

# Evaluación de desempeño de La determinación de Troponina I de alta sensibilidad ADVIA Centaur® de Siemens

R. Payne<sup>1</sup>, L. Halik<sup>1</sup>, J. Ma<sup>1</sup>, H. Zhang<sup>1</sup>, J. Zhang<sup>1</sup>, J. Conklin<sup>1</sup>, K. Yokoyama<sup>1</sup>, Y. Bahrainy<sup>1</sup>, M. Gaylord<sup>1</sup>, N. Ozgen<sup>1</sup>, J. Lei<sup>1</sup>, J. Balderson<sup>1</sup>, R. Gorman<sup>1</sup>, B. Plouffe<sup>1</sup>, C.R. deFilippi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Siemens Healthineers, Tarrytown, NY, USA, <sup>2</sup>Inova Heart and Vascular Institute, Falls Church, VA, USA. Dr. deFilippi recibió una remuneración por sus servicios de consultoría para Siemens en este estudio.

## Resumen

**Antecedentes:** Los guías de 2015 de la European Society of Cardiology proponen algoritmos para agilizar la determinación de IAM en pacientes en agudo y para el manejo del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Las determinaciones de troponina I de alta sensibilidad medirán de manera más precisa y exacta los cambios en las concentraciones de troponina I cardiaca (cTnI), ofreciendo datos útiles para ayudar en la identificación de la elevación de la cTnI aguda en comparación con la crónica, con un desempeño aceptable para descartar la patología dentro de 1 a 3 horas de la presentación del paciente. Se ilustra el desempeño de la determinación de Troponina I de alta sensibilidad (TNIH)<sup>1</sup> de Siemens desarrollado para el uso en la familia de analizadores mediante inmunosensoyo ADVIA Centaur®. La determinación consiste en un inmunosensoyo tipo sandwich de captura dual con partículas de látex magnéticos preformados, un éster de acridinio propio para la detección mediante quimioluminiscencia y tres anticuerpos monoclonales.

**Método:** El límite de blanco, LoB, y el límite de detección, LoD, de la determinación se lograron mediante 3 lotes de reactivos en dos sistemas ADVIA Centaur XP y dos ADVIA Centaur XPT, recolectando 60 mediciones replicadas para 10 muestras de suero y 10 de heparina de litio por lote y por sistema. El límite de blanco, LoB, se determinó de forma no paramétrica por orden de rango, calculando el percentil 95. Los valores de corte del percentil 99 se establecieron no paramétricamente, con una población bien caracterizada de personas aparentemente sanas. La correlación clínica de los niveles de cTnI por encima del percentil 99 con diagnósticos ciertos de IAM se evaluó en todos los pacientes que se presentaban en la guardia en muestras de heparina de litio y de suero.

**Resultados:** Los resultados del LoB abarcan desde 0,00 hasta 0,36 ng/L (pg/mL) con un uso declarado de 0,36 ng/L (pg/mL), y los resultados del LoD abarcan desde 0,61 hasta 1,60 ng/L (pg/mL). El rango de medición de la determinación abarca desde eLoQ hasta 25.000 ng/L (pg/mL). El límite de cuantificación, LoQ, definido como la concentración de cTnI con un CV del 20%, presentaba un valor en grupo de 2,50 ng/L (pg/mL). El percentil 99, estimado con una población aparentemente sana de alrededor de n = 2010 con una cantidad aproximadamente igual del sexo masculino y femenino, presentó un percentil 99 con los géneros combinados de 47,34 ng/L (pg/mL). El percentil 99 para el sexo femenino abarca de 37 a 40 ng/L (pg/mL) y para el masculino de 57 a 58 ng/L (pg/mL). No hubo diferencias estadísticas entre las muestras de plasma con heparina de litio y suero. El CV dentro del laboratorio para el percentil 99 es inferior al 5%. Para una población saludable normal de 2010 personas con igual distribución entre sexo masculino y femenino, el 65% presentaba concentraciones por encima del LoD de 1,60 ng/L (pg/mL). La dosis con un CV del 10% abarcaba de 3,28 a 5,85 ng/L (pg/mL). La sensibilidad y la especificidad clínicas en un agrupamiento de géneros en los horas 1, 2 y 3 después de la toma de base abarcan de 87,6%-93,2% y 90,0%-91,5% respectivamente para ADVIA Centaur XPT.

