

INNOVANCE® D-Dimer

C€0197

La barra de revisión indica una actualización de la versión anterior.

Uso Previsto

INNOVANCE® D-Dimer es un reactivo de diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa y no estandarizada de productos de degradación de la fibrina entrecruzados (dímeros D) para la exclusión de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) junto con un modelo de evaluación de probabilidad de pre-ensayo clínico (PPE) en pacientes con sospecha de TVP o EP en plasma humano con citrato de sodio mediante métodos inmunturbidimétricos automatizados.

Además, INNOVANCE® D-Dimer se puede utilizar como ayuda en el diagnóstico y la monitorización de estados hipercoagulables en pacientes en riesgo o que muestren signos de coagulopatía intravascular diseminada (CID) u otros trastornos asociados a una hipercoagulabilidad.

Resumen y Explicación

El Dímero D es un indicador global de activación de la coagulación y la fibrinólisis y, por tanto, un marcador indirecto de la actividad trombotica. Este producto de degradación de la fibrina entrecruzado específico se forma mediante la trombina de acción secuencial, el FXIII activado y la plasmina. En primer lugar, la trombina, que se genera al activarse la coagulación, convierte el fibrinógeno en fibrina y activa el FXIII. En segundo lugar, el FXIIIa entrecruza los dominios D de manera covalente en monómeros de fibrina adyacentes. En tercer lugar, la plasmina (formada sobre la superficie de la fibrina mediante la activación del plasminógeno) escinde la fibrina del sustrato en puntos específicos, y cuando escinde fibrina entrecruzada mediante FXIIIa, genera Dímero D. De esta forma, la lisis de la fibrina entrecruzada deriva en una mezcla de productos de degradación de la fibrina de menor y mayor volumen que contienen Dímero D, la estructura formada por dominios D adyacentes entrecruzados¹⁻³.

El Dímero D se elimina a través de los riñones y el sistema reticuloendotelial y tiene una vida media en el plasma de aproximadamente 8 horas. Se pueden detectar niveles bajos de Dímero D en circulación en condiciones fisiológicas normales, aunque se pueden detectar niveles patológicamente elevados en cualquier trastorno asociado a un incremento en la formación de fibrina y a la fibrinólisis, como el tromboembolismo venoso, la coagulopatía intravascular diseminada (CID), el cáncer, las intervenciones quirúrgicas, el embarazo o las enfermedades inflamatorias, entre otros¹.

La principal aplicación diagnóstica de las pruebas de Dímero D es la exclusión de episodios tromboembólicos, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y se ha implementado en las directrices para el diagnóstico y el tratamiento de la TVP y la EP²⁻⁴. Se recomienda realizar pruebas de Dímero D para descartar la TVP y la EP junto con un modelo de evaluación de probabilidad de pre-ensayo clínico (PPE) en pacientes externos con sospecha de TEV. El uso de un valor de corte de Dímero D ajustado por edad en pacientes externos de más de 50 años (p. ej., valor de corte ajustado por edad = edad (años) x 0,010 mg/L [usando ensayos de Dímero D con un valor de corte de 0,500 mg/L]) se considera tan seguro como el valor de corte estándar y aumenta la utilidad diagnóstica de la prueba⁵.

Se observa un incremento general en la concentración de Dímero D que deriva en una reducción de la especificidad para descartar la TEV en el marcador Dímero D en pacientes con una cirugía, un traumatismo o un tratamiento trombolítico recientes, en pacientes con cáncer, aneurisma aórtico, cirrosis hepática, sepsis o infecciones graves, así como en pacientes ancianos y durante el embarazo¹⁻³.

Se ha demostrado que los valores de Dímero D persistentemente elevados incrementan el riesgo de TEV recurrente una vez que se detiene el tratamiento con anticoagulantes. Las estrategias que incorporan la valoración del Dímero D pueden identificar a los sujetos cuyos tratamientos con anticoagulantes se deben continuar o aquellos a los que se les pueden interrumpir de manera segura^{6,7,8,9}.

Los niveles de Dímero D pueden ayudar a diagnosticar una CID. Se han desarrollado sistemas de puntuación que incluyen la determinación del recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno y el tiempo de protrombina, además del nivel de Dímero D. Esos sistemas de puntuación no son solo útiles para el diagnóstico de las CID, sino también para monitorizar su avance^{2,3,10,11}.

Durante un embarazo sin complicaciones, los niveles de Dímero D aumentan conforme avanza la gestación; se observan los niveles más elevados en el tercer trimestre¹². El uso de la medición de Dímero D puede ayudar a guiar el tratamiento anticoagulante en la pérdida recurrente de embarazos asociada al síndrome antifosfolípido¹³.

En pacientes con cáncer, se ha demostrado que los niveles de Dímero D están asociados al riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas, así como al avance de la enfermedad^{14,15}.

En cardiología preventiva, se han descrito más aplicaciones de las pruebas de Dímero D en relación con la aterosclerosis de las arterias coronaria y carótida, así como con la enfermedad aórtica¹⁶.

Principio del Prodecimiento

Las partículas de poliestireno recubiertas covalentemente de un anticuerpo monoclonal (8D3)¹⁹ se agregan al mezclarlas con muestras que contienen Dímero D. La región de entrecruzamiento del Dímero D tiene una estructura estereosimétrica; es decir, el epítipo del anticuerpo monoclonal tiene dos sitios de enlace. En consecuencia, un anticuerpo es suficiente para desencadenar una reacción de agregación, que después se detecta de manera turbidimétrica mediante un aumento de la turbidez.

