites anteriores figuran como < 0,02 o >135,00 en el medidor ASTUTE140®.

Precisión

La reproducibilidad de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK® se determinó mediante el análisis de varias muestras control de orina humana con tres lotes diferentes de análisis NEPHROCHECK®. Los análisis se realizaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP5-A2 del CLSI¹⁸. Cada muestra de control se evaluó en un total de al menos 240 análisis de 3 lotes diferentes de kits de análisis (80 análisis por lote). Estos datos se recopilaron de 40 procesamientos independientes realizados 2 veces al día durante al menos 20 días totales de análisis. Los resultados del estudio se analizaron como se describe en la directiva EP5-A2 del CLSI¹⁸. A continuación, en la **tabla 3**, se presentan resultados representativos de este análisis:

Tabla 3

Biomarcador	Muestra de control	Concentración media (ng/ml)	Precisión durante el procesamiento		Precisión total	
			DE	%CV	DE	%CV
TIMP-2	Control 1	2,7	0,3	10,7%	0,3	11,4%
	Control 2	139	11,1	8,0%	11,3	8,1%
IGFBP-7	Control 1	37,1	2,9	7,7%	2,9	7,9%
	Control 2	211	13,2	6,3%	14,0	6,6%

Sustancias que producen interferencias

Las sustancias siguientes que figuran a continuación en la **tabla 4** se evaluaron en cuanto a su interferencia en las pruebas de biomarcadores en el análisis NEPHROCHECK®. Estas sustancias se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹. Cada sustancia se añadió a una mezcla de orina humana que contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 56 ng/ml de IGFBP-7. Para llevar a cabo una comparación, se utilizó la misma mezcla de orina humana que se empleó para preparar cada muestra de análisis como muestra de control. Cada análisis y cada muestra de control se evaluaron con 30 o más análisis NEPHROCHECK®. Ninguna de las sustancias afectó a los resultados de la prueba de TIMP-2 o IGFBP-7 cuando se añadieron en las concentraciones indicadas a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite

superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 4

Sustancia	Concentración interferente
Acetona	12.000 µmol/l
Ácido ascórbico	170 µmol/l
Bicarbonato Sódico	35.000 µmol/l
Creatinina	442 µmol/l
Etanol	86.800 µmol/l
Glucosa	55.000 µmol/l
Hemoglobina	2000 µg/ml
Riboflavina	0,012 mg/ml
Urea	42.900 µmol/l

Las sustancias siguientes que figuran en la **tabla 5** se evaluaron en cuanto a su interferencia en las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK®. Estas sustancias se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹ tal como se ha descrito anteriormente. Las siguientes sustancias produjeron interferencia cuando se añadieron a la orina en concentraciones superiores a las concentraciones interferentes que se indican a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 5

Sustancia	Concentración interferente
Albúmina	1,25 mg/ml
Bilirrubina, conjugada	85,5 µmol/l

Condiciones de interferencia

Se evaluó el efecto del pH de la muestra de orina para cada una de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK®. Se ajustaron dos mezclas de orina humana a varios valores de pH entre 4 y 10. Una mezcla de orina contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 60 ng/ml de IGFBP-7. La otra mezcla de orina contenía aproximadamente 125 ng/ml de TIMP-2 y 250 ng/ml de IGFBP-7. En ambas mezclas de orina, el pH de la muestra de orina no afectó a los resultados de la prueba de TIMP-2 o IGFBP-7. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Productos farmacéuticos

Los siguientes productos farmacéuticos que figuran en la **tabla 6** fueron evaluados para evaluar su capacidad de interferencia en las pruebas de biomarcadores en el análisis NEPHROCHECK®. Estos productos farmacéuticos se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹. Cada producto farmacéutico se añadió a una mezcla de orina humana que contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 56 ng/ml de IGFBP-7. Para llevar a cabo una comparación, se utilizó la misma mezcla de orina humana que se empleó para preparar cada muestra de análisis como muestra de control. Cada análisis y cada muestra de control se evaluaron con 30 o más análisis NEPHROCHECK®. Ninguna de las sustancias afectó a los resultados de la prueba de TIMP-2 o IGFBP-7 cuando se añadieron en las concentraciones indicadas a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 6