**Conclusión:** La determinación de TNIH de ADVIA Centaur desarrollada por Siemens Healthineers presentaba un CV total del 10% a una concentración de cTnI 10 veces inferior que el percentil 99. Esta nueva determinación permite establecer valores de corte para el percentil 99 específicos por género y ofrece una utilidad clínica aceptable en la población en general que se presenta en la guardia con signos y síntomas que sugieren síndrome coronario agudo. Se cumplen los criterios de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) para una determinación de troponina cardiaca de alta sensibilidad<sup>1</sup>.

## Antecedentes

En el 2015 la European Society of Cardiology publicó guías que proponen algoritmos para agilizar la determinación de IAM en pacientes en agudo y para el manejo del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Las mediciones seriales con los determinaciones de troponina I (cTnI) de alta sensibilidad indican de manera más exacta y precisa los cambios en las concentraciones de cTnI, permitiendo la discriminación de las elevaciones de cTnI agudas de las crónicas para descartar el IAM dentro de 1 a 3 horas. Se presenta el desempeño analítico de la determinación de Troponina I (TNIH) de alta sensibilidad ADVIA Centaur.

## Principios del procedimiento

La determinación de TNIH ADVIA Centaur consiste en un inmunosensoyo tipo sandwich de captura dual con partículas de látex magnéticos y un éster de acridinio propio para la detección mediante quimioluminiscencia. El reactivo para la detección es un anticuerpo Fab de ovino recombinante acoplado covalentemente con un conjugado de éster de acridinio tri-sulfitopropil-SAB (seroalbumina bovina). El éster de acridinio tri-sulfitopropil es parte de una nueva generación de ésteres de acridinio de alto rendimiento desarrollados por Siemens Healthineers para optimizar la detección mediante quimioluminiscencia. El agregado simultáneo de reactivo de fase sólida y de detección a la muestra forma un complejo inmune sandwich, que luego se lava. Se inicia y mide la quimioluminiscencia. Las unidades relativas de luz son directamente proporcionales a la concentración de cTnI. El tiempo hasta los primeros resultados es de 18 minutos.

## Métodos

### Comparación de métodos de determinación de TNIH en sistemas ADVIA Centaur (CLSI EP09-A3)

- Un lote de reactivo de TNIH, dos sistemas ADVIA Centaur XP y un sistema ADVIA Centaur XPT.
- Muestras: 161 (NY Biologics Inc.) en singulato/sistema; cuatro controles.

### Precisión: repetibilidad (dentro de la corrida) y precisión total (dentro del laboratorio) (CLSI EP05-A3)

- Diseño experimental: tres lotes de reactivo, un lote de calibrador por lote de reactivo (lote bloqueado), dos sistemas ADVIA Centaur XP, dos sistemas ADVIA Centaur XPT, calibración cada 14 días, 20 días de prueba, dos corridas por día de prueba con un mínimo de dos horas entre corridas, dos mediciones replicadas.
- Tipos de muestras: cuatro grupos de suero de control; muestras preparadas de plasma con agregado de nivel alto y nivel bajo de heparina de litio y de suero. A diario se descongelaban nuevas alícuotas congeladas.

### Límite de blanco (LoB) y límite de detección (LoD) (CLSI EP17-A2)

**LoB:** valor del percentil 95 de las muestras libres de cTnI; no paramétrico

- Tres lotes de reactivo de TNIH, 3 días (no consecutivos), dos sistemas ADVIA Centaur XP, dos sistemas ADVIA Centaur XPT; total = 480 mediciones/lote.
- Tipos de muestras: cuatro muestras de plasma con heparina de litio y cuatro blancos de suero (total de cuatro), cuatro controles agrupados de suero.

**LoD:** Concentración más baja de análisis detectada sobre el LoB con una probabilidad del 95%, determinada en base al LoB y al desvío estándar (SD) de las muestras de baja concentración.

