

Chromogranin-A-RIA

REF KIPERB321



100

Instrucciones de uso

Español



Lea atentamente este manual de usuario antes de utilizar el producto.

Se puede descargar otras traducciones de estas instrucciones de uso desde nuestra página web: <https://www.DiaSource-diagnostics.com>



DIAsource ImmunoAssays S.A.

Rue du Bosquet, 2

1348 Louvain-la-Neuve (Belgium)

HISTORIAL DE LAS INSTRUCCIONES DE USO (IFU)

Versión: 1.0

Fecha: 14.08.2026. - Esta versión sustituye a todos los manuales de instrucciones anteriores.

Cambios en el contenido respecto a la versión anterior:

Número de versión	Cambios respecto a la versión anterior
1	• Reestructurado y reformulado para mayor claridad y alineación con los requisitos del «Reglamento sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro» (IVDR) (UE) 2017/746. • De acuerdo con los requisitos del IVDR, se ha añadido información y datos en las secciones «Características de rendimiento analítico», «Características de rendimiento clínico», «Advertencias y precauciones», así como «Limitaciones». • Se han añadido las siguientes secciones: «Aviso importante» y «Símbolos». • Se ha actualizado la sección «Bibliografía».

Chromogranin-A-RIA KIPERB321

Este dispositivo es un inmunoensayo radiométrico (precipitación) para la determinación cuantitativa de la cromogranina A (CgA) en suero humano.

SOLO PARA USO PROFESIONAL

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO

Principio del ensayo	radiométrico
Tipo de muestra	suero
Volumen de la muestra	100 µL (diluido 10 veces)
Tiempo de incubación	20-24 horas + 30-60 min a 2-8 °C
Los resultados se indican en	nmol/L
Rango de medición lineal directo	2,2 - 70 nmol/L
Número de calibradores	6

SERVICIOS DiaSource

Información	info@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 11
Servicio de atención al cliente	customer.service@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 00
Responsables de producto	products.support@diasource.be	

1. FINALIDAD PREVISTA

El kit DiaSource Chromogranin-A-RIA es un radioinmunoensayo (RIA) no automatizado destinado a la medición cuantitativa de la cromogranina A (CgA) en suero humano por parte de profesionales cualificados en laboratorios médicos.

El *dispositivo médico de diagnóstico in vitro* está destinado a utilizarse como ayuda en el diagnóstico, la monitorización y el seguimiento postoperatorio de los tumores neuroendocrinos (TNE).

La determinación de la CgA resulta útil en pacientes con TNE sospechosos o confirmados.

2. INFORMACIÓN GENERAL

Un tumor neuroendocrino es una neoplasia heterogénea que surge de las células neuroendocrinas del sistema endocrino difuso y que secreta diversas sustancias (Bevere *et al.*, 2023; Komarnicki *et al.*, 2022; Ciobanu *et al.*, 2021; Regolo *et al.*, 2023; Koffas *et al.*, 2023; Mukherjee *et al.*, 2024). Entre ellas, la cromogranina A (CgA) es una glicoproteína de 439 aminoácidos de la familia de las graninas que se libera junto con hormonas peptídicas y aminas biogénicas como parte del sistema neuroendocrino (Bevere *et al.*, 2023; Komarnicki *et al.*, 2022; Ciobanu *et al.*, 2021; Koffas *et al.*, 2023).

Por lo tanto, constituye un marcador de amplio espectro para los tumores neuroendocrinos (TNE), tanto en tumores funcionales como no funcionales, y presenta diversos niveles de sensibilidad y especificidad (que oscilan entre el 42 % y el 93 %, y entre el 56 % y el 100 %, respectivamente) en función del tipo de tumor, su localización y su carga tumoral (Komarnicki *et al.*, 2022; Koffas *et al.*, 2023). Además, la CgA resulta de gran utilidad para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así como para predecir la recidiva (Komarnicki *et al.*, 2022).

La cascada diagnóstica debe iniciarse tan pronto como exista cualquier sospecha clínica. El estudio inicial incluye la evaluación de péptidos hormonales como la cromogranina A y, en determinados pacientes con síntomas indicativos de un síndrome endocrino específico, el marcador específico en cuestión (aunque esta cuestión no se abordará aquí). A continuación, se recurre a las técnicas de imagen radiológicas y funcionales para complementar el enfoque diagnóstico, así como para evaluar la extensión de la enfermedad (estadificación), valorar la respuesta al tratamiento y localizar el foco primario. En última instancia, el método de referencia para el diagnóstico sigue siendo la histopatología (Regolo *et al.*, 2023; Koffas *et al.*, 2023).

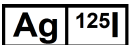
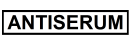
3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

El principio de funcionamiento del radioinmunoensayo (RIA) por precipitación se basa en la competencia entre el antígeno radiactivo y el no radiactivo por un número fijo de sitios de unión del anticuerpo. La cantidad de ^{125}I -marcado que se une al anticuerpo es inversamente proporcional a la concentración de analito no marcado presente.

El analito unido al anticuerpo se separa de la fracción no unida mediante una técnica de precipitación con doble anticuerpo (DA). La radiactividad de los precipitados (correspondiente a la fracción de analito marcado con ^{125}I unida al anticuerpo) se mide con un contador gamma.