Reactivos

Nota: INNOVANCE® D-Dimer puede utilizarse en analizadores de coagulación automáticos. Siemens Healthineers pone a su disposición Guías de Referencia (hojas de aplicación) para varios analizadores de coagulación. Las Guías de Referencia (hojas de aplicación) contienen información específica sobre el manejo de los analizadores y la realización del ensayo que puede ser diferente de la proporcionada en estas Instrucciones de uso. En ese caso, la información contenida en las Guías de Referencia (hojas de aplicación) reemplaza a la proporcionada en estas Instrucciones de uso. Por favor, consulte también el Manual de Instrucciones del fabricante del equipo.

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad
INNOVANCE® D-Dimer			
REAGENT	Reactivo liofilizado que contiene: <ul style="list-style-type: none"> partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpo monoclonal a Dímero D, ratón^a (reconstituido: 0,1 g/L) Albúmina humana (reconstituido: 0,5 g/L) Tampones, conservantes 	2–8 °C Puede utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se ha conservado sin abrir.	2–8 °C: reconstituido, 4 semanas ^b ; ≤ –18 °C ^c : reconstituido, 4 semanas ^b
BUFFER	Líquido listo para su uso que contiene: <ul style="list-style-type: none"> tampones/estabilizadores, conservantes 	2–8 °C Puede utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se ha conservado sin abrir.	2–8 °C: una vez abierto, 4 semanas ^b ; ≤ –18 °C ^c : una vez abierto, 4 semanas ^b

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad
SUPPLEMENT	Líquido listo para su uso que contiene: <ul style="list-style-type: none"> reactivo bloqueador de anticuerpos heterófilos (0,63 g/L) Tampones, conservantes 	2–8 °C Puede utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se ha conservado sin abrir.	2–8 °C: una vez abierto, 4 semanas ^b ; ≤ –18 °C ^c : una vez abierto, 4 semanas ^b
DILUENT	Líquido listo para su uso que contiene: <ul style="list-style-type: none"> Tampones, conservantes 	2–8 °C Puede utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se ha conservado sin abrir.	2–8 °C: una vez abierto, 4 semanas ^b ; ≤ –18 °C ^c : una vez abierto, 4 semanas ^b
CALIBRATOR	Reactivo liofilizado que contiene: <ul style="list-style-type: none"> plasma humano Preparación de dímero D, humano^d (reconstituido: 5,0 mg/L FEU) tampones/estabilizadores, conservantes 	2–8 °C Puede utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se ha conservado sin abrir.	15–25 °C: reconstituido, 4 horas ^b
EMPTY VIAL			

^a la concentración de anticuerpo puede variar de un lote a otro

^b vial original cerrado

^c No volver a congelar una vez descongelado. Siga las instrucciones de congelación y descongelación de la sección "Preparación de reactivos".

^d valor nominal por vial

Estabilidad en el sistema

La información relativa a la estabilidad en cada instrumento se especifica en las Guías de referencia (Hojas de aplicación) para los distintos analizadores de coagulación.

Advertencias y Medidas de Seguridad

Sólo para diagnóstico *in vitro*.

Para uso profesional en laboratorio.

De acuerdo con el reglamento de la UE 2017/746, cualquier incidente grave que se haya producido relativo al dispositivo debe informarse al fabricante y la autoridad competente del estado miembro de la UE en la que esté establecido el usuario y/o el paciente.

Existen fichas técnicas de seguridad (MSDS/SDS) a su disposición en siemens-healthineers.com/sds.



Peligro! INNOVANCE D-Dimer REAGENT

Ingrediente peligroso: Imidazol (4,81 % [p/p]).

H315: Provoca irritación cutánea. **H318:** Provoca lesiones oculares graves. **H360D:** Puede causar daños al feto.



P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso. **P264:** Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación. **P280:** Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. **P308 + P313:** EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico. **P305 + P351 + P338:** EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. **P310:** Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.



Peligro! INNOVANCE D-Dimer **[DILUENT]**

Ingrediente peligroso: Imidazol (0,332 % [p/p]).

H360D: Puede causar daños al feto.

P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso. **P280:** Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. **P308 + P313:** EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.



¡Advertencia! INNOVANCE D-Dimer **[CALIBRATOR]**

Ingrediente peligroso: Azida sódica (0,806 % [p/p]), masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona / 2-metil-2H-isotiazolín-3-ona (3:1) (0,00878 % [p/p]).

H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. **H412:** Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P261: Evitar respirar el polvo. **P280:** Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. **P273:** Evitar su liberación al medio ambiente. **P302 + P352:** EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. **P333 + P313:** En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. **P362 + P364:** Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. **P501:** Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.



¡PRECAUCIÓN! POSIBLE PELIGRO BIOLÓGICO

INNOVANCE D-Dimer **[REAGENT]**, **INNOVANCE D-Dimer** **[CALIBRATOR]**

Cada donante o unidad de donación ha sido analizado para detectar la presencia del virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), utilizando análisis con la marca CE o la autorización de la FDA para este fin. Como no hay ninguna prueba que ofrezca la completa seguridad de ausencia de agentes infecciosos, todos los productos obtenidos a partir de material de origen humano, deben ser manipulados con las debidas precauciones.

