



ES

dsDNA (Crithidia I.)

REF FA1001

IVD

Rx Only



USO PREVISTO

El kit dsDNA (Crithidia I.) es un ensayo de inmunofluorescencia indirecta que utiliza Crithidia luciliae para la determinación cualitativa y semicuantitativa de anticuerpos IgG de ADN bicatenario (dsDNA) contra ADN en suero humano mediante microscopía de fluorescencia manual o con el microscopio automático dFine®. La presencia de anticuerpos dsDNA junto con otros hallazgos serológicos y clínicos se puede utilizar para ayudar en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

El dsDNA se encuentra con frecuencia en sueros de pacientes con LES espontáneo activo y LES inducido por fármacos (1-9). La presencia de anticuerpos dsADN indica un LES activo y se correlaciona estrechamente con la aparición de nefritis lúpica (5, 10-13). La especificidad de los anticuerpos dsADN para el LES es mucho mayor que la de los anticuerpos antinucleares (5, 12). Por lo tanto, la detección de anticuerpos dsADN proporciona información diagnóstica y pronóstica muy valiosa para el diagnóstico diferencial del LES (5, 10-13). Los anticuerpos ADN se descubrieron en sueros de pacientes con LES hace varias décadas (1-4). Desde entonces, se han estudiado mediante diversas técnicas, como la difusión en gel (1, 14-15), la fijación del complemento (2, 14 y 16), la aglutinación (17, 18), las pruebas de manchas de ADN (13, 19), la radioinmuno-electroforesis (20), la contrainmuno-electroforesis (21, 22), la precipitación con sulfato de amonio (10, 23 y 24) y el ELISA (38). Se han realizado esfuerzos considerables para determinar la especificidad de los anticuerpos contra el ADN. Ahora está claro que se han encontrado anticuerpos que reaccionan con el ADN bicatenario o monocatenario desnaturalizado (sADN) o con ambos (8, 12, 14 y 20). Se cree que los anticuerpos contra el dsADN se correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad (2, 5, 10, 25, 39, 40). Además, se han aislado anticuerpos contra el dsADN de los riñones de pacientes con LES y un informe demostró la presencia de complejos ADN-anti-dsADN en sueros de pacientes con LES activo (26). Sin embargo, estos anticuerpos se han encontrado en pacientes con y sin nefritis lúpica activa (27, 28).

El ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA) para dsDNA (Crithidia I.) se basa en el uso del sustrato de cinetoplasto de Crithidia I., descrito por primera vez por Aarden et al. (29). Este método es una prueba de laboratorio útil para detectar anticuerpos contra dsDNA en pacientes con lupus eritematoso sistémico (30 - 33).

PRINCIPIOS DEL ENSAYO

El kit dsDNA (Crithidia I.) es un ensayo indirecto de anticuerpos fluorescentes (IFA) para la determinación cualitativa y semicuantitativa de anticuerpos IgG anti-dsDNA en sueros humanos. La reacción se lleva a cabo en dos pasos:

1. Primer paso: si hay anticuerpos de ADN, en este paso se produce una reacción entre los anticuerpos de ADN y el cinetoplasto del sustrato Crithidia luciliae.
2. Paso dos: se agrega un conjugado de IgG anti-humana de cabra marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) al sustrato. Si el suero del paciente contiene anticuerpos IgG anti-dsDNA, se observará una reacción antígeno-anticuerpo fluorescente verde manzana positiva cuando se examinen las láminas con el microscopio de fluorescencia. Una reacción positiva se reconoce como una intensa reacción de tinción en los pequeños cinetoplastos del organismo Crithidia I.

REACTIVOS

Materiales proporcionados:

Cada sistema de pruebas contiene los siguientes componentes en cantidades suficientes para realizar el número de pruebas indicado en la etiqueta del envase. NOTA: el conjugado y los controles contienen una combinación de proclín (0,05 % v/v) y azida sódica (<0,1 % p/v) como conservantes.

S L D	1	Crithidia I. Láminas de sustrato: Diez láminas de 10 pocillos con papel secante.
CONJ	2	Conjugado: IgG antihumana de cabra marcada con FITC. Contiene tampón de fosfato con BSA y tinción de contraste. Dos frascos de 3,5 ml con tapa ámbar. Listo para usar.