- Tres lotes de reactivo de TNIH, 20 días, dos sistemas ADVIA Centaur XP, dos sistemas ADVIA Centaur XPT; total = 1120 mediciones/lote. En el sistema ADVIA Centaur XPT, se procesó una muestra de suero adicional; total =1280 mediciones/lote.
- Tipos de muestras: siete muestras adicionales de nivel bajo de plasma con heparina de litio y de suero.

### Sensibilidad funcional (límite de cuantificación [LoQ]) (CLSI EP17-A2 y CLSI EP05-A3)

El LoQ para determinaciones de TNI se define como la sensibilidad funcional, la dosis de cTnI con un CV del 20% y la mayor concentración determinada a partir de la combinación individual de lote de reactivo e instrumento.

- Tres lotes de reactivos (1, 2, 3). Sistemas ADVIA Centaur XP y XPT

• Tipos de muestras: seis grupos de plasma con heparina de litio y bajo cTnI, siete grupos de suero con bajo cTnI, cuatro grupos de suero de control.

• Por cada lote de reactivo, se graficó la precisión dentro del laboratorio en 20 días por cada muestra, expresado como %CV, contra la concentración media de cada muestra. Los datos se ajustaron con una función de potencia para obtener un perfil de precisión.

### Intervalo de referencia o Rango de referencia (percentil 99 de la población normal saludable) (CLSI EP28-A3c)

- Sistemas ADVIA Centaur XP and XPT, realizados internamente en Siemens Healthineers; dos tipos de tubos: heparina de litio y suero.
- Aproximadamente 2000 personas aparentemente saludables inscriptos de manera prospectiva, consentimiento informado, donantes de sangre o pacientes de atención primaria, objetivo de retención de género 1:1, no paramétrico.

### Desempeño clínico

- Se recolectaron muestras de plasma con heparina de litio y de suero (estado de base y cuatro otros puntos temporales) prospectivamente de personas que se presentaban en la guardia con signos y síntomas que sugerían síndrome coronario agudo, bajo consentimiento informado.
- Veintinueve lugares de recolección de los EE.UU. enviaron muestras congeladas a un laboratorio central, donde se las clasificó y transportó por lotes a tres centros de determinaciones clínicas calificadas, uno de los cuales era un laboratorio interno de Siemens Healthineers; un lote de reactivo de TNIH.
- La exactitud diagnóstica se definió como concordancia médica entre la concentración de corte del percentil 99 previamente establecida mediante la población de personas aparentemente saludables y la presencia o ausencia de un diagnóstico de IAM adjudicado en cada uno de los puntos temporales. Análisis estadísticos: SAS System for Windows (ver. 9.3).

## Resultados

Comparación de métodos de la determinación de TNIH en los sistemas ADVIA Centaur XP y XPT