Precaución

INNOVANCE D-Dimer **[REAGENT]**, **INNOVANCE D-Dimer** **[SUPPLEMENT]**, **INNOVANCE D-Dimer** **[CALIBRATOR]**

Este dispositivo contiene material de origen animal y se debe manipular como potencial portador y transmisor de enfermedades.

Contiene azida sódica como conservante. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Cuando se eliminen los reactivos, enjuagar con agua abundante para evitar la acumulación de azidas, si la eliminación es a través de los desagües sanitarios de acuerdo con la normativa vigente.

Deseche los materiales peligrosos o que presenten contaminación biológica conforme el protocolo de su centro. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y de conformidad con todos los requisitos gubernamentales.

El resumen de seguridad y rendimiento (SSP) está disponible en la base de datos europea sobre productos sanitarios (consulte el sitio web público de Eudamed:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). En caso de que Eudamed no esté disponible,

Siemens Healthineers puede suministrar el SSP a petición.

Preparación de Reactivos

Todos los componentes del kit son específicos del lote excepto INNOVANCE D-Dimer **[DILUENT]**. La combinación de lotes distintos a los especificados para el lote del kit concreto puede dar lugar a resultados incorrectos.

Antes de usarlo, siga las instrucciones de preparación indicadas en la tabla de abajo. Las instrucciones de almacenamiento aparecen detalladas en la sección "Reactivos", página 2.

Instrucciones de preparación de los componentes del kit

Instrucciones	REAGENT	BUFFER SUPPLEMENT / DILUENT	CALIBRATOR
Reconstitución	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disolver con 4,0 mL de agua destilada 2. Invertir 3 veces 3. Dejar el frasco por lo menos durante 15 minutos entre 15–25 °C 	Listo para usar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disolver con 1,0 mL de agua destilada 2. Mezclar cuidadosamente sin formación de espuma 3. Dejar el frasco por lo menos durante 15 minutos entre 15–25 °C
Antes de colocar en el sistema	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mezclar bien (nuevamente) invirtiendo 3 veces 2. Evitar formación de espuma 3. Retirar burbujas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evitar formación de espuma 2. Solo BUFFER: resuspender los precipitados potenciales agitando suavemente. Los precipitados residuales tras la resuspensión no afectan a los resultados de la prueba 3. Retirar burbujas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mezclar (nuevamente) con cuidado 2. No utilizar si el frasco contiene un coágulo visible
Dispensar alícuotas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mezclar bien (nuevamente) invirtiendo 3 veces 2. Dispensar alícuotas en un frasco vacío suministrado con el mismo kit 3. Desechar los frascos vacíos sin usar después de consumir completamente el kit 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dispensar alícuota en frasco vacío suministrado con el mismo kit 2. Desechar los frascos vacíos sin usar después de consumir completamente el kit 	n/a
Congelar y descongelar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Utilizar el recipiente original o el frasco vacío incluido en el kit 2. Seguir las instrucciones de almacenamiento incluidas en la sección "Reactivos", página 2 3. Descongelar a 37 °C en un plazo de 10 minutos y mezclar con cuidado. A partir de entonces, el frasco ya no podrá conservarse entre 2–8 °C 4. No volver a congelar después de descongelar 		n/a
Colocación en el sistema	Utilizar las posiciones indicadas en las respectivas Guías de Referencia (Hojas de aplicación)		
<p>Nota: La fecha de reconstitución, apertura o congelación se debe documentar en la etiqueta del frasco utilizando el espacio libre delimitado por un marco</p>			

Extracción y manipulación de muestras

Extracción de la muestra

- Usar plasma citratado pobre en plaquetas para el ensayo.
- Obtener el plasma mezclando cuidadosamente 1 parte de solución de citrato de sodio (0,11 mol/L o 3,2 %) con 9 partes de sangre venosa. Evitar la formación de espuma.
- Puede utilizarse un sistema de tubos con vacío o jeringa.
- Centrifugar el tubo de la sangre tras su extracción durante 15 minutos a una velocidad de 1 500 a 2 500 × g. Consulte la directriz H21-A5²⁰ del CLSI si desea obtener más información.

También deben tenerse en cuenta las instrucciones del fabricante del equipo de extracción de muestras.

- Clarificar el plasma turbio mediante una nueva centrifugación aproximadamente a ~15 000 × g durante 10 minutos.

Almacenamiento de la muestra

Estabilidad de las muestras:

de 15 a 25 °C	4 horas
de 2 a 8 °C	24 horas
≤ -18 °C	4 semanas ^e

^e Si se congela en un plazo de 4 horas tras la extracción de la sangre.

Preparación de muestras congeladas

- La preparación de alícuotas congeladas de plasma debe realizarse de acuerdo con la directriz H21-A5 del CLSI²⁰; asegúrese de utilizar plasma pobre en plaquetas (recuento de plaquetas < 10.000/μL).
- Congelar el plasma en un plazo de 4 horas tras la toma de sangre a ≤ -18 °C.
- Descongelar el plasma en un plazo de 10 minutos a 37 °C y homogeneizar mezclándolo suavemente sin formar espuma.
- Aclarar las muestras con plasma turbio mediante centrifugación a ~15 000 × g durante 10 minutos.
- Llevar a cabo la determinación de dímero D en un plazo de 2 horas. No congelar la muestra.