CTRL +	3	Control positivo (suero humano): producirá una tinción verde manzana del cinetoplasto en los organismos Crithidia I. Un vial de 0,5 ml con tapón rojo . Listo para usar.
CTRL -	4	Control negativo (suero humano): no produce tinción detectable de dsADN. Un vial de 0,5 ml con tapa verde . Listo para usar.
BUF PBS	5	Solución salina tamponada con fosfato (PBS): pH 7,2 ± 0,2. Vaciar el contenido de cada paquete de tampón en un litro de agua destilada o desionizada. Mezclar hasta que se disuelvan por completo todas las sales. Dos paquetes son suficientes para preparar 2 litros.
MNTMED	6	Medio de montaje (taponado con glicerol): un vial con gotero de 3,0 ml, con tapa blanca.
COVGLS	7	Cubreobjetos. Paquete de doce, 24 x 60 mm, grosor n.º 1.

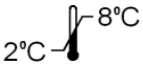
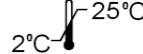
NOTAS:

Los siguientes componentes no dependen del número de lote del kit y pueden utilizarse indistintamente con los productos Sebia IFA, siempre que los números de producto sean idénticos: medio de montaje (n.º de producto: FA0009S), control negativo (FA2005-IUNC), cubreobjetos (n.º de producto: S8007) y PBS (n.º de producto: 0008S).

MATERIALES REQUERIDOS PERO NO PROPORCIONADOS

1. Microscopio automatizado dIFine® o un microscopio de fluorescencia debidamente equipado.
2. Pipeteador(es) capaz(es) de pipetear volúmenes entre 10 y 200 µL.
3. Puntas de pipeta desechables.
4. Pequeños tubos de ensayo, placa de dilución o similar para preparar diluciones de muestras.
5. Lavador de láminas o un recipiente grande para tinción con una placa agitadora magnética para lavar las láminas entre los pasos de incubación.
6. Agua destilada o desionizada.
7. Cilindro graduado de 1 litro
8. Temporizador de laboratorio para monitorear los pasos de incubación.
9. Recipiente para desechos, guantes desechables y desinfectante (es decir: 10% de lejía doméstica – 0,5% de hipoclorito de sodio).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

	Kit sin abrir.
	Medios de montaje, conjugado, portaobjetos, controles positivos y negativos.
	PBS rehidratado (estable durante 30 días).
	Paquetes de solución salina tamponada con fosfato (PBS).

PRECAUCIONES

1. Para uso de diagnóstico *In Vitro*.
2. Siga las precauciones normales que se toman al manipular reactivos de laboratorio. En caso de contacto con los ojos, enjuague inmediatamente con abundante agua y busque atención médica. Use ropa protectora adecuada, guantes y protección para los ojos y la cara. No respire los vapores. Elimine los desechos observando todas las leyes locales, estatales y federales.
3. Los pocillos del portaobjetos no contienen organismos viables. Sin embargo, considere el portaobjetos como un **material potencialmente biopeligroso** y manipúlelo en consecuencia.
4. Los controles son **materiales potencialmente biopeligrosos**. Los materiales de origen de los cuales se derivaron estos productos dieron negativo para el antígeno VIH-1, HBsAg y para anticuerpos contra el VHC y el VIH mediante métodos de prueba aprobados. Sin embargo, dado que ningún método de prueba puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de agentes infecciosos, estos productos deben manipularse en el Nivel de bioseguridad 2, como se recomienda para cualquier muestra de sangre o suero humano potencialmente infeccioso en el manual de los Centros para el Control de Enfermedades/Institutos Nacionales de Salud "Bioseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos": edición actual; y la Norma de OSHA para patógenos transmitidos por la sangre (20).
5. Es esencial respetar el tiempo y la temperatura de incubación especificados para obtener resultados precisos. **Se debe permitir que todos los reactivos alcancen la temperatura ambiente (20 – 25°C) antes de iniciar el ensayo.** Devuelva inmediatamente los reactivos no utilizados a sus envases originales y siga los requisitos de almacenamiento.