4. MATERIAL SUMINISTRADO

El kit Chromogranin-A-RIA consta de los siguientes componentes principales:

Nombre	Símbolo	Color de la etiqueta	Origen	Descripción	Reconstitución
Marcador (yodo 125 Ag)		Rojo		1 vial (12,5 ml) de ¹²⁵ cromogranina A humana recombinante marcada con yodo (56 kBq) en solución salina tamponada con fosfato, con albúmina sérica bovina y azida sódica (< 0,1 %).	Listo para su uso.
Antisuero		Azul		1 vial de antisuero de conejo liofilizado contra la cromogranina A humana (aminoácidos 116-439) en solución salina tamponada con fosfato y albúmina sérica bovina.	Añadir 11 ml de agua destilada.
DASP		Verde		1 vial (52 ml) de anticuerpos anti-Ig de conejo acoplados a partículas de celulosa en solución salina tamponada con fosfato, con albúmina sérica bovina y azida sódica (< 0,1 %).	Listo para su uso.
Calibrador		Amarillo		1 vial de calibrador liofilizado en solución salina tamponada con fosfato que contiene CgA recombinante, albúmina sérica bovina y azida sódica (< 0,1 %).	Reconstituir con agua destilada en la cantidad indicada en la etiqueta del vial.
Control 1		Gris		1 vial de CgA recombinante liofilizado en solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina sérica bovina y azida sódica (< 0,1 %). Consulte el valor exacto en la etiqueta del vial.	Añadir 1 ml de agua destilada.
Control 2		Gris		1 vial de CgA recombinante liofilizada en solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina sérica bovina y azida sódica (< 0,1 %). Consulte el valor exacto en la etiqueta del vial.	Añadir 1 ml de agua destilada.
Tampón de ensayo		Negro		1 vial (50 ml) de solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina sérica bovina y azida sódica (< 0,1 %).	Listo para su uso.

Nombre	Símbolo	Color de la etiqueta	Origen	Descripción	Reconstitución
				Se utiliza para la dilución de muestras, la preparación de calibradores de trabajo y la sustitución del antisuero en los controles de unión no específica.	

5. MATERIAL NO PROPORCIONADO

El material siguiente es necesario pero no se proporciona en el kit:

- Pipetas para dosificar con precisión diferentes volúmenes (se recomienda el uso de pipetas de precisión con puntas de plástico desechables)
- Tubos de ensayo desechables de poliestireno: 11-13 x 55 mm
- Mezclador de vórtice (vórtex)
- Agua destilada
- Centrífuga refrigerada, con una aceleración mínima de 1700 x g
- Se puede utilizar cualquier contador gamma capaz de medir la radiación del yodo-125 (con un rendimiento mínimo del 70 %)
- Sistema de aspiración

6. TOMA, MANIPULACIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Solo se deben utilizar los siguientes tipos de muestras: suero humano.

Es responsabilidad del operario asegurarse de que se utilizan los tipos de muestras correctos.

Observe las siguientes recomendaciones para la manipulación, el procesamiento y el almacenamiento de las muestras:

- La toma de muestras se realiza de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico (GCLP).
- La extracción de sangre humana se realiza mediante punción venosa en tubos rojos sin aditivos o en tubos que contengan un activador de la coagulación.
- Deje que las muestras de suero se coagulen completamente antes de la centrifugación.
- El suero humano debe separarse rápidamente de las células sanguíneas, preferiblemente en una centrífuga refrigerada.
- Deben evitarse las congelaciones y descongelaciones repetidas.
- Si se prevé o se sabe que una muestra tiene una concentración superior a la del calibrador más concentrado, debe diluirse con el tampón del ensayo para que su concentración se sitúe dentro del intervalo de medición.

La siguiente estabilidad de muestras de suero humano se presenta a título indicativo (Thirkettle *et al.*, 2023):

Temperatura	Tiempo de almacenamiento
Temperatura ambiente (20 - 25 °C)	24 horas
Refrigerado (2 - 8 °C)	3 días
Congelado (recomendado) (-20 °C)	7 días

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL DE LOS REACTIVOS

Antes de su apertura o reconstitución, todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se conservan **entre 2 y 8 °C**, según la evaluación del desplazamiento del mensurando siguiendo las directrices del documento EP25 del CLSI.

Después del primer uso, los componentes son estables hasta la **fecha de caducidad del kit** (indicada en la etiqueta del kit), según la evaluación de la desviación del mensurando siguiendo las directrices del documento EP25 del CLSI, si se almacenan y manipulan como se indica en la siguiente **Tabla**:

Nombre	Temperatura de conservación tras la primera apertura	Instrucciones de manipulación
Antisuero	2 - 8 °C	• Conservar en el frasco original, bien cerrado.
DASP	2 - 8 °C	• Conservar en el frasco original, bien cerrado. • Agitar continuamente durante el pipeteo.
Calibrador	-20 °C o menos.	• Congelar inmediatamente después de su uso. • Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación. • Conservar en el vial original, bien cerrado.
Control 1	-20 °C o menos.	• Congelar inmediatamente después de su uso. • Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación. • Conservar en el vial original, bien cerrado.
Control 2	-20 °C o menos.	• Congelar inmediatamente después de su uso. • Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación. • Conservar en el vial original, bien cerrado.