Procedimiento

Materiales suministrados

REF	Contenido		
OPBP03	INNOVANCE® D-Dimer		
	INNOVANCE® D-Dimer reactivo INNOVANCE D-Dimer REAGENT	3 × →	4 mL
	INNOVANCE® D-Dimer tampón INNOVANCE D-Dimer BUFFER	3 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer reactivo adicional INNOVANCE D-Dimer SUPPLEMENT	3 ×	2,6 mL
	INNOVANCE® D-Dimer diluyente de muestras INNOVANCE D-Dimer DILUENT	3 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer calibrador INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR	2 × →	1 mL
	Empty vial EMPTY VIAL	1 ×	12 pzs.
OPBP07	INNOVANCE® D-Dimer		
	INNOVANCE® D-Dimer reactivo INNOVANCE D-Dimer REAGENT	6 × →	4 mL
	INNOVANCE® D-Dimer tampón INNOVANCE D-Dimer BUFFER	6 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer reactivo adicional INNOVANCE D-Dimer SUPPLEMENT	6 ×	2,6 mL
	INNOVANCE® D-Dimer diluyente de muestras INNOVANCE D-Dimer DILUENT	6 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer calibrador INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR	2 × →	1 mL

Materiales adicionales necesarios pero no suministrados

Producto	Descripción
[REF] OPDY03	INNOVANCE D-Dimer [CONTROLS], INNOVANCE® D-Dimer Controles
[REF] OPBR03	INNOVANCE D-Dimer [DILUENT], INNOVANCE® D-Dimer Diluyente de muestras
–	Agua destilada o desionizada sin agentes de conservación
–	Tubos de plástico
–	Pipetas para la medición precisa de 0,1 mL
Analizadores de coagulación ^f , como:	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Atellica® COAG 360 • Sistema BCS® XP • Sistema de la serie SYSMEX CA-500/CA-600 • Sistema SYSMEX CA-1500 • Sistema SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Sistema SYSMEX CS-2500 • Sistema SYSMEX CS-5100

^f La disponibilidad de los analizadores puede variar según el país.

Tenga en cuenta que el fabricante del instrumento puede validar la realización de las aplicaciones en otros analizadores de conformidad con los requisitos del REGLAMENTO (UE) 2017/746 bajo su responsabilidad siempre y cuando no se modifiquen la finalidad y el rendimiento previstos.

Calibración

Material de calibración:	INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR]
Esquema de calibración:	6 niveles, n = 2 por nivel
Unidades:	mg/L FEU (unidades equivalentes de fibrinógeno)
Niveles de calibración típicos:	INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR] lo diluye automáticamente el instrumento. Los niveles respectivos están definidos por la concentración real de INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR] según se indica en la tabla de valores analíticos adjunta y según los ajustes de dilución para calibración específicos del sistema.
Intervalo de calibración:	<p>Es necesaria una nueva calibración</p> <ul style="list-style-type: none"> • para cada lote nuevo de reactivo de INNOVANCE® D-Dimer. Utilizar solo el INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR] suministrado con el kit INNOVANCE® D-Dimer. • después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican. • Como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio • cuando así lo exijan las normativas gubernamentales.

Control de Calidad Interno

- INNOVANCE D-Dimer [CONTROLS] se debe analizar, como mínimo, cada 8 horas durante el día y para cada vial de reactivo en el intervalo de medición respectivo para garantizar que el sistema funcione correctamente. El control del intervalo de medición inferior se realiza con INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1], y el del intervalo de medición superior se realiza con INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2].
- Los valores obtenidos deben estar comprendidos dentro de los intervalos dados en la correspondiente Tabla de valores asignados.
- Si los valores obtenidos se encuentran fuera de dichos intervalos, se habrá de repetir la medición. Si las desviaciones se confirman, deberá realizarse una nueva calibración.
- No informe de los resultados del paciente a menos que la causa de los resultados de los controles desviados haya sido identificada y corregida.

Cálculo de los resultados del análisis

- Los resultados de INNOVANCE® D-Dimer se proporcionan en mg/L FEU.
- Los resultados en mg/L FEU se pueden convertir a µg/ml FEU, µg/l FEU o ng/mL FEU, como se muestra en un ejemplo a continuación.

Ejemplo de conversión de unidades

Resultado de INNOVANCE® D-Dimer notificado por el sistema (ejemplo):	1,25 mg/L FEU
El resultado del ejemplo es:	1,25 µg/ml FEU
El resultado en mg/L se convierte a µg/L o ng/mL (factor de 1 000):	1 250 µg/l FEU o 1 250 ng/mL FEU

Intervalo de medición

El intervalo de medición depende del uso individual del ensayo debido a las condiciones relacionadas con el instrumento. Los datos de rendimiento específicos del uso figuran en las guías de referencia correspondientes de los instrumentos.

Un intervalo de medición es de 0,17 a 4,40 mg/L FEU (p. ej., el sistema BCS® XP). Las muestras con un resultado inicial fuera del intervalo de medición se pueden diluir con **DILUENT**. El sistema BCS® XP realiza automáticamente una dilución de muestra, lo que lleva a un intervalo de medición ampliado de hasta 35,2 mg/L FEU.