Sustancia de análisis	Concentración interferente
Acetaminofeno	1324 µmol/l
Amoxicilina	206 µmol/l
Aspirina	3620 µmol/l
Cafeína	308 µmol/l
Ciprofloxacino	30,2 µmol/l
Dopamina	5,87 µmol/l
Fentanilo	297 µmol/l
Furosemida	181 µmol/l
Heparina	3000 unidades/l
Hidrocodona	0,67 µmol/l
Ibuprofeno	2425 µmol/l
Insulina	0,071 unidades/l
Lisinopril	0,74 µmol/l
Metoprolol	18,7 µmol/l
Midazolam	3,5 µmol/l
Morfina	1,75 µmol/l
Ondansetrón	0,39 µmol/l
Propofol	89,8 µmol/l
Vancomicina	69 µmol/l

Las sustancias siguientes que figuran en la **tabla 7** se evaluaron en cuanto a su interferencia en las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK®. Estas sustancias se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹ tal como se ha descrito anteriormente. Las siguientes sustancias produjeron interferencia cuando se añadieron a la orina en concentraciones superiores a las concentraciones interferentes que se indican a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 7

Sustancia de análisis	Concentración interferente
Azul de metileno	1,3 µmol/l

Posibles reactantes cruzados

Las pruebas de biomarcadores en el análisis NEPHROCHECK® se evaluaron en relación a su reactividad cruzada con las proteínas relacionadas siguientes. Se preparó una muestra de análisis para cada proteína con posibilidad de reactividad cruzada. Cada proteína se añadió a una mezcla de orina humana que contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 56 ng/ml de IGFBP-7. Para llevar a cabo una comparación, se utilizó la misma mezcla de orina humana que se empleó para preparar cada muestra de análisis como muestra de control. Cada análisis y cada muestra de control se evaluaron con 30 o más análisis NEPHROCHECK®. Se compararon los resultados de concentración de los biomarcadores para cada análisis y muestra de control con el objeto de determinar el porcentaje de reactividad cruzada asociada con cada proteína con posibilidad de reacción cruzada. Los resultados de este análisis figuran a continuación en la **Tabla 8**.

Tabla 8

Reactividad cruzada con las proteínas relacionadas			
Posible reactante cruzado	Concentración de reacción cruzada (ng/ml)	TIMP-2	IGFBP-7
		% reacción cruzada	% reacción cruzada
IGF-1	1500	—	0
IGF-2	1500	—	0
IGFBP-1	100	—	-1,1%
IGFBP-2	250	—	-0,8%
TIMP-1	3000	0	—
TIMP-3	2500	0	—
TIMP-4	600	0	—

Rendimiento clínico

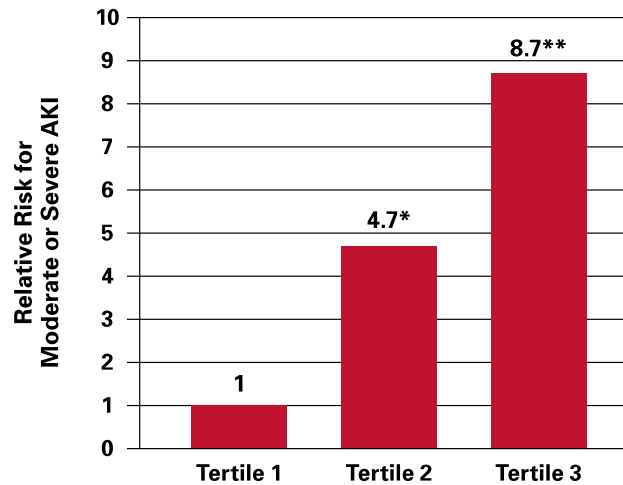
Cohorte de estudio de enfermos críticos

Muestras de orina recogidas de adultos en estado crítico se utilizaron para validar los análisis NEPHROCHECK® como una ayuda en la evaluación del riesgo de DRA en pacientes graves en estado crítico. Las muestras se recogieron en tres cohortes diferentes de dos centros de América del Norte y uno de Europa. Los centros reclutaron pacientes de la UCI o candidatos a ingresar en la UCI, y que presentaban al menos un factor de riesgo de DRA, como septicemia, hipotensión, traumatismos importantes, hemorragia, exposición a radiocontraste o antibióticos por vía intravenosa. Los datos obtenidos de las tres cohortes se agruparon para formar la cohorte del estudio. Cada paciente de la cohorte del estudio tenía hasta tres muestras de biomarcadores de orina recogidas en las 18 horas posteriores a la hora del reclutamiento. La cohorte del estudio incluyó 586 pacientes; 58 % fueron varones, 92 % fueron blancos/caucásicos y la edad media fue de (\pm DE) 62 (\pm 15) años.