Nombre	Temperatura de conservación tras la primera apertura	Instrucciones de manipulación
Tampón de ensayo	2 - 8 °C	• Conservar en el frasco original, bien cerrado.
Marcador (yodo 125 Ag)	2 - 8 °C	• Conservar en el vial original, bien cerrado. • Solo se permite un ciclo de congelación-descongelación.

8. PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

USUARIOS PREVISTOS

El dispositivo solo podrá ser utilizado por profesionales cualificados en laboratorios médicos que cuenten con procedimientos de seguridad radiológica conformes a la normativa local.

CONSIDERACIONES DE CALIDAD

- No utilice el kit ni sus componentes una vez superada la fecha de caducidad.
- No mezcle componentes de diferentes lotes del kit.
- Deje que todos los reactivos alcancen la temperatura ambiente (entre 18 °C y 25 °C) durante 15 minutos antes de utilizarlos.
- Mezcle bien todos los reactivos y las muestras agitando suavemente o girando el tubo.
- Para evitar la contaminación cruzada, utiliza una punta de pipeta desechable limpia para añadir cada reactivo y cada muestra.
- Las pipetas de alta precisión o los equipos de pipeteo automatizados mejorarán la precisión del ensayo.
- Respete los tiempos de incubación.
- Prepare una curva de calibración para cada ensayo; no utilice datos de ensayos anteriores.
- Las muestras de pacientes con una concentración superior al rango de medición deben clasificarse como «> calibrador más concentrado». No se debe extrapolar el resultado. La muestra del paciente en cuestión debe diluirse y volver a analizarse.
- Las muestras de pacientes con una concentración inferior al límite de cuantificación (LoQ) deben clasificarse como «< LoQ». El resultado no debe extrapolarse.
- El agua utilizada para la reconstitución de los reactivos liofilizados debe ser destilada en un aparato totalmente de vidrio o tener la pureza correspondiente. Disuelva el contenido de los viales agitando suavemente el frasco y evite la formación de espuma.

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

- **Marcador (yodo 125 Ag)**
Listo para su uso.
- **Antisuero**
Añadir 11 ml de agua destilada.
- **DASP**
Listo para su uso.

- **Calibrador**
Reconstituir con agua destilada en la cantidad indicada en la etiqueta del vial.
- **Control 1**
Añadir 1 ml de agua destilada.
- **Control 2**
Añadir 1 ml de agua destilada.
- **Tampón de ensayo**
Listo para su uso.

PROCEDIMIENTO

1. Deje que los reactivos alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
2. Reconstituya los reactivos liofilizados siguiendo las instrucciones.
3. Etiqueta los tubos por duplicado para los recuentos totales (TC), la unión no específica (NSB), los calibradores 0-6, los controles y las muestras.
4. Prepare los calibradores de trabajo de cromogranina A diluyendo el **calibrador único** de 14 nmol/L con el tampón de ensayo según lo siguiente (conservar a -20 °C o menos si se reutiliza):
 - a/ **Calibrador 6** = 0,40 ml de calibrador a 14 nmol/L + 0,40 ml de tampón de ensayo = 7,00 nmol/L.
 - b/ **Calibrador 5** = 0,40 ml de calibrador a 7,00 nmol/L + 0,40 ml de tampón de ensayo = 3,50 nmol/L.
 - c/ **Calibrador 4** = 0,40 ml de calibrador a 3,50 nmol/L + 0,40 ml de tampón de ensayo = 1,75 nmol/L.
 - d/ **Calibrador 3** = 0,40 ml de calibrador a 1,75 nmol/L + 0,40 ml de tampón de ensayo = 0,88 nmol/L.
 - e/ **Calibrador 2** = 0,40 ml de calibrador a 0,88 nmol/L + 0,40 ml de tampón de ensayo = 0,44 nmol/L.
 - f/ **Calibrador 1** = 0,40 ml de calibrador a 0,44 nmol/L + 0,40 ml de tampón de ensayo = 0,22 nmol/L.
 - g/ **Calibrador 0** = tampón de ensayo = 0 nmol/L.
5. **Diluir las muestras** en una proporción de 1:10 con tampón de ensayo (por ejemplo, 50 µL de muestra y 450 µL de tampón de ensayo). Mezclar cuidadosamente con un vórtex.
6. Dosificar **100 µL** de calibradores (0,00-7,00 nmol/L), las muestras diluidas y los controles en sus respectivos tubos.
7. Añadir **200 µL** de tampón de ensayo en los tubos NSB.
8. Añadir **100 µL** de trazador (¹²⁵I-cromogranina A) en todos los tubos. Los tubos TC se tapan y se dejan a un lado hasta el paso 15.
9. Añadir **100 µL** de antisuero a todos los tubos, excepto a los tubos NSB y TC

10. Agitar cada tubo por separado en un vórtex e incubar durante **20-24 horas a 2-8 °C**.
11. Añadir **500 µL de fase sólida de doble anticuerpo bien mezclada** a todos los tubos, excepto a los tubos TC. **Este reactivo debe agitarse continuamente con un agitador magnético durante el pipeteo.**
12. Agita **con cuidado** cada tubo por separado con un vortex e incube durante **30-60 minutos a 2-8 °C**.
13. Centrifugar durante **15 minutos** a un mínimo de **1700 x g a 4 °C**.
14. Aspirar el sobrenadante **inmediatamente** tras la centrifugación.
15. Cuento todos los tubos, incluidos los tubos TC, en un contador gamma durante **1 minuto**.