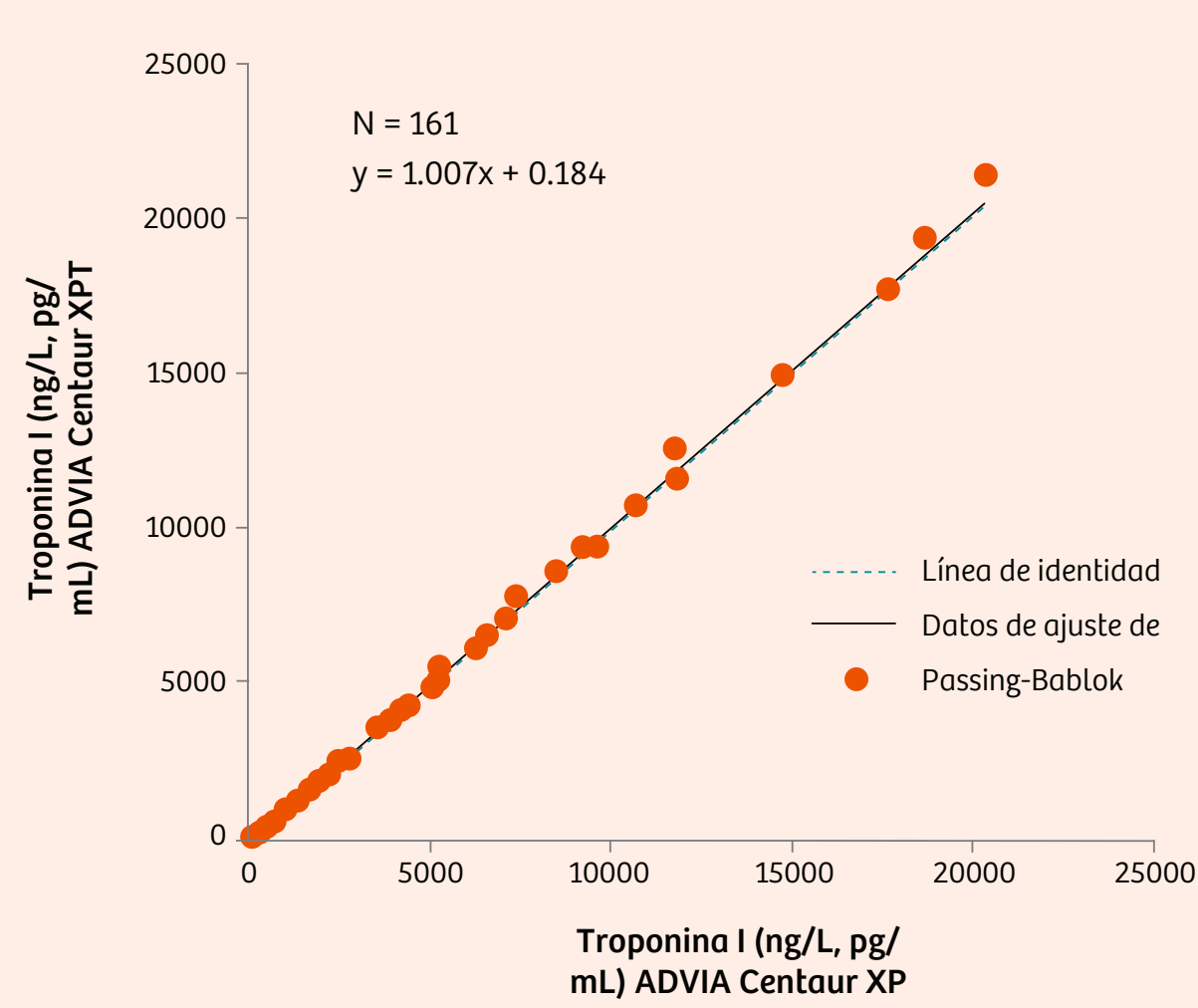


Figura 1. El análisis de regresión de Passing-Bablok de las muestras de plasma con heparina de litio para el lote de reactivo 2 demuestra un desempeño aceptable.

siemens.com/healthineers

**Repetibilidad (dentro de la corrida) y precisión total (dentro del laboratorio)**  
El desempeño en reproducibilidad de la determinación de TNIH para los sistemas ADVIA Centaur XP y XPT resultó aceptable. Los resultados que se presentan son para los tres lotes de reactivos en los dos sistemas.