6. Un lavado inadecuado puede provocar resultados falsos positivos o falsos negativos. Asegúrese de minimizar la cantidad de PBS residual, mediante un secado con papel absorbente, antes de agregar el conjugado. No permita que los pocillos se sequen entre incubaciones.
7. El conjugado y los controles contienen azida sódica en una concentración de $<0,1\%$ (p/v). Se ha informado que la azida sódica forma azidas de plomo o cobre en las tuberías del laboratorio, lo que puede provocar explosiones al martillar. Para evitarlo, enjuague bien el fregadero con agua después de desechar la solución que contiene azida sódica. Este conservante puede ser tóxico si se ingiere.
8. La dilución o adulteración de estos reactivos puede generar resultados erróneos.
9. Nunca pipetee con la boca. Evite el contacto de los reactivos y las muestras de pacientes con la piel y las membranas mucosas.
10. Evite la contaminación microbiana de los reactivos. Pueden producirse resultados incorrectos
11. La contaminación cruzada de reactivos o muestras puede provocar resultados erróneos.
12. El material de vidrio reutilizable debe lavarse y enjuagarse completamente para eliminar todos los detergentes.
13. Evite las salpicaduras o la generación de aerosoles.
14. No exponga los reactivos a una luz intensa durante el almacenamiento o la incubación.
15. Si deja que el paquete de portaobjetos alcance la temperatura ambiente antes de abrir el sobre protector, protegerá los pocillos y el papel secante de la condensación.
16. Recoja la solución de lavado en un recipiente para desechos. Trate la solución de desechos con desinfectante (es decir: 10 % de lejía doméstica - 0,5 % de hipoclorito de sodio). Evite la exposición de los reactivos a los vapores de la lejía.
17. No exponga ninguno de los reactivos a soluciones que contengan lejía ni a olores fuertes de soluciones que contengan lejía. Las cantidades mínimas de lejía (hipoclorito de sodio) pueden destruir la actividad biológica de muchos de los reactivos de este sistema de prueba.
18. No aplique presión al sobre de portaobjetos. Esto puede dañar el sustrato.
19. Los componentes de este kit están adaptados para una sensibilidad y reproducibilidad óptimas. No deben intercambiarse reactivos de otros fabricantes. Siga cuidadosamente el prospecto.
20. Los componentes abiertos o sin abrir son estables hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta, siempre que se respeten estrictamente las condiciones de almacenamiento recomendadas. No utilizar después de la fecha de vencimiento. No congelar.
21. La tinción de contraste azul de Evans es un carcinógeno potencial. Si se produce contacto con la piel, enjuagar con agua. Desechar de acuerdo con las normas locales.
22. No permitir que los portaobjetos se sequen durante el procedimiento. Según las condiciones del laboratorio, puede ser necesario colocar los portaobjetos en una cámara húmeda durante las incubaciones.

RECOGIDA DE MUESTRAS

1. Realice la recolección de muestras de acuerdo con el documento M29 del CLSI: Protección de los trabajadores de laboratorio contra enfermedades infecciosas adquiridas ocupacionalmente. No se conoce ningún método de prueba que pueda ofrecer una garantía completa de que las muestras de sangre humana no transmitirán infecciones. Por lo tanto, todos los derivados de la sangre deben considerarse potencialmente infecciosos.
2. Solo se deben utilizar sueros recién extraídos y debidamente refrigerados mediante procedimientos de venopunción aséptica aprobados en este ensayo (34, 35). No deben añadirse anticoagulantes ni conservantes. Evite usar sueros hemolizados, lipémicos o contaminados bacteriamente.
3. La muestra debe almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas. Si la prueba no se realiza en ese plazo, los sueros se pueden almacenar entre 2 y 8 °C durante un máximo de 48 horas. Si se prevé un retraso en la prueba, los sueros deben almacenarse a -20 °C o menos. Evite los ciclos de congelación y descongelación múltiples, ya que pueden causar la pérdida de la actividad de los anticuerpos y dar resultados erróneos. Es responsabilidad de cada laboratorio individual utilizar todas las referencias disponibles y/o sus propios estudios para determinar los criterios de estabilidad para su laboratorio (37).

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

1. Retire los portaobjetos y otros componentes del kit de almacenamiento refrigerado y deje que se calienten a temperatura ambiente (entre 20 y 25 °C). Abra el sobre protector y extraiga los portaobjetos. No ejerza presión sobre las caras planas del sobre protector.
2. Identifique cada pocillo con los sueros y controles del paciente adecuados. **NOTA: Los controles están destinados a utilizarse sin diluir.** Prepare una dilución 1:10 (por ejemplo: 10 µL de suero + 90 µL de tampón PBS) del suero de cada paciente.