RESUMEN DEL PROTOCOLO

PASOS	RECuentos Totales (µL)	NSB (µL)	CALIBRADOR 0 (µL)	CALIBRADORES 1-6 / CONTROLES (µL)		MUESTRAS (µL)
Tampón de ensayo	-	200 µL	100 µL	-	-	-
Calibradores/Controles	-	-	-	100 µL	-	-
Muestras diluidas 10 veces	-	-	-	-	-	100 µL
Marcador	100 µL					
Antisuero	-	-	100 µL	100 µL	100 µL	
Incubación	Mezclar con el vórtex e incubar durante 20-24 horas a 2-8 °C.					
Fase sólida de doble anticuerpo	-	500 µL				
Incubación	Mezclar con un vórtex e incubar durante 30-60 minutos a 2-8 °C.					
Separación	Centrifugar durante 15 min (1700 g a 4 °C). Aspirar el sobrenadante.					
Recuento	Cuenta los tubos durante 1 minuto.					

PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD

A fin de para garantizar la exactitud y precisión del ensayo, las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico exigen que las muestras de control se midan con regularidad. Se recomienda medir los controles con cada lote de mediciones. Estas muestras se deben procesar de la manera indicada en el procedimiento de la prueba. Se recomienda analizar los resultados utilizando métodos estadísticos adecuados. Si los resultados obtenidos para los controles no se encuentran dentro

del intervalo especificado en la etiqueta del vial, los resultados no se podrán utilizar, salvo cuando se haya dado una explicación satisfactoria de la discrepancia.

Si así se desea, cada laboratorio puede hacer sus propios grupos de muestras de control, que deberán conservarse congeladas en alícuotas. No congele-descongele más de una vez.

Los criterios de aceptación de la diferencia entre los resultados duplicados de las muestras se deben basar en las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico.

CÁLCULO DE LOS RESULTADOS

1. Calcule la tasa de recuento media (cpm) de los tubos de unión no específica (NSB) y réstela de la tasa de recuento media (cpm) del calibrador, de la muestra y de los tubos de control (B), así como del recuento total (TC).
2. Calcular el porcentaje $(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB})$ para calibradores, muestras y controles.
3. Genere una curva de calibración trazando el porcentaje $(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB})$ (ordenada) frente a la concentración de los calibradores (abscisa).
4. Interpolar las concentraciones del analito en las muestras y los controles a partir de la curva de calibración generada. El procesamiento de datos asistido por ordenador simplificará estos cálculos. Si se va a utilizar el procesamiento automático de resultados, se recomienda un ajuste de curva mediante una función logística de 4 parámetros.
5. Multiplique por 10 el resultado de la prueba de la muestra.

EJEMPLO DE CURVA ESTÁNDAR

Los siguientes datos son ilustrativos y nunca deben utilizarse en lugar de la curva de calibración en tiempo real.

		cpm	$(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB}) \times 100 (\%)$
Recuento total		24 658,0	/
Unión no específica		617,7	/
Calibradores (nmol/L)	0,0	13 207,0	52,37
	0,22	11 819,7	46,60
	0,44	11 354,0	44,66
	0,88	9950,0	38,82
	1,75	8113,0	31,18
	3,50	5756,3	21,37
	7,00	4069,0	14,36

9. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

	Descripción
	Consulte las instrucciones de uso (IFU).
	Este kit contiene ^{125}I (vida media: 60 días), que emite radiaciones ionizantes X (28 keV) y γ (35,5 keV). Este producto radiactivo solo puede ser entregado y utilizado por personas autorizadas; la compra, el almacenamiento, el uso y el intercambio de productos radiactivos están sujetos a la legislación del país del usuario final. En ningún caso el producto debe administrarse a seres humanos o animales. Toda manipulación de material radiactivo debe realizarse en una zona designada, alejada de las vías de paso habituales. En el laboratorio debe mantenerse un registro de recepción y almacenamiento de materiales radiactivos. El equipo de laboratorio y la cristalería, que podrían estar contaminados con sustancias radiactivas, deben separarse para evitar la contaminación cruzada entre diferentes radioisótopos. Cualquier derrame radiactivo debe limpiarse inmediatamente de acuerdo con los procedimientos de seguridad radiológica. Los residuos radiactivos deben eliminarse siguiendo la normativa local y las directrices de las autoridades con jurisdicción sobre el laboratorio. El cumplimiento de las normas básicas de seguridad radiológica proporciona una protección adecuada.
	Todos los productos y derivados de origen animal se han obtenido de animales sanos . Los componentes de origen bovino proceden de países en los que no se han registrado casos de encefalopatía espongiforme bovina (EEB). No obstante, los componentes que contengan sustancias de origen animal deben considerarse potencialmente infecciosos .
	Este producto contiene concentraciones de azida inferiores al nivel de peligro; sin embargo, el contacto repetido con el plomo y el cobre, que suelen encontrarse en las tuberías de desagüe, puede provocar la acumulación de compuestos sensibles a los golpes. La azida sódica forma compuestos explosivos con los metales pesados.
	No fume, beba, coma ni se aplique cosméticos en la zona de trabajo.
	Para obtener más información, consulta la ficha de datos de seguridad (FDS) .
	Respete las precauciones de seguridad y las técnicas de laboratorio generalmente aceptadas al manipular reactivos y muestras de pacientes.
	No utilice el producto una vez pasada la fecha de caducidad indicada en la etiqueta (formato AAAA-MM-DD).
	Los reactivos de diferentes lotes del kit no deben mezclarse .
	La concentración del analito en una muestra concreta de un paciente, determinada mediante ensayos de diferentes fabricantes , puede variar debido a diferencias en los métodos de ensayo, la calibración y la especificidad de los reactivos . Los valores medidos con ensayos de distintos fabricantes no pueden utilizarse de forma intercambiable .