Se determinó el estadio de DRA utilizando todos los criterios de la Guía RIFLE (basado en la creatinina plasmática y los valores de producción de orina)¹. Una observación de RIFLE-I o RIFLE-F durante un intervalo de 12, desde el momento de la recogida de cada muestra hasta 12 horas después de la recogida, se calificó como positiva para el DRA moderada o grave, mientras que la ausencia de RIFLE-I o RIFLE-F durante un intervalo de 12 horas se calificó como negativa para el DRA moderado o grave para la muestra. De los 586 pacientes de la cohorte del estudio, 64 se clasificaron como positivos para DRA moderado o grave para un mínimo de una recogida de muestras.

Los resultados del análisis NEPHROCHECK® para muestras de la cohorte del estudio se dividieron en terciles definidos por el percentil 33 y el percentil 67 de los valores obtenidos para toda la cohorte del estudio. Los percentiles 33 y 67 corresponden a los resultados del análisis NEPHROCHECK® de 0,14 y -0,43, respectivamente. Se calculó el riesgo (correspondiente a la probabilidad) de un DRA moderado o grave para cada tercil y se detectó un aumento monótono ($p < 0,0001$) con tercil creciente, como sigue: para tercil 1, riesgo = 2,1 %; para tercil 2, riesgo = 9,8 %; para tercil 3, riesgo = 18,2 %. El riesgo relativo de DRA fue de 4,7 y 8,7 para el segundo tercil en comparación con el primero y para el tercer tercil en comparación con el primero, respectivamente (**figura 1**).

Figura 1. Riesgo relativo de DRA moderado o grave por terciles de resultados del análisis NEPHROCHECK®. *p < 0,0001 para el riesgo relativo al primer tercil, **p < 0,0001 para el riesgo relativo al primer percentil y p < 0,03 para el riesgo relativo al segundo percentil.



Cohorte aparentemente sana

Los resultados del análisis NEPHROCHECK® de las muestras de orina recogidas de 383 adultos aparentemente sanos se utilizaron para establecer los rangos de referencia de los sujetos sanos. De esta cohorte, el 45,6 % fueron varones y el 68,1 % fueron blancos/caucásicos. La edad media (\pm DE) fue de 57 (\pm 16) años. Los rangos de referencia se determinaron mediante un método no paramétrico. Los rangos de referencia correspondientes al percentil de 2,5 a 97,5 fueron de 0,03 a 1,93 para sujetos sanos (**tabla 9**). En la **tabla 9**, se proporcionan los resultados del análisis NEPHROCHECK® para otros percentiles comunicados habitualmente. Para las comparaciones, la **tabla 9** también proporciona resultados de muestras recogidas de los sujetos de la cohorte de estudio de enfermos graves, agrupados por estadios de máxima puntuación de la clasificación RIFLE a 12 horas posteriores a la recogida de muestras. Estos rangos de referencia son solo orientativos y no pretenden ser valores críticos ni limitantes para la toma de decisiones médicas. Cada laboratorio deberá establecer sus propios rangos de referencia. Una guía para establecer los rangos de referencia se encuentra en la directiva C28-A3c del CLSI.²⁰

Tabla 9. Resultados del análisis NephroCheck® para percentiles específicos determinados para las muestras recogidas de sujetos sanos y enfermos críticos. Las muestras de enfermos graves se agruparon por el estadio de la clasificación RIFLE de máxima puntuación durante las 12 horas posteriores a su recogida.²¹

Resultados del análisis NEPHROCHECK® ("AKIRisk")				
Percentil	Sujetos sanos	Enfermos críticos		
		Sin DRA	RIFLE R	RIFLE I o F
5	0,03	0,02	0,03	0,10
10	0,03	0,03	0,06	0,18
25	0,07	0,08	0,18	0,27
50	0,22	0,21	0,36	0,70
75	0,58	0,48	0,80	3,23
90	1,00	1,02	1,39	8,77
95	1,34	1,57	2,49	20,24
97.5	1,93	2,63	4,36	34,67