Opciones semicuantitativas:

- a. Los usuarios pueden valorar el control positivo hasta el punto final para que sirva como control semicuantitativo (1+ mínimamente reactivo). En tales casos, el control debe diluirse dos veces en PBS. Se establece una dilución de punto final y se imprime en el vial de control positivo (con una dilución). Debe tenerse en cuenta que, debido a las variaciones dentro del laboratorio (equipo, etc.), cada laboratorio debe establecer su propio título de punto final esperado para cada lote de control positivo.
- b. Cuando se tomen muestras de pacientes, las diluciones iniciales 1:10 deben prepararse en PBS y todas las diluciones posteriores deben prepararse también en este medio.
3. Con un dispensador adecuado, hay que dispensar 20 µL de cada control y de cada suero diluido de paciente en los pocillos apropiados.
4. Incubar los portaobjetos a temperatura ambiente (20–25 °C) durante 35 ± 5 minutos.
5. Enjuague suavemente los portaobjetos con PBS. Si los lava manualmente, no dirija el chorro de PBS hacia los pocillos de prueba.

6. Lave los portaobjetos durante dos intervalos de 5 minutos, cambiando el PBS entre lavados.
7. Retire los portaobjetos de uno en uno. Invierta el portaobjetos y coloque los pocillos en los orificios de los papeles secantes suministrados. Seque el portaobjetos limpiando el reverso con una toallita absorbente. PRECAUCIÓN: Coloque el papel secante y el portaobjetos sobre una superficie dura y plana. El secado sobre papel absorbente puede dañar la matriz del portaobjetos. No deje que los portaobjetos se sequen durante el procedimiento de ensayo.
8. Añadir 20–40 µl de conjugado a cada pocillo.
9. Repita los pasos del 4 al 7.
10. Aplique de 3 a 5 gotas de medio de montaje entre los pocillos y coloque el cubreobjetos. Alternativamente, puede aplicar una pequeña cantidad de medio de montaje a cada pocillo y colocar el cubreobjetos. 11. Examine los portaobjetos inmediatamente con un microscopio de fluorescencia adecuado.

NOTA: si se prevé un retraso en el examen de los portaobjetos, selle el cubreobjetos con esmalte de uñas transparente y guárdelo en el frigorífico. Se recomienda examinar los portaobjetos el mismo día de la prueba.

CONTROL DE CALIDAD

1. Cada vez que se realice el ensayo, debe incluirse un control positivo y un control negativo.
2. Se recomienda leer los controles positivo y negativo antes de evaluar los resultados de las pruebas. Esto ayudará a establecer las referencias necesarias para interpretar la muestra de ensayo. Si los controles no aparecen como se describe a continuación, los resultados no serán válidos.
 - a. Resultado negativo: ausencia de tinción fluorescente del cinetoplasto. La tinción del núcleo únicamente y/o la tinción del cuerpo basal se deben interpretar como una prueba negativa.
 - b. Resultado positivo: tinción fluorescente verde manzana del cinetoplasto. La tinción del cuerpo basal **junto con** la del cinetoplasto se considera un resultado positivo.
3. Se pueden probar controles adicionales de acuerdo con las pautas o requisitos de las regulaciones locales, estatales y/o federales o de las organizaciones de acreditación.

NOTAS:

- a. **La intensidad de la fluorescencia observada puede variar dependiendo del microscopio y del sistema de filtros utilizado.**
- b. **El cinetoplasto se localiza generalmente más cerca del cuerpo basal que el núcleo; sin embargo, debido a la naturaleza fluida del endoplasma, la ubicación del cinetoplasto puede variar de una célula a otra (36).**
- c. **Lea solo organismos únicos y bien definidos en cada campo. No todos los organismos serán óptimos; la morfología puede variar de un organismo a otro debido a la fijación, sus etapas de crecimiento y/o su orientación en el portaobjetos mientras se secaban (36).**

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

1. Se consideran negativos los títulos inferiores a 1:10.
2. Prueba positiva: tinción verde manzana observada en el pequeño cinetoplasto del organismo sustrato Crithidia I., en una dilución de 1:10 basada en una escala de 1+ a 4+. Se considera que 1+ es una reacción débil y 4+, una reacción fuerte.
3. Para obtener resultados semicuantitativos, todos los sueros positivos a 1:10 deben valorarse hasta la dilución final. Esto se consigue realizando una dilución en serie 1:10, 1:20, 1:40, etc., de todas las muestras positivas del paciente. El punto final es la dilución que produce una reacción positiva.
4. La tinción simultánea del pequeño cinetoplasto y del núcleo adyacente más grande de Crithidia I. debe interpretarse como una prueba positiva.
5. La tinción polar en la base de los flagelos no es significativa.
6. La tinción del núcleo no debe interpretarse como una prueba positiva por sí sola.