Limitaciones del Procedimiento

Se ha demostrado que las siguientes sustancias interfieren con el método INNOVANCE® D-Dimer por encima de los niveles de concentración especificados a continuación:

Nivel de colesterol por encima de 315 mg/dL (8,1 mmol/L), nivel de dextrano 40 por encima de 1 800 mg/dL. Los medicamentos antibacterianos lipoglicopéptidos (como la oritavancina) pueden interferir con los ensayos de Dímero D. Se ha demostrado que la oritavancina eleva las concentraciones de Dímero D hasta 72 horas después de su administración¹⁷.

La presencia de turbidez y partículas en las muestras puede interferir en la determinación. Por tanto, deberán centrifugarse de nuevo las muestras que contengan partículas durante 10 minutos a 15 000 × g aproximadamente antes del análisis.

Las muestras lipémicas o muestras que contienen partículas que no pueden ser clarificadas mediante centrifugación deben ser excluidas del ensayo.

Debido al efecto matriz, las muestras de estudio entre laboratorios (Evaluación externa de calidad, EQA - External Quality Assessment) y las muestras de control pueden proporcionar resultados que difieran de los obtenidos por otros procedimientos. Por tanto, puede ser necesario evaluar estos resultados con relación a valores objetivos específicos del procedimiento.

Las muestras de pacientes pueden contener anticuerpos heterofílicos (p. ej., anticuerpos anti-ratón humanos (HAMA) y factores reumatoides) que pueden reaccionar en los inmunoensayos y dar un resultado erróneamente aumentado o disminuido. Este ensayo ha sido diseñado para minimizar la interferencia de los anticuerpos heterofílicos. Sin embargo, no puede garantizarse la eliminación completa de dicha interferencia de todas las muestras de pacientes.

En un estudio representativo, se analizaron los productos de degradación del fibrinógeno (X, Y, D y E) de acuerdo con la directriz EP7-A2 del CLSI con la siguiente reactividad cruzada: Productos de degradación del fibrinógeno de 2,0 a 20,0 mg/L con una reactividad cruzada del ≤ 2,5 %. Nota: % de reactividad cruzada = concentración aparente de dímero D menos concentración real, dividido entre concentración del reactivo cruzado multiplicado por 100. La reactividad cruzada observada produjo un aumento de las concentraciones aparentes de Dímero D.

Siemens Healthineers ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con sus especificaciones. Tenga en cuenta que el fabricante de un instrumento puede validar las aplicaciones en otros analizadores de acuerdo con los requisitos de la **NORMATIVA (UE) 2017/746** bajo su responsabilidad siempre que no se modifiquen el objetivo y rendimiento previstos. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Siemens Healthineers dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Siemens Healthineers o en estas instrucciones de uso.

Los resultados deben interpretarse siempre conjuntamente con la anamnesis del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

El diagnóstico clínico de la TVP no debe basarse en el resultado de INNOVANCE® D-Dimer solamente.

Un porcentaje muy bajo de pacientes con TVP pueden proporcionar resultados de Dímero D inferiores al valor de corte de 0,50 mg/L FEU. Se sabe que esto es más frecuente en pacientes con TVP distal¹⁸.

Los pacientes con EP subsegmentaria/periférica o TVP distal pueden tener un resultado de INNOVANCE® D-Dimer normal^{21,22}.

No se ha establecido una indicación de exclusión de la EP en pacientes con puntuaciones elevadas del pre test de probabilidades.

Los datos de rendimiento clínico se determinaron en una población de pacientes ambulatorios. Por lo tanto, los resultados de rendimiento clínico no deben extrapolarse a una población de pacientes ingresados.

Valores Esperados

En un estudio de sujetos aparentemente sanos con un lote concreto de INNOVANCE® D-Dimer, se obtuvieron los valores siguientes:

	n	90. Percentil
BCS®/Sistema BCS® XP	150	0,55 mg/L FEU

Los intervalos de referencia varían de un laboratorio a otro, dependiendo de la población atendida y de la técnica, el método, el equipo y el lote de reactivos utilizados. Por lo tanto, cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia o verificarlos cuando se modifique una o varias de las variables mencionadas.

Los incrementos en la concentración de Dímero D observados con episodios tromboembólicos pueden variar debido a la localización, la extensión y la antigüedad de los trombos. Por tanto, no se puede descartar un episodio tromboembólico con certeza basándose solamente en un incremento en la concentración de Dímero D dentro del intervalo de referencia de personas aparentemente sanas²³.

Características Específicas del Test

Nota

Los valores indicados para las características específicas de rendimiento del ensayo representan resultados típicos y no deben considerarse especificaciones para INNOVANCE® D-Dimer.

Especificidad y reactividad cruzada

En un estudio representativo, se analizaron los productos de degradación del fibrinógeno (X, Y, D y E) de acuerdo con la directriz EP7-A2 del CLSI²⁵ con la siguiente reactividad cruzada:

Reactivo cruzado	Concentración	% de reactividad cruzada
Productos de degradación del fibrinógeno	2,0–20,0 mg/L	≤2,5

% de reactividad cruzada = concentración aparente de Dímero D menos concentración real, dividido entre la concentración del reactivo cruzado y multiplicado por 100²¹. La reactividad cruzada observada produjo un aumento de las concentraciones aparentes de dímero D.