	ADVIA Centaur XP System				ADVIA Centaur XPT System					
	Repetibilidad (dentro de la corrida)		Dentro del laboratorio (precisión total)		Repetibilidad (dentro de la corrida)		Dentro del laboratorio (precisión total)			
	Mean cTnI (ng/L, pg/mL)	SD (ng/L, pg/mL)	%CV	SD (ng/L, pg/mL)	%CV	SD (ng/L, pg/mL)	%CV	SD (ng/L, pg/mL)	%CV	
Lote 1										
Suero agrupado 1	8.58	0.37	4.4	0.46	5.3	8.65	0.37	4.3	0.48	5.6
Suero bajo	21.91	0.63	2.9	0.98	4.5	22.40	0.63	2.8	1.00	4.5
Plasma ag. bajo, Hep. de Li	29.65	0.87	2.9	1.04	3.5	29.72	0.65	2.2	1.23	4.1
Suero agrupado 2	37.47	0.98	2.6	1.17	3.1	37.44	0.9	2.4	1.29	3.4
Suero agrupado 3	144.65	3.22	2.2	4.83	3.3	142.90	2.52	1.8	4.59	3.2
Suero agrupado 4	1630.20	21.60	1.3	38.35	2.4	1601.09	23.02	1.4	43.65	2.6
Plasma ag. alto, Hep. de Li	16773.99	248.97	1.5	444.25	2.6	17038.15	346.10	2.1	475.99	2.8
Suero, alto	21864.22	306.92	1.4	485.56	2.2	22372.40	298.05	1.3	480.57	2.1
Lote 2										
Suero agrupado 1	9.69	0.56	5.8	0.70	7.3	9.36	0.43	4.6	0.58	6.2
Suero bajo	21.55	0.62	2.9	1.13	5.2	21.64	0.53	2.5	1.27	5.9
Plasma ag. bajo, Hep. de Li	30.90	0.65	2.1	1.18	3.8	30.63	0.77	2.5	1.37	4.5
Suero agrupado 2	42.23	1.11	2.7	1.97	4.9	39.87	0.97	2.4	1.76	4.4
Suero agrupado 3	150.94	2.74	1.8	6.54	4.3	149.69	2.92	2.0	5.70	3.8
Suero agrupado 4	1658.51	31.85	1.9	56.96	3.4	1650.09	27.77	1.7	56.18	3.4
Plasma ag. alto, Hep. de Li	17687.69	239.65	1.4	595.23	3.4	18124.90	307.58	1.7	610.12	3.4
Suero, alto	23491.27	333.07	1.4	800.36	3.4	24199.74	278.11	1.1	769.48	3.3
Lote 3										
Suero agrupado 1	8.19	0.50	6.1	0.71	8.7	8.30	0.47	5.1	0.58	6.2
Suero bajo	20.81	0.59	2.9	1.14	5.5	22.35	0.78	3.5	0.98	4.4
Plasma ag. bajo, Hep. de Li	28.43	0.77	2.7	1.23	4.3	30.05	0.76	2.5	1.32	4.4
Suero agrupado 2	36.15	1.03	2.8	1.34	3.7	37.93	0.87	2.3	1.45	3.8
Suero agrupado 3	138.12	3.17	2.3	4.74	3.4	142.27	2.27	1.6	4.35	3.1
Suero agrupado 4	1527.21	25.33	1.6	40.52	2.6	1575.25	33.48	2.0	43.20	2.7
Plasma ag. alto, Hep. de Li	16153.81	284.76	1.8	363.88	2.3	16953.53	255.44	1.5	447.73	2.6
Suero, alto	21558.68	319.01	1.5	572.91	2.7	22889.37	319.04	1.4	549.17	2.4

### Límite de blanco (LoB) y límite de detección (LoD)

El LoB se determinó en 0,36 ng/L (pg/mL) y el LoD en 1,60 ng/L (pg/mL), los valores más altos al comparar resultados entre lotes y los sistemas ADVIA Centaur XP y XPT

Lote de reactivo	No. de sistemas	No. muestras (LoB; LoQ)	ADVIA Centaur XP System		ADVIA Centaur XPT System	
			LoB (ng/L, pg/mL)	LoD (ng/L, pg/mL)	LoB (ng/L, pg/mL)	LoD (ng/L, pg/mL)
1	2	480160	0.00	1.26	0.00	1.27
2	2	480160	0.01	1.33	0.00	1.21
3	2	480160	0.00	0.61	0.36	1.60

### Sensibilidad funcional (límite de cuantificación [LoQ])

El estimado de la sensibilidad funcional (LoQ) se derivó como la mayor concentración de cTnI de la combinación individual de lote de reactivo e instrumento, con un CV  $\leq$ 20% dentro del laboratorio. La determinación de TNIH ADVIA Centaur tiene un LoQ de 2,50 ng/L (pg/mL). Los datos agrupados de los tres lotes y cuatro sistemas (ADVIA Centaur XP y XPT) demostraron un CV del 20% a 1,94 ng/L (pg/mL) y un CV del 10% a 4,46 ng/L (pg/mL). Por debajo de la tabla se presenta una curva de precisión compuesta (Figura 2).