LIMITACIONES DEL ENSAYO

1. El kit dsDNA (Crithidia I.) es una ayuda para el diagnóstico. Por lo tanto, es imperativo que los resultados de los anticuerpos dsADN sean interpretados a la luz del estado clínico del paciente por una autoridad médica.
2. Los pacientes con LES sometidos a terapia con esteroides pueden tener resultados negativos en las pruebas (5, 8 y 9).
3. Algunos fármacos, en particular la hidralazina, pueden inducir la producción de anticuerpos de ADN de cadena sencilla (5, 6 y 8).

RESULTADOS ESPERADOS

Los valores esperados en una población normal son negativos a una dilución inicial de 1:10. Sin embargo, ciertos fármacos pueden inducir una prueba de anticuerpos dsADN positiva (5, 6).

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

NOTA: para establecer las características de rendimiento del dsADN (Crithidia I.), los portaobjetos se interpretaron utilizando tres métodos diferentes, como se indica a continuación:

Método de interpretación:
Método A. El método A era una interpretación completamente manual. Para ello, se utilizó un microscopio de fluorescencia tradicional equipado con lentes oculares y objetivas. Para determinar el resultado cualitativo, se contó con la ayuda de técnicos de laboratorio cualificados.
Método B. El método B se llevó a cabo escaneando los portaobjetos con dIFine® y, posteriormente, un técnico de laboratorio cualificado interpretó los resultados cualitativos a partir de la imagen digital que aparecía en el monitor del ordenador.
Método C. El Método C es el resultado sugerido predicho por dIFine®; el Método C predice el resultado cualitativo. Si el Método C es «UNC» (incierto), el nivel de fluorescencia medido por dIFine está en el límite entre positivo y negativo, u otras características dentro del pocillo del portaobjetos que impidieron una sugerencia definitiva. El método C debe ser «validado» o aceptado por el técnico de laboratorio o modificado o invalidado por completo. A efectos de este estudio y de los datos que se presentan a continuación, el método C se registra «TAL CUAL», sin ninguna modificación por parte del técnico o técnicos de laboratorio. Por lo tanto, se presenta únicamente con fines informativos.

1. Estudios de rendimiento analítico:

a. Linealidad:

Se identificaron dos muestras de suero poco positivas (entre 1:10 y 1:20 en el punto final), dos muestras de suero medianamente positivas (entre 1:40 y 1:80 en el punto final) y dos muestras de suero fuertemente positivas (superiores a 1:320 en el punto final). Las seis muestras se analizaron en una dilución de cribado de 1:10, así como en diluciones seriadas que iban de 1:20 a 1:5120, y posteriormente se interpretaron mediante los tres métodos mencionados anteriormente. Este estudio se realizó de forma interna en el fabricante. A continuación se muestran los criterios de valoración para cada muestra y cada método:

Muestra	Método A	Método B	Método C
Bajo Positivo-1	1:10	1:20	1:20
Bajo Positivo-2	1:20	1:40	1:40*
Medio Positivo-1	1:40	1:80	1:80
Medio Positivo-2	1:40	1:80	1:80
Alto Positivo-1	1:640	1:640	1:640
Alto Positivo-2	1:640	1:640	1:640

* 1 resultado UNC en la dilución 1:80 para la muestra positiva baja-2 contabilizada como negativa

Muestra	Método A	Método B	Método C
Bajo Positivo-1	1:10	1:20	1:20
Bajo Positivo-2	1:20	1:40	1:80**
Medio Positivo-1	1:40	1:80	1:80
Medio Positivo-2	1:40	1:80	1:80
Alto positivo-1	1:640	1:640	1:640
Alto Positivo-2	1:640	1:640	1:640

** 1 resultado UNC en la dilución 1:80 para la muestra positiva baja-2 contabilizada como positiva

Para los métodos A y B, se registró la intensidad de fluorescencia en cada dilución utilizando una escala en la que 4 es muy intenso y 0 indica que no hay fluorescencia. Las diluciones de muestra y las intensidades de fluorescencia asociadas se resumen en las tablas que aparecen a continuación:

ID muestra	Descripción	Intensidad de fluorescencia (4+ a 0); Método A									
		1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1 5120
1	Bajo positivo	1	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT
2	Bajo positivo	2	1	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT
3	Medio positivo	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
4	Medio positivo	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
5	Alto positivo	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0
6	Alto positivo	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0

NT; No probado

ID muestra	Descripción	Intensidad de fluorescencia (4+ a 0); Método B									
		1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5120
1	Bajo positivo	1	1	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT
2	Bajo positivo	2	1	1	0	0	NT	NT	NT	NT	NT
3	Medio positivo	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
4	Medio positivo	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
5	Alto positivo	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0
6	Alto positivo	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0
NT; No probado											

b. Reproducibilidad entre lotes:

Se identificaron nueve muestras de suero negativas, dos muestras de suero poco positivas (entre 1:10 y 1:20 en el punto final), dos muestras de suero medianamente positivas (entre 1:40 y 1:80 en el punto final) y dos muestras de suero fuertemente positivas (superiores o iguales a 1:320 en el punto final). Este grupo de 15 muestras se analizó en una dilución de cribado de 1:10. Para las 6 muestras positivas, también se analizaron e interpretaron diluciones seriadas adicionales que iban de 1:20 a 1:5120, mediante los tres métodos mencionados anteriormente, con el fin de determinar un título en el punto final.

Resultados:

i. Concordancia cualitativa: Hubo una concordancia del 100% en los resultados cualitativos en la dilución de cribado de las 15 muestras de los 3 lotes de kits, para los métodos de interpretación A y B. Para el lote 3, se obtuvo un resultado incierto mediante el método de interpretación C en una dilución de cribado 1:10 para una de las muestras poco positivas.

ii. Concordancia del título en el punto final: Las 6 muestras positivas dieron lugar a los mismos títulos en el punto final $\pm$ una dilución, independientemente del lote del kit de reactivos o de la interpretación del método.

c. Estudio del rango de referencia:

Se obtuvieron ciento ochenta muestras aleatorias de suero de donantes sanos del noreste de Estados Unidos. Las muestras se analizaron en una dilución de cribado de 1:10 y se interpretaron mediante los tres métodos. A continuación se resumen los resultados de la prueba de cribado:

Método de interpretación	Número de positivos	% Positivos	Número de negativos	% Negativos	Número de inciertos	% Inciertos
A	2	1,11%	178	98,89%	N/A	N/A
B	2	1,11%	178	98,89%	N/A	N/A
C	1	0,56%	176	97,78%	3	1,67%

d. Estudio de repetibilidad de veinte días:

Se identificaron dos muestras de suero negativas, dos muestras de suero poco positivas (entre 1:10 y 1:20 en el punto final), dos muestras de suero medianamente positivas (entre 1:40 y 1:80 en el punto final) y dos muestras de suero fuertemente positivas (superiores o iguales a 1:320 en el punto final). Estas ocho muestras se analizaron en una dilución de cribado de 1:10 por triplicado, en veinte días diferentes. Los resultados cualitativos fueron interpretados por dos técnicos para los Métodos A y B, y por un único instrumento dIFine para el Método C. Antes de cada día de prueba, las identidades de las muestras se ocultaron y aleatorizaron de forma independiente.

Los valores de concordancia cualitativa intramétodo de los resultados de la evaluación de la repetibilidad se muestran en las tablas siguientes y se resumen a continuación. Hubo un 100% de concordancia intramétodo en los resultados cualitativos para las ocho muestras cuando se interpretaron mediante los métodos A y B para ambos técnicos. Para el método C, la muestra medianamente positiva-1, la muestra altamente positiva-2 y las dos muestras negativas arrojaron una concordancia intramétodo de resultados cualitativos del 100%. La muestra poco positiva-1, la muestra poco positiva-2, la muestra medianamente positiva-2 y la muestra muy positiva-1 arrojaron valores de concordancia intramétodo de resultados cualitativos de 96,7%, 98,3%, 98,3% y 95,0%, respectivamente. Para las muestras que arrojaron menos del 100% de concordancia intramétodo, todos los resultados se etiquetaron como «UNC» (incierto) para las interpretaciones del Método C.