Precisión

Se han realizado estudios de precisión con el sistema BCS®/BCS® XP, como se describe en la directriz EP5-A2 del CLSI²⁴, utilizando INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1] (plasma de control en el intervalo normal) e INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2] (plasma de control en el intervalo patológico), así como 3 niveles de concentración en el plasma humano; es decir: normal, patológicamente bajo y patológicamente alto.

Muestra	n	Media [mg/L FEU]	CV de repetibilidad [%]	CV de precisión intrasistema/intralaboratorio [%]
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 1	80	0,3	4,1	4,3
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 2	80	2,6	1,4	2,2
Pool de plasma normales	80	0,2	7,8	7,9
Pool de plasmas bajo	80	0,8	3,4	4,5
Pool de plasmas alto	80	3,6	1,5	2,6

Los resultados específicos de otros sistemas se dan en las Guías de referencia (Hojas de aplicación) respectivas.

Siemens Healthineers evaluó la reproducibilidad de INNOVANCE® D-Dimer en función de la información sobre pruebas de aptitud disponible públicamente en 2019/2020. La mediana del CV% de reproducibilidad global obtuvo un resultado < 15 % (en muestras normales) y < 12 % (en muestras patológicas), incluidos el lote, el instrumento, el laboratorio y los factores de variabilidad del operador.

Comparación de métodos

Se realizó un estudio en un sistema BCS® XP para comparar el ensayo INNOVANCE® D-Dimer con Stratus® CS DDMR Test Pak y con otro ensayo disponible en el mercado para medir el Dímero D.

Los resultados del análisis de regresión de Passing-Bablok se resumen en la siguiente tabla:

INNOVANCE® D-Dimer	n	Concentración ⁹	Pendiente	Intersección	Coefficiente de correlación
Stratus® CS DDMR	1 067	0,17–35,2 mg/L FEU	1,036	0,023 mg/L FEU	0,978
Ensayo disponible en el mercado	1 417	0,17–35,2 mg/L FEU	1,312	0,172 mg/L FEU	0,961

⁹ Intervalo de concentración de las muestras de plasma investigadas

Sensibilidad y especificidad diagnóstica

La utilidad diagnóstica del ensayo INNOVANCE® D-Dimer para descartar el diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) se validó en un estudio de tratamiento prospectivo.

- Las muestras se tomaron de manera prospectiva de pacientes externos con sospecha de TVP/EP en cuatro centros diferentes. Se excluyó del estudio a pacientes con anticoagulación terapéutica o profiláctica y a mujeres embarazadas. El diagnóstico de TVP y/o EP se confirmó aplicando algoritmos de diagnóstico aprobados, incluyendo la evaluación de la probabilidad previa a la prueba y/o la aplicación de métodos de generación por imagen. Se realizó un seguimiento del paciente después de 3 meses. Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad entre los 18 y más de 90 años, y la mayoría de ellos superaban los 61 años.
- La prevalencia de la TEV era de un 21 % entre la población estudiada.
- Las muestras se almacenaron congeladas hasta la realización de otros análisis.
- Los resultados de INNOVANCE® D-Dimer se analizaron mediante un valor de corte clínico de 0,50 mg/L FEU, en el que un resultado de ≥ 0,50 mg/L FEU se consideró positivo y un resultado de < 0,50 mg/L FEU se consideró negativo.

El rendimiento de la prueba se resume en la tabla siguiente. Dos muestras analizadas proporcionaron resultados falsos negativos con INNOVANCE® D-Dimer consistentemente en todos los sistemas derivados de pacientes a los que se les diagnosticó TVP distal. Estas muestras también proporcionaron resultados falsos negativos con dos métodos de comparación.

Sistema	Valor de corte [mg/L FEU]	Sensibilidad diagnóstica/LC L [%]	Especificidad diagnóstica/LC L [%]	negativo predictivo Valor predictivo negativo (VPN)/LCL [%]	Muestra n =
sistema BCS®/BCS® XP	0,50	99,4 / 98,0	38,2 / 35,8	99,5 / 98,6	1 425
Sistema Atellica® COAG 360	0,50	98,9 / 94,8	36,6 / 33,0	99,5 / 97,6	586 ^h
Sistema SYSMEX CA-1500	0,50	99,4 / 98,0	39,3 / 36,9	99,5 / 98,7	1 425
SYSMEX CA-560 Sistema SYSMEX CA-660	0,50	99,4 / 98,0	37,8 / 35,4	99,5 / 98,6	1 425

LCL = límite de confianza inferior del 95 %. El diseño del estudio se describe en las respectivas publicaciones^{26,27}.

Para obtener valores específicos de los sistemas SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, SYSMEX CS-2500 y SYSMEX CS-5100, consulte las guías de referencia (hojas de aplicación) específicas de cada sistema. Los datos de rendimiento para descartar la TVP y la EP con los sistemas SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, SYSMEX CS-2500 y SYSMEX CS-5100 se evaluaron conforme a la directriz H59-A del CLSI³⁴.

^h Se analizaron diferentes poblaciones del estudio para el sistema SYSMEX CS y el sistema Atellica® COAG 360.