Bibliografía

1. Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., and Ronco, C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813-818 (2005).
2. Mehta, R. L., Pascual, M. T., Soroko, S., Savage, B. R., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., and Chertow, G. M. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* **66**, 1613-1621 (2004).
3. Waikar, S. S., Liu, K. D., and Chertow, G. M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 844-861 (2008).
4. Kellum, J. A. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* **36**, S141-S145 (2008).
5. Xue, J. L., Daniels, F., Star, R. A., Kimmel, P. L., Eggers, P. W., Molitoris, B. A., Himmelfarb, J., and Collins, A. J. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1135-1142 (2006).
6. McCullough, P. A., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., Stacul, F., and Tumlin, J. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* **98**, 5K-13K (2006).
7. Joannidis, M., Metnitz, B., Bauer, P., Schusterschitz, N., Moreno, R., Druml, W., and Metnitz, P. G. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* **35**, 1692-1702 (2009).
8. Dasta, J. F., Kane-Gill, S. L., Durtschi, A. J., Pathak, D. S., and Kellum, J. A. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1970-1974 (2008).
9. Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I., and Bellomo, R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1203-1210 (2008).
10. Hoste, E. A., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D. C., De, B. D., and Kellum, J. A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* **10**, R73 (2006).
11. Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., and Bates, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 3365-3370 (2005).
12. Amdur, R. L., Chawla, L. S., Amodeo, S., Kimmel, P. L., and Palant, C. E. Outcomes following diagnosis of acute renal

- failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* **76**, 1089-1097 (2009).
13. Ishani, A., Xue, J. L., Himmelfarb, J., Eggers, P. W., Kimmel, P. L., Molitoris, B. A., and Collins, A. J. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 223-228 (2009).
 14. Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., and Levin, A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* **11**, R31 (2007).
 15. ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in biological samples-Metrological traceability of values assigned to calibrator and control materials. ISO, Geneva, Switzerland.
 16. CLSI Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8), 2004.
 17. CLSI Protocols for Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS Document EP6-A (ISBN 1-56238-498-8) 2003.
 18. CLSI Protocols for Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9) 2004.
 19. CLSI Protocols for Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4) 2005.
 20. CLSI Protocols for Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Third Edition. CLSI Document C28-A3 (ISBN 1-56238-682-4) 2008.
 21. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., and Palevsky, P. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care* **8**, R204-R212.














Pedidos e información de contacto










Kit de análisis NEPHROCHECK® (NP. 500003)

Si tiene preguntas sobre el uso o el rendimiento del kit de análisis NEPHROCHECK® o cualquier producto Astute Medical, Inc., póngase en contacto con el Servicio Técnico de Astute.

Astute Medical, Inc.
 3550 General Atomics Ct.
 Building 2
 San Diego, CA 92121 EE. UU.
 Teléfono: +1 (855) 317-2788
 Fax: +1 (858) 332-0690
 Correo electrónico: customerservice@astutemedical.com
 Correo electrónico: technicalsupport@astutemedical.com

Glosario de símbolos

	Fabricante
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Conformidad europea
	Consultar las instrucciones de uso
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de catálogo
	Código de lote
	Fecha de caducidad
	No reutilizar
	Limitación de temperatura
	Sensible a la humedad
	Sensible a la luz
	Riesgos biológicos

	Suficiente para
	Reconstitución necesaria
	Contenido del paquete
	Vial del conjugado
	Vial de la solución amortiguadora
	Solución tampón del análisis
	Lote de RFID
	Tarjeta RFID NEPHROCHECK®
	Kit de análisis

Acuerdo de licencia de usuario final

LA COMPRA Y/O USO DE ESTE PRODUCTO CONSTITUIRÁ UN ACUSE DE RECIBO Y ACEPTACIÓN DE LAS CONDICIONES GENERALES DEL PRESENTE CONTRATO DE LICENCIA DE USUARIO FINAL

Astute Medical, Inc. (conjuntamente con sus filiales, «Astute») otorga por el presente al comprador o usuario de este producto («usted», «su») la licencia de uso limitado del mismo, exclusivamente para el fin que se especifica en la etiqueta aprobada de este. Por el presente, conviene usted en utilizar este producto exclusivamente para dicho fin y para ningún otro.

Si no acepta todas las condiciones generales que se estipulan en este Contrato de licencia de usuario final, le rogamos que se ponga en contacto con Astute en el plazo de diez (10) días tras el recibo del producto para proceder a devolverlo, sin abrir y sin usar, y a su abono total.