Lote	%CV	ADVIA Centaur XP System			ADVIA Centaur XPT System		
		Sistema 1	Sistema 2	Sistemas 1 + 2	Sistema 1	Sistema 2	Sistemas 1 + 2
1	20	1.90	1.72	1.84	1.47	2.47	1.89
	10	3.79	4.22	3.93	3.28	5.85	4.50
	20	1.95	1.77	1.85	1.53	2.08	1.79
2	10	4.06	4.08	4.13	3.34	4.95	4.34
	20	2.20	1.96	2.05	2.28	2.26	2.28
	10	5.40	4.45	4.82	5.27	5.48	5.35

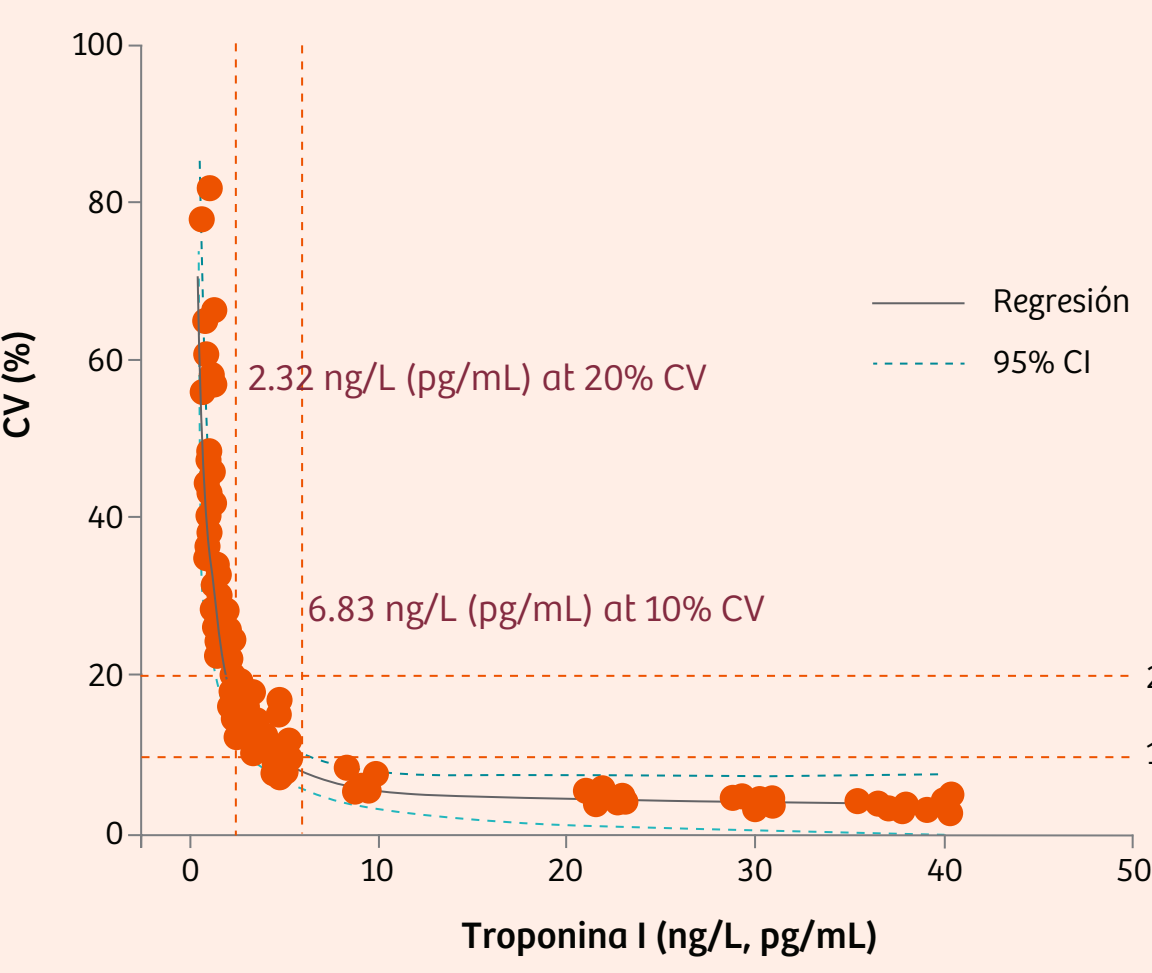


Figura 2. Curva de precisión compuesta de las determinaciones de TNIH ADVIA Centaur XP y XPT. Dos sistemas XP, dos sistemas XPT, tres lotes de reactivos de TNIH, 20 días, nueve muestras, n = 8640