Interferencias

- Se evaluaron las interferencias con el método Dímero D conforme a la directriz EP7-A2 del CLSI²⁵.
- El sesgo es la diferencia en los resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra de ensayo (contiene el interferente) expresada en forma de porcentaje. El sesgo superior al 10 % se considera interferencia.
- La interferencia potencial por bilirrubina, hemoglobina y lípidos se describe en las Guías de Referencia (Hojas de aplicación) específicas del analizador.
- En casos aislados, pueden producirse reacciones inespecíficas independientemente de la concentración de Dímero D. Por tanto, en casos concretos la dilución de la muestra puede ocasionar resultados anómalos²⁸.

Sustancia analizada (sistema BCS®/BCS® XP)	Concentración de la sustancia	unidades S.I.	Concentración de Dímero D	Sesgo ⁱ [%]	Concentración de Dímero D	Sesgo ⁱ [%]
Hemoglobina (hemolizada)	200 mg/dL	124 µmol/L	0,29 mg/L	3,4	2,43 mg/L	1,2
Bilirrubina (no conjugada)	60 mg/dL	1 026 µmol/L	0,29 mg/L	–3,3	2,56 mg/L	0,8
Triglicéridos (emulsión comercial)	600 mg/dL	6 840 µmol/L	0,28 mg/L	–3,6	2,32 mg/L	0,4

ⁱ Los resultados del analito no deben corregirse tomando como base este sesgo.

Sustancias que no interfieren

Las sustancias siguientes no interfieren con el método INNOVANCE® D-Dimer cuando están presentes en el plasma con las concentraciones indicadas. Las imprecisiones (sesgos) debidas a estas sustancias son inferiores al 10 % con concentraciones de Dímero D de 0,45 a 0,55 mg/L.

Sustancia	Concentración de ensayo	Unidades del S.I.
Acetaminofeno	20 mg/dL	1 324 µmol/L
Ácido acetilsalicílico	60 mg/dL	3,33 mmol/L
Amikacina	15 mg/dL	256 µmol/L
Ampicilina	5,3 mg/dL	152 µmol/L
Ácido ascórbico	5,0 mg/dL	284 µmol/L
Cafeína	6,0 mg/dL	308 µmol/L
Captopril	20 mg/dL	922 µmol/L
Carbamazepina	3,0 mg/dL	127 µmol/L
Cloranfenicol	5,0 mg/dL	155 µmol/L
Clordiazepóxido	1,0 mg/dL	33,3 µmol/L
Clorpromazina	0,2 mg/dL	6,3 µmol/L
Cimetidina	2,0 mg/dL	79,2 µmol/L
Ciclosporina A	35 mg/dL	291 µmol/L
Dalteparina sódica (anti-factor Xa) ²⁹	5 UI/mL	n.a.
Dextrano 40	1 800 mg/dL	n.a.
Diazepam	0,5 mg/dL	18 µmol/L
Digoxina	5 ng/mL	6,4 nmol
Eritromicina	6,0 mg/dL	81,6 µmol/L
Etanol	400 mg/dL	86,8 mmol/L
Etosuximida	25 mg/dL	1 770 µmol/L
Furosemida	6,0 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicina	12 mg/dL	251 µmol/L
Heparina de amoníaco ⁻³⁰	3 U/mL	n.a.
Heparina de litio ⁻³⁰	3 U/mL	n.a.
Heparina de sodio ⁻³⁰	3 U/mL	n.a.
Ibuprofeno	50 mg/dL	2 425 µmol/L
Lidocaína	1,2 mg/dL	51,2 µmol/L
Cloruro de litio	2,3 mg/dL	3,2 mmol/L
Nicotina	0,1 mg/dL	6,2 µmol/L
Penicilina G ³¹	25 U/mL	n.a.
Pentobarbital	8,0 mg/dL	354 µmol/L
Fenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Fenitoína	5,0 mg/dL	198 µmol/L
Primidona	4,0 mg/dL	183 µmol/L
Propoxifeno	0,2 mg/dL	6,1 µmol/L
Propanolol	0,5 mg/dL	19 µmol/L
Teofilina	4,0 mg/dL	222 µmol/L

Sustancia	Concentración de ensayo	Unidades del S.I.
Ácido valproico	50 mg/dL	3 472 µmol/L
Warfarina	11 mg/dL	357 µmol/L

Interferencias endógenas

Las sustancias siguientes no interfieren con el método INNOVANCE® D-Dimer cuando están presentes en el plasma con las concentraciones indicadas. Se han realizado estudios añadiendo el interferente o llevando a cabo estudios de mezclas con muestras que contienen concentraciones de interferentes tanto bajas como altas. La recuperación osciló en el intervalo de 100 ±10 %.

Sustancia	Concentración de ensayo	Unidades del S.I.
Creatinina	30 mg/dL	2 655 µmol/L
Albúmina	6 g/dL	60 g/L
Colesterol	315 mg/dL	8,1 mmol/L
Factores reumatoides ³²	1 330 UI/mL	n.a.
Fibrinógeno	10 g/L	29,4 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83,3 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1,2 mmol/L
Inmunoglobulina G (IgG)	5 g/dL	50 g/L

Recuperación

La recuperación de una mezcla de muestras con concentraciones bajas y altas osciló del 94 a 105 %, con una recuperación media del 98 %.

Exceso de antígeno

El método INNOVANCE® D-Dimer no demuestra un efecto gancho a altas dosis de hasta 500 mg/L de Dímero D.