10. LIMITACIONES

- Este producto **no** está destinado a utilizarse como **prueba diagnóstica independiente**. Los resultados de esta prueba solo deben interpretarse junto con otras medidas diagnósticas, los síntomas y la evaluación clínica.
- Los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad si se conservan en las condiciones de almacenamiento indicadas y pueden **reutilizarse solo una vez**. Prepare una **curva de calibración para cada análisis**; no utilice datos de análisis anteriores. **Los cambios en el aspecto físico** de los reactivos del kit pueden indicar inestabilidad o deterioro, lo que podría afectar a los resultados. En este caso, los reactivos del kit **ya no deben reutilizarse**.
- **Los anticuerpos heterófilos** presentes en la sangre humana pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los reactivos, lo que interfiere en los *in vitro* inmunoensayos. Los pacientes que están habitualmente **expuestos a animales o a productos derivados del suero animal** pueden ser propensos a esta interferencia y **pueden observarse valores anómalos en caso de que haya anticuerpos heterófilos**. Evalúe cuidadosamente los resultados de los pacientes en los que se sospeche la presencia de estos anticuerpos. Si los resultados no concuerdan con otras observaciones clínicas, se deberá recabar información adicional antes de establecer el diagnóstico.
- En el contexto del **seguimiento del paciente**, los resultados de la CgA deben interpretarse con **precaución** y teniendo en cuenta el estado clínico del paciente. La variabilidad observada en los niveles de CgA puede verse influida, en parte, por la **reproducibilidad analítica del ensayo**.

11. EFICACIA DIAGNÓSTICA ANALÍTICA

En esta sección se ofrecen datos representativos del rendimiento. Los resultados de los ensayos obtenidos en laboratorios individuales pueden variar con respecto a los datos presentados.

EXACTITUD DE LA MEDICIÓN

VERACIDAD DE LA MEDICIÓN

A falta de un procedimiento de medición de referencia reconocido o de un material de referencia certificado, la veracidad se evaluó mediante **la concordancia con un método comparativo**.

Se llevó a cabo un estudio comparativo de métodos entre el ensayo DiaSource Chromogranin-A-RIA y otro inmunoensayo disponible en el mercado que mide la CgA, utilizando **30 muestras de suero humano nativo**. Las muestras se clasificaron como positivas o negativas según los valores de corte respectivos de cada ensayo. El **porcentaje de concordancia positiva (PPA) fue del 100 %** (IC del 95 %: [85,7–100]), y el **porcentaje de concordancia negativa (NPA) fue del 85,7 %** (IC del 95 %: [48,7–97,4]).

PRECISIÓN DE LA MEDICIÓN

Tres muestras de suero humano fueron analizadas por **3 operadores** durante **5 días**, con **2 series de análisis al día**, en **3 réplicas** utilizando **4 lotes de reactivos**, de acuerdo con las directrices del documento EP05-A3 del CLSI.

Los resultados de este estudio para las muestras seleccionadas se resumen en la siguiente **tabla**:

Lote	Muestra	Media (nmol/L)	Repetibilidad (%CV)	Intralaboratorio (%CV)	Reproducibilidad (%CV)
A	1	3,69	12,8	16,0	24,9
	2	10,87	6,1	13,4	17,1
	3	33,09	9,2	15,1	16,3
B	1	3,65	13,8	16,8	24,0
	2	10,63	5,6	13,0	17,5
	3	32,71	5,3	12,2	14,7
C	1	3,93	7,7	13,1	21,4
	2	12,17	5,0	14,1	26,3
	3	31,06	5,1	13,9	28,3
D	1	3,95	6,8	12,3	23,5
	2	11,85	4,9	12,4	25,4
	3	31,29	4,7	15,0	30,3

SENSIBILIDAD ANALÍTICA

LÍMITE DE BLANCO (LoB)

El límite del blanco (LoB) para el kit de RIA de cromogranina A es de 0,26 nmol/L, determinado de acuerdo con las directrices del documento EP17-A2 del CLSI. **Cuatro muestras en blanco** (tampón de ensayo) fueron analizadas por **un operador** en **5 réplicas** por serie en **2 lotes del kit** durante **3 días**.