### Intervalo de referencia o Rango de referencia (percentil 99 de la población normal saludable)

La siguiente tabla indica los valores del percentil 99 determinados para heparina de litio y suero (mujeres, hombres y combinados). El percentil 99 se determinó en 47,34 ng/L (pg/mL)

Sistema	Grupo	Hep. de Li		Suero	
		n	Percentil 99 (ng/L o pg/mL)	n	Percentil 99 (ng/L o pg/mL)
ADVIA Centaur XP	Agrupados	2010	47.34	1990	46.47
	Masculino	998	57.27	984	58.05
	Femenino	1012	36.99	1006	39.59
	Agrupados	2012	47.38	2006	47.64
ADVIA Centaur XPT	Masculino	999	61.61	994	64.42
	Femenino	1013	39.31	1012	40.84

El estudio del intervalo de referencia se realizó con un lote de reactivo. El LoD para este lote se determinó en 1,60 ng/L (pg/mL). De los 2010 personas aparentemente sanas, el 65% tenía valores superiores al LoD (1,60 ng/L, pg/mL).

### Desempeño clínico

A continuación se presenta información demográfica para toda la población que se presenta en la guardia incluida en el análisis.

n = 2416	Promedio de edad (años)		Rango etario (años)	
	n	%	n	%
Sexo	56.91	23.93		
Femenino	1049	43.42		
Masculino	1367	56.58		
Raza	n	%		
Aborígen americano	17	0.7		
Asiática	22	0.91		
Afro-americana	960	39.74		
Hawaina	3	0.12		
Multirracial	20	0.83		
Otra	41	1.7		
Blanco	1353	56		

Se evaluó el estado clínico de las personas según adjudicación, en manos de paneles de cardiólogos y emergentólogos, y en base al Documento de consenso de expertos Tercera definición universal del infarto de miocardio.<sup>3</sup> Con fines de adjudicación y del establecimiento de una regla de oro para el diagnóstico del IAM, se utilizaron los resultados de TNI del hospital local. Los adjudicadores estaban ciegos a todos los resultados de las determinaciones de troponina de las investigaciones de Siemens y a los diagnósticos definitivos del hospital local. Los datos presentados para el sistema ADVIA Centaur XPT son representativos de los del sistema ADVIA Centaur XP.

Se extrajo sangre de las personas en cinco oportunidades, y cada extracción incluyó un tubo de recolección de suero y uno con heparina de litio. Se realizaron determinaciones en todas las muestras recolectadas, comparando los resultados con el corte del percentil 99 para evaluar si la interpretación del resultado de la determinación individual era positiva o negativa. Luego se compararon los interpretaciones de las determinaciones con el diagnóstico de cada persona o fin de evaluar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). Finalmente se agruparon los datos en base a los ventanas temporales de las tomas de muestras hemáticas. Este agrupamiento se llevó a cabo mediante diferentes definiciones de ventana temporal, según se indica en las tablas siguientes. Concordancia clínica de la determinación de ADVIA Centaur XPT TNIH para mujeres, hombres y subgrupos de datos de géneros agrupados en la primera, segunda y tercera horas posteriores al estado de base establecido en la presentación en guardia.

Sexo	Percentil 99 (ng/L o pg/mL)	Matriz	Punto temporal (h)	Sensibilidad			Especificidad			VPP			VPN		
				n	%	95% de IC	n	%	95% de IC	n	%	95% de IC	n	%	95% de IC
Femenino	36.99	Hep. de Li	Baseline	103	87.4	79.6-92.5	895	91.5	89.5-93.2	366	54.2	46.6-61.6	832	98.4	97.3-99.1
			1 (0:15-1)	93	90.3	82.6-94.8	818	91.7	89.6-93.4	352	55.3	47.3-62.9	759	98.8	97.8-99.4
			2 (1:15-2)	43	97.7	87.9-99.6	429	92.5	89.7-94.7	74	56.8	45.4-67.4	398	99.7	98.6-100.0
			3 (2:15-3)	42	95.2	84.2-98.7	319	87.5	83.4-90.7	80	50.0	39.3-60.7			