Límite de detección

En un estudio con una aplicación en el sistema BCS® XP, el límite de detección (LD: la concentración mínima que se puede detectar de manera fiable) del dímero D es de 0,05 mg/L FEU. Se determinó de conformidad con la directriz EP17-A³³ del CLSI y con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5 % y de falsos negativos (β) inferiores al 5 %; se basó en 16 determinaciones, con 4 muestras en blanco y 4 muestras de bajo nivel. El límite de blanco (LB) es la concentración máxima que es probable observar en una muestra en blanco; equivale a 0,02 mg/L FEU.

Asistencia técnica

Para obtener asistencia, póngase en contacto con el proveedor local de asistencia técnica o con el distribuidor.

siemens-healthineers.com

Versión actual de hojas de aplicación

INNOVANCE® D-Dimer se puede utilizar en combinación con varios analizadores de coagulación automatizados. Siemens Healthineers proporciona Guías de referencia/Hojas de aplicación para los analizadores de coagulación indicados en la sección "Materiales adicionales necesarios pero no suministrados", página 7 en el enlace específico que se indica a continuación:

siemens-healthineers.com/rg

Dado que Siemens Healthineers monitoriza continuamente el funcionamiento y la seguridad del producto, se requiere a los usuarios que se aseguren que trabajan con la revisión correcta de las instrucciones correspondientes a los lotes de productos que se están utilizando. Revise de forma periódica la disponibilidad de nuevas revisiones del etiquetado electrónico para garantizar un uso seguro del producto.

El número de la versión de las instrucciones de uso figura la etiqueta de cada caja de producto. Siemens Healthineers garantiza que todos los lotes de productos que incluyen el mismo número de versión de las instrucciones de uso son compatibles con el etiquetado electrónico que se proporciona mediante [siemens-healthineers.com/eIFU](https://www.siemens-healthineers.com/eIFU).

Bibliografía

1. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):673-82.
2. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420.
3. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem.* 2011;57(9):1256-62.
4. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
5. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multicenter evaluation of a new Ddimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and ageadjusted cut-offs. *Am J Emerg Med.* 2019;37(1):33-7
6. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A. et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1499-502.
7. Prandoni P. The Optimal Duration of Anticoagulation in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:89-100.
8. Zhang L, Long Y, Xiao H, et al. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol.* 2018 May 27.
9. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Thrombosis Centers). Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica.* 2008;93:900-7
10. Suzuki K, Wada H, Imai H, et al., for the Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1442-4.
11. Khalafallah A, Jarvis C, Morse M, et el. Evaluation of the Innovance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):91-7.
12. Khalafallah AA, Morse M, Al-Barzan AM, et al. D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res.* 2012;130(3):e171-7.
13. Bao SH, Sheng SL, Liao H, et al. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6).
14. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e289-e298.
15. Dai H, Zhou H, Sun Y, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep.* 2018;9(5):453-457.
16. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(3):175-84.
17. ORBACTIV (The Medicines Co.), Manufacturer information. Labels for NDA 206334 [cited 2016 Oct 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
18. Lowe GDO. Fibrin D-Dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med.* 2005;5:387-98.
19. Holvoet P, Stassen JM, Hashimoto Y, et al. Binding properties of monoclonal antibodies against human fragment D-Dimer of cross-linked fibrin to human plasma clots in an in vivo model in rabbits. *Thromb Haemost.* 1989;61:307-3.

20. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
21. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, et al. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:517-23.
22. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJR, et al. Rapid ELISA assay for plasma D-Dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism, A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost*. 2000;84:156-9.
23. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, et al. A comparative analysis of D-Dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 1993;70:408-13.
24. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document **EP5-A2** [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004
25. CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline–Second Edition. CLSI document **EP7-A2** [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-Dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-35.
28. Ellis DR, Eaton AS, Plank MC, et al. A comparative evaluation of ELISAs for D-Dimer and related fibrin(ogen) degradation products. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4:537-49
29. Gray E, Rigsby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay - European Pharmacopeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio*. 2004:59-76.
30. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2321 USP Heparin Sodium reference standard. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
31. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2933 USP Penicillin G Potassium reference standard.
32. Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, et al. International reference preparation of rheumatoid arthritis Serum. *Bull Wld Hlth Org*. 1970;42:311-8
33. CLSI. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. CLSI document **EP17-A** [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
34. CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document **H59-A** [ISBN 1-56238-747-2]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.

Definición de símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en el etiquetado del producto:

	No reutilizar		Fecha de caducidad
	Código de lote		Número de catálogo
	Atención, ver instrucciones de uso		Fabricante
	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Contenido suficiente para <n> ensayos
	Riesgos biológicos		Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Límite de temperatura		Consulte las instrucciones de uso
	No estéril		Marca CE
	Marca CE con número de ID de organismo notificadoEl número de ID de organismo notificado puede variar.		Contenido
	Volumen de reconstitución		Nivel
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Advertencia
	Peligro		Dispositivo bajo prescripción (solo en EE. UU.)
	Código de barras de identificación del producto (UDI)		Número de autorización REACH

Información legal

Atellica, BCS, INNOVANCE y Stratus son marcas comerciales de Siemens Healthineers.

SYSTEMEX es una marca comercial de SYSTEMEX CORPORATION.

Todas las demás marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Reservados todos los derechos.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com