Concordancia intramétodo de los resultados cualitativos (Técnico 1)

Muestra	Concordancia Método A (CI 95%)	Concordancia Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Bajo positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Medio positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Medio positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Alto positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Alto positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)

Concordancia intramétodo de los resultados cualitativos (Técnico 2)

Muestra	Concordancia Método A (CI 95%)	Concordancia Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Bajo positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Medio positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Medio positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Alto positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Alto positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)

Concordancia intramétodo de los resultados cualitativos (n = 2 técnicos combinados)

Muestra	Título en el punto final	Concordancia Método A (CI 95%)	Concordancia Método B (CI 95%)
Negativo-1	N/A	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Negativo-2	N/A	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Bajo positivo-1	1:10 - 1:20	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Bajo positivo-2	1:20 - 1:40	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Medio positivo-1	1:40 - 1:80	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Medio positivo-2	1:40 - 1:80	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Alto positivo-1	1:320 - 1:640	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Alto positivo-2	1:160 - 1:320	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)

Muestra	Concordancia Método C (CI 95%)
Bajo positivo-1	96,7% (88,6 - 99,1%)
Bajo positivo-2	98,3% (91,1 - 99,7%)
Medio positivo-1	100 (88,7 - 100%)
Medio positivo-2	98,3% (91,1 - 99,7%)
Alto positivo-1	95,0% (86,3 - 98,3%)
Alto positivo-2	100 (88,7 - 100%)
Negativo-1	100 (88,7 - 100%)
Negativo-2	100 (88,7 - 100%)

Los valores de concordancia cualitativa de los resultados de la evaluación de la repetibilidad entre métodos se muestran en las tablas siguientes y se resumen como sigue. Hubo un 100% de concordancia intramétodo en los resultados cualitativos para las ocho muestras cuando se interpretaron mediante el Método A frente al Método B para ambos técnicos. Cuando se compararon los métodos A y B con el método C, la muestra medianamente positiva-1, la muestra altamente positiva-2 y las dos muestras negativas arrojaron una concordancia intramétodo cualitativa de los resultados del 100%. Las muestras baja positiva-1, baja positiva-2, media positiva-2 y alta positiva-1 arrojaron valores de concordancia cualitativa entre métodos del 96,7%, 98,3%, 98,3% y 95,0%, respectivamente. En el caso de las muestras que arrojaron una concordancia intramétodo inferior al 100%, todos los resultados se etiquetaron como «UNC» (incierto) para las interpretaciones del método C.

Concordancia de resultados cualitativos entre métodos (Técnico 1)

Muestra	Concordancia Método A vs. Método B (CI 95%)	Concordancia Método A vs. Método C (CI 95%)	Concordancia Método B vs. Método C (CI 95%)
Bajo positivo-1	100 (88,7 - 100%)	96,7% (88,6 - 99,1%)	96,7% (88,6 - 99,1%)
Bajo positivo-2	100 (88,7 - 100%)	98,3% (91,1 - 99,7%)	98,3% (91,1 - 99,7%)
Medio positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Medio positivo-2	100 (88,7 - 100%)	98,3% (91,1 - 99,7%)	98,3% (91,1 - 99,7%)
Alto positivo-1	100 (88,7 - 100%)	95,0% (86,3 - 98,3%)	95,0% (86,3 - 98,3%)
Alto positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)

Concordancia de resultados cualitativos entre métodos (Técnico 2)

Muestra	Concordancia Método A vs. Método B (CI 95%)	Concordancia Método A vs. Método C (CI 95%)	Concordancia Método B vs. Método C (CI 95%)
Bajo positivo-1	100 (88,7 - 100%)	96,7% (88,6 - 99,1%)	96,7% (88,6 - 99,1%)
Bajo positivo-2	100 (88,7 - 100%)	98,3% (91,1 - 99,7%)	98,3% (91,1 - 99,7%)
Medio positivo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Medio positivo-2	100 (88,7 - 100%)	98,3% (91,1 - 99,7%)	98,3% (91,1 - 99,7%)
Alto positivo-1	100 (88,7 - 100%)	95,0% (86,3 - 98,3%)	95,0% (86,3 - 98,3%)
Alto positivo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-1	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)
Negativo-2	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)	100 (88,7 - 100%)

Concordancia de resultados cualitativos entre métodos (n = 2 técnicos combinados)