GARANTÍA LIMITADA. DURANTE EL PERIODO DE GARANTÍA APLICABLE, ASTUTE GARANTIZA QUE ESTE PRODUCTO SERÁ (A) DE UNA CALIDAD ADECUADA Y ESTARÁ LIBRE DE DEFECTOS MATERIALES, (B) FUNCIONARÁ DE CONFORMIDAD CON LAS ESPECIFICACIONES IMPORTANTES QUE SE MENCIONAN EN EL MANUAL DEL PRODUCTO Y (C) ESTARÁ APROBADO POR LOS ÓRGANOS ADMINISTRATIVOS PERTINENTES NECESARIOS PARA LA VENTA DE PRODUCTOS DESTINADOS AL USO QUE SE DESCRIBE EN EL MANUAL DE PRODUCTO APLICABLE O EN EL ENCARTE HASTA LA FECHA DE CADUCIDAD IMPRESA, O EN EL CASO DEL MEDIDOR ASTUTE140® DURANTE UN PERIODO DE DOCE (12) MESES DESDE LA FECHA DE ENVÍO (LA «GARANTÍA LIMITADA»). SI ESTE PRODUCTO INCUMPLE LOS REQUISITOS DE LA PRESENTE GARANTÍA LIMITADA, EL ÚNICO RECURSO A SU DISPOSICIÓN SERÁ QUE ASTUTE, A SU DISCRECIÓN, LO REPARE O SUSTITUYA.

A EXCEPCIÓN DE LA GARANTÍA LIMITADA QUE SE INDICA EN ESTE APARTADO, EN LA MEDIDA EN QUE LO PERMITA LA LEGISLACIÓN APLICABLE, ASTUTE RENUNCIA A TODAS Y CADA UNA DE LAS GARANTÍAS, EXPRESAS O IMPLÍCITAS, LO QUE INCLUYE ENTRE OTRAS CUALQUIER GARANTÍA DE APTITUD PARA LA COMERCIALIZACIÓN Y PARA UN FIN CONCRETO Y LA INEXISTENCIA DE VIOLACIÓN RESPECTO DE ESTE PRODUCTO.

LA RESPONSABILIDAD MÁXIMA DE ASTUTE POR CUALQUIER RECLAMACIÓN DE UN CLIENTE NO SUPERARÁ EL PRECIO NETO QUE SE HAYA PAGADO POR EL PRODUCTO.

NINGUNA PARTE SERÁ RESPONSABLE ANTE NINGUNA OTRA PARTE POR DAÑOS ESPECIALES, ACCESORIOS O DERIVADOS, NI POR PÉRDIDA DE NEGOCIO, BENEFICIOS, DATOS O INGRESOS, NI SIQUIERA AUNQUE UNA PARTE RECIBA PREVIAMENTE UNA NOTIFICACIÓN DE QUE PODRÍAN PRODUCIRSE ESTOS DE DAÑOS.

No se aplicará la garantía limitada anterior cuando se haya sometido el producto a abusos físicos, a un mal uso, a un uso atípico, a un uso que contradiga el manual del producto o el encarte del envase, fraude, manipulación, estrés físico anormal, negligencia o accidentes.

Toda reclamación con arreglo a la Garantía limitada se efectuará por escrito dentro del periodo aplicable de dicha Garantía.

Acuerda usted utilizar este producto estrictamente de conformidad con todas las leyes, reglamentos y directrices locales, estatales y federales y con los usos industriales aplicables.

Conviene asimismo en no revender ni transferir de otro modo este producto a ninguna otra persona ni entidad sin la expresa aprobación previa por escrito de Astute Medical, Inc. Se puede obtener información sobre la distribución o reventa comercial de los productos de Astute Medical, Inc. enviando un correo electrónico a info@astutemedical.com o escribiendo a Astute Medical Inc., General Atomics Court, MS 02/641, San Diego, CA, 92121 (Estados Unidos).

Ningún cambio ni añadido al presente Contrato de licencia de usuario final será vinculante para las partes a menos que se realice por escrito y esté firmado por los respectivos responsables autorizados de las mismas.

©2014 Astute Medical, Inc. Para obtener información sobre marcas comerciales y otra propiedad intelectual aplicable a este producto, consulte AstuteMedical.com/about/intellectual-property. PN 0310ES Rev A 2014/07/23