LoB	0,26 nmol/L
-----	-------------

LÍMITE DE DETECCIÓN (LoD)

El límite de detección (LoD) del kit de cromogranina A-RIA es de 0,71 nmol/L, determinado de acuerdo con las directrices del documento EP17-A2 del CLSI y con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5 % y de falsos negativos (β) inferiores al 5 %; basado en **360 determinaciones**, con **4 muestras en blanco** y **10 muestras con niveles bajos** (es decir, **4 muestras en blanco** en **5 réplicas** por serie y **10 muestras de suero humano** con niveles bajos de cromogranina A en **4 réplicas** por serie, medidas por **un operador** con **2 lotes del kit** durante **3 días**); y un límite de detección (LoB) de 0,26 nmol/L.

LoD	0,71 nmol/L
-----	-------------

LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN (LoQ)

El límite de cuantificación (LoQ) del kit Chromogranin-A-RIA es de 1,01 nmol/L, determinado de acuerdo con las directrices del documento EP17 del CLSI, basándose en **240 determinaciones** (es decir, **10 muestras de suero humano** con niveles bajos de cromogranina A, medidas por **un operador** en **4 réplicas** por serie con **2 lotes del kit** durante **3 días**); el límite de cuantificación (LoQ) se determinó como la concentración más baja de cromogranina A que puede medirse de forma reproducible con un **objetivo de precisión intermedia (CV) del 25 %**.

LoQ	1,01 nmol/L
-----	-------------

ESPECIFICIDAD ANALÍTICA

SUSTANCIAS INTERFERENTES

Las sustancias potencialmente interferentes se determinaron de acuerdo con las directrices de los documentos EP07 y EP37 del CLSI. Las sustancias analizadas para evaluar su potencial de interferencia en el rendimiento del ensayo (véase **Tabla**) se añadieron a **3 muestras diferentes de suero humano** con una concentración de cromogranina A comprendida entre 2,25 y 41,69 nmol/L. Se comprobó que **no interferían a las concentraciones previstas en la población de pacientes a la que va dirigido el ensayo y indicadas** en la siguiente **tabla**:

Sustancia interferente	Concentraciones analizadas
Bilirrubina conjugada	40 mg/dL
Bilirrubina no conjugada	40 mg/dL
Glucosa	1000 mg/dL
Factor reumatoide	100 UI/mL
Colesterol total	400 mg/dL
Triglicéridos	1500 mg/dL
Hemoglobina	250 - 1000 mg/dL
Ácido acetilsalicílico	2,04 mg/dL
Paracetamol	15,6 mg/dL
Ibuprofeno	21,9 mg/dL
Omeprazol	0,84 mg/dL
Ranitidina	1,05 mg/dL
Hidrocortisona	30 µg/dL

SUSTANCIAS CON REACTIVIDAD CRUZADA

Las sustancias con potencial de reacción cruzada (es decir, interferentes estructuralmente similares al antígeno de interés) se analizaron de acuerdo con las directrices del documento EP07 del CLSI. Las sustancias analizadas para determinar su potencial de interferencia en el rendimiento del ensayo (véase **Tabla**) se añadieron a **3 muestras diferentes de suero humano** con una concentración de cromogranina A comprendida entre 2,86 y 35,42 nmol/L. Se comprobó que **no presentaban reacción cruzada a las concentraciones indicadas** en la siguiente **tabla**:

Sustancia interferente	Concentraciones analizadas
Cromogranina B (CgB)	12,76 nmol/L
Cromogranina C (CgC)	12,76 nmol/L

TRAZABILIDAD METROLÓGICA DE LOS VALORES DEL CALIBRADOR Y DEL MATERIAL DE CONTROL

El kit Chromogranin-A-RIA se calibra utilizando proteína cromogranina A humana recombinante disponible en el mercado. Esta calibración se verifica periódicamente mediante análisis de regresión y comparación con los resultados teóricamente esperados, utilizando un lote de reactivos.

Los resultados de la medición del cromogranina A (CgA) se expresan en nmol/L.

La incertidumbre de los valores asignados a los calibradores del kit Chromogranin-A-RIA es %ru Cal = 15,7 %.

INTERVALO DE MEDICIÓN DEL ENSAYO

LINEALIDAD

Se ha comprobado la linealidad del kit en el rango de **2,2 a 70 nmol/L** y se ha demostrado que **es lineal** con una **no linealidad máxima permitida de 15 %**, según las directrices del documento EP06 del CLSI.

DEFINICIÓN DE VALOR DE CORTE DEL ENSAYO

El valor de corte del ensayo se determinó, según la revisión bibliográfica, a 4,7 nmol/L de concentración de cromogranina A (Belli *et al.*, 2009; Molina *et al.*, 2011; Stridsberg *et al.*, 2003; Hoej *et al.*, 2014).

12. EFICACIA DIAGNÓSTICA CLÍNICA

INTERVALO DE REFERENCIA

Se estableció un intervalo de referencia a partir de **muestras de suero humano procedentes de 133 individuos presuntamente sanos**.