Muestra	Título en el punto final	Concordancia Método A vs. Método B (CI 95%)	Concordancia Método A vs. Método C (CI 95%)	Concordancia Método B vs. Método C (CI 95%)
Negativo-1	N/A	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Negativo-2	N/A	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Bajo positivo-1	1:10 - 1:20	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	116/120 = 96,7% (91,7 - 98,7%)	116/120 = 96,7% (91,7 - 98,7%)
Bajo positivo-2	1:20 - 1:40	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	118/120 = 98,3% (94,1 - 99,5%)	118/120 = 98,3% (94,1 - 99,5%)
Medio positivo-1	1:40 - 1:80	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)
Medio positivo-2	1:40 - 1:80	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	118/120 = 98,3% (94,1 - 99,5%)	118/120 = 98,3% (94,1 - 99,5%)
Alto positivo-1	1:320 - 1:640	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	114/120 = 95% (89,5 - 97,7%)	114/120 = 95% (89,5 - 97,7%)
Alto positivo-2	1:160 - 1:320	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)	120/120 = 100% (96,9 - 100%)

e. Estudio de reproducibilidad en múltiples emplazamientos de cinco días de duración:

Se identificaron dos muestras de suero negativas, dos muestras de suero poco positivas (entre 1:10 y 1:20 en el punto final), dos muestras de suero medianamente positivas (entre 1:40 y 1:80 en el punto final) y dos muestras de suero fuertemente positivas (superiores o iguales a 1:320 en el punto final). Estas ocho muestras se analizaron en una dilución de cribado de 1:10 por triplicado, dos veces al día, en cinco días diferentes, en tres laboratorios distintos. Los resultados cualitativos fueron interpretados por dos técnicos en cada laboratorio para los Métodos A y B, y por un único instrumento dFine en cada laboratorio para el Método C. Antes de cada día de prueba, las identidades de las muestras se ocultaron y aleatorizaron de forma independiente.

A continuación se presentan los resultados de la concordancia cualitativa:

i. Concordancia de resultados cualitativos

a. Intramétodo

Emplazamiento 1 - Concordancia intramétodo de resultados cualitativos (Técnico 1)

Muestra	Método A (CI 95%)	Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 1 - Concordancia intramétodo de resultados cualitativos (Técnico 2)

Muestra	Método A (CI 95%)	Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 1 - Concordancia intramétodo de resultados cualitativos

Muestra	Método C (CI 95%)
Bajo positivo-1	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Bajo positivo-2	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Negativo-1	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Negativo-2	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)

Emplazamiento 2 - Concordancia intramétodo de resultados cualitativos (Técnico 1)

Muestra	Método A (CI 95%)	Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 2 - Concordancia intramétodo de resultados cualitativos (Técnico 2)

Muestra	Método A (CI 95%)	Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 2 - Concordancia intramétodo de resultados cualitativos

Muestra	Método C (CI 95%)
Bajo positivo-1	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Bajo positivo-2	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 3 - Concordancia intramétodo de resultados cualitativos (Técnico 1)

Muestra	Método A (CI 95%)	Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 3 – Concordancia intramétodo de resultados cualitativos (Técnico 2)

Muestra	Método A (CI 95%)	Método B (CI 95%)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 3 – Concordancia intramétodo de resultados cualitativos

Muestra	Método C (CI 95%)
Bajo positivo-1	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)
Bajo positivo-2	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)
Alto positivo-1	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

b. Entre métodos:
Emplazamiento 1 – Concordancia entre métodos de resultados cualitativos (Técnico 1)

Muestra	Método A vs. Método B (95% CI)	Método A vs. Método C (95% CI)	Método B vs. Método C (95% CI)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)

Emplazamiento 1 - Concordancia entre métodos de resultados cualitativos (Técnico 2)

Muestra	Método A vs. Método B (95% CI)	Método A vs. Método C (95% CI)	Método B vs. Método C (95% CI)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)

Emplazamiento 2 - Concordancia entre métodos de resultados cualitativos (Técnico 1)

Muestra	Método A vs. Método B (95% CI)	Método A vs. Método C (95% CI)	Método B vs. Método C (95% CI)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 2 - Concordancia entre métodos de resultados cualitativos (Técnico 2)

Muestra	Método A vs. Método B (95% CI)	Método A vs. Método C (95% CI)	Método B vs. Método C (95% CI)
Bajo positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)	28/30 - 93,33% (78,68 - 98,15%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 3 –Concordancia entre métodos de resultados cualitativos (Técnico 1)

Muestra	Método A vs. Método B (95% CI)	Método A vs