Las características del intervalo de referencia se presentan en la siguiente **tabla**:

Identificación	N	Media (nmol/L)	Mediana (nmol/L)	Desviación estándar (nmol/L)	Límite superior del 95 % de referencia (nmol/L)	IC del 90 % (nmol/L)
Personas presuntamente sanas	133	2,820	2,600	0,878	4,46	3,90 - 5,00

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

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los valores de los analitos deben evaluarse junto con los síntomas clínicos y/u otros parámetros de laboratorio. Los valores superiores al límite de referencia superior del 95 %, tal y como se indica en la tabla anterior, deben considerarse patológicos en relación con el uso previsto y teniendo en cuenta las limitaciones.

Nota: Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango de referencia basándose en grupos representativos de pacientes y/o compruebe la validez de los datos del kit de análisis comercial del fabricante.

ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICAS

Varios estudios respaldan el uso de la prueba de cromogranina A (CgA) con el kit Chromogranin-A-RIA para el diagnóstico, la monitorización y el seguimiento postoperatorio de los tumores neuroendocrinos (TNE). En concreto, el estudio de Belli et al. (Belli et al., 2009) reveló un alto rendimiento clínico, destacando una elevada especificidad (100 %) y sensibilidad (92,3 %) en diferentes poblaciones, incluidos sujetos sanos y pacientes con TNE gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) localizados o metastásicos. Este estudio resaltó la utilidad de la medición de la CgA tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los NET-GEP. Sin embargo, Molina et al. (Molina et al., 2011), en un estudio comparativo en el que se evaluaron tres inmunoensayos diferentes para la medición de la CgA, describieron una menor especificidad (88 %) y sensibilidad (65,2 %) para el kit Chromogranin-A-RIA, lo que indica un rendimiento diagnóstico más moderado a efectos de diagnóstico y cribado.

Dado que el estudio de Glinicki et al. (Glinicki et al., 2015) demostró una buena correlación entre las muestras de plasma y las de suero, también se consideraron estudios clínicos adicionales que utilizaron el kit Chromogranin-A-RIA con muestras de plasma. Los estudios de Stridsberg et al. (Stridsberg et al., 2003) y Hoej et al. (Hoej et al., 2014) demostraron además que la cromogranina A es un marcador tumoral importante para los TNE. El primer estudio informó de una sensibilidad diagnóstica del 93 %, una especificidad del 88 %, un valor predictivo positivo del 93 % y un valor predictivo negativo del 88 %. El segundo estudio informó de una sensibilidad del 79 %; sin embargo, este estudio incluyó únicamente a pacientes con TNE y no contó con un grupo de control.

En general, la media de estos resultados concuerda con el metaanálisis sobre la CgA realizado por Yang et al. (Yang et al., 2015). Con respecto a los estudios basados en RIA incluidos en este análisis, la medición de la CgA en pacientes con TNE y en controles sanos mostró una sensibilidad y una especificidad combinadas de 0,74 y 0,95, respectivamente.

13. AVISO IMPORTANTE

Cualquier incidente grave que se haya producido en relación con el producto deberá comunicarse a DIAsource ImmunoAssays S.A. y a la Autoridad Competente del país en el que esté establecido el usuario y/o el paciente.

El Resumen sobre seguridad y funcionamiento está disponible previa solicitud.

14. BIBLIOGRAFÍA

Belli, Susana Haydée, Adriana Oneto, Claudio Aranda, et al. 2009. "Chromogranin A as a Biochemical Marker for the Management of Neuroendocrine Tumors: A Multicenter Study Developed in Argentina". *Acta Gastroenterol Latinoam* 39 (3).

Bevere, Michele, Francesca Masetto, Maria Elena Carazzolo, et al. 2023. "An Overview of Circulating Biomarkers in Neuroendocrine Neoplasms: A Clinical Guide." *Diagnostics* 13 (17): 2820. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172820>.

Ciobanu, Oana, Sorina Martin, and Simona Fica. 2021. "Perspectives on the Diagnostic, Predictive and Prognostic Markers of Neuroendocrine Neoplasms (Review)." *Experimental and Therapeutic Medicine* 22 (6): 1479. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10914>.

Glinicki, Piotr, Wojciech Jeske, Renata Kapuścińska, and Wojciech Zgliczyński. 2015. "Comparison of Chromogranin A (CgA) Levels in Serum and Plasma (EDTA2K) and the Respective Reference Ranges in Healthy Males." *Endokrynologia Polska* 66 (1): 53–56. <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0009>.

Hoej, Lise Brehm, Tina Parkner, Cindy Soendersoe Knudsen, and Henning Grønbaek. 2014. "A Comparison of Reex Chromogranin A Assays in Patients with Neuroendocrine Tumours." *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 23 (4): 419–24. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.234.3ca>.

Koffas, Apostolos, Alexandros Giakoustidis, Apostolis Papaefthymiou, et al. 2023. "Diagnostic Work-up and Advancement in the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms." *Frontiers in Surgery* 10 (March): 1064145. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1064145>.

Komarnicki, Paweł, Jan Musiałkiewicz, Alicja Stańska, et al. 2022. "Circulating Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Past, Present and Future." *Journal of Clinical Medicine* 11 (19): 5542. <https://doi.org/10.3390/jcm11195542>.

Molina, Rafael, Elias Alvarez, Angeles Aniel-Quiroga, et al. 2011. "Evaluation of Chromogranin A Determined by Three Different Procedures in Patients with Benign Diseases, Neuroendocrine Tumors and Other Malignancies." *Tumor Biology* 32 (1): 13–22. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0085-x>.

Mukherjee, Sreetama, Sunita Vagha, and Manish Mukherjee. 2024. "Various Markers of Neuroendocrine Tumor: A Narrative Review." *Cureus, ahead of print*, August 22. <https://doi.org/10.7759/cureus.67493>.

Regolo, Matteo, Nicolas Cardaci, Clara Salmeri, et al. 2023. "Pancreatic Neuroendocrine Tumor (Pan-NET) Presented by Abdominal Pain: A Case Report and Literature Review." *Journal of Clinical Medicine* 12 (20): 6617. <https://doi.org/10.3390/jcm12206617>.

Stridsberg, M., B. Eriksson, K. Oberg, and Et Janson. 2003. "A Comparison between Three Commercial Kits for Chromogranin A Measurements." *Journal of Endocrinology* 177 (2): 337–41. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770337>.

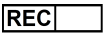
Thirkettle, Sally, Patrycja Blaszczyk, Rachel Evans, et al. 2023. "Stability Assessment of Serum Tumour Markers: Calcitonin, Chromogranin A, Thyroglobulin and Anti-Thyroglobulin Antibodies." *Annals of Clinical Biochemistry* 60 (3): 212–16. <https://doi.org/10.1177/00045632231160371>.

Yang, Xin, Yuan Yang, Zhilu Li, et al. 2015. "Diagnostic Value of Circulating Chromogranin A for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLOS ONE* 10 (4): e0124884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124884>.

15. SÍMBOLOS

Los símbolos utilizados en las Instrucciones de uso y en el producto final etiquetado, kit DiaSource Chromogranin-A-RIA, se resumen en la siguiente Tabla, excepto los símbolos de los componentes del kit que están presentes en la sección «4. MATERIAL SUMINISTRADO»:

Símbolo	Título	Descripción
	Productos biológicos de origen animal	Indica un <i>dispositivo médico de diagnóstico in vitro</i> que contiene tejidos o células biológicas, o elementos derivados de origen animal.
	Producto biológico de origen humano	Indica un <i>dispositivo médico de diagnóstico in vitro</i> que contiene tejidos o células biológicas, o elementos derivados de origen humano.
	Fabricante	Indica el fabricante del producto sanitario. Este símbolo va acompañado del nombre y la dirección del fabricante, que figuran junto al símbolo.
	Riesgos biológicos	Indica que existen posibles riesgos biológicos asociados al producto sanitario.
	Fecha de fabricación	Indica la fecha de fabricación del producto sanitario. La fecha se expresa en el formato AAAA-MM-DD.
	Número de catálogo	Indica el número de catálogo del fabricante.
	Número de lote	Indica el número de lote del fabricante.
	Límite de temperatura	Indica las temperaturas mínima y máxima a las que se puede exponer el producto sanitario de forma segura; por ejemplo, de 2 °C a 8 °C.
	No reutilizar	Indica un componente o kit destinado a un solo uso.
	Contiene lo necesario para	Indica el número total de pruebas que se pueden realizar con el producto sanitario; por ejemplo, 96.

Símbolo	Título	Descripción
	Traducción	Indica que la información original del producto sanitario ha sido traducida, ya sea como complemento o en sustitución de la información original.
	Identificación única de dispositivos	Indica un portador que contiene información sobre una identificación única del dispositivo.
	Radioactive	Indica la presencia de una sustancia radiactiva.
	Producto liofilizado	Indica que el producto está liofilizado.
	Reconstitución	Indica que el producto debe reconstituirse en el volumen indicado en el recuadro de la derecha.
	Marcado CE	Marcado de conformidad CE conforme al Reglamento (UE) 2017/746 sobre <i>productos sanitarios para diagnóstico in vitro</i> , con el número de registro del organismo notificado.
	<i>In vitro</i> dispositivo médico de diagnóstico	Indica un producto sanitario destinado a ser utilizado como <i>producto sanitario para diagnóstico in vitro</i> .
	No apto para autodiagnóstico	Indica que el producto no puede ser utilizado por el propio paciente, sino que debe utilizarse en un laboratorio.
	Fecha de caducidad	Indica la fecha a partir de la cual ya no debe utilizarse el producto sanitario. La fecha se expresa en el formato AAAA-MM-DD.
	Consulta las instrucciones de uso	Indica que es necesario consultar las instrucciones de uso.
	Productos derivados de la sangre o del plasma humanos	Indica un producto sanitario para diagnóstico in vitro que contiene o incorpora productos derivados de la sangre o el plasma humanos.
	Irritante, sensibilizante, nocivo	Se trata de sustancias que, al absorberse a través de la piel, pueden provocar una reacción de hipersensibilización (hipersensibilidad) tal que la exposición posterior a la sustancia o al preparado causará efectos adversos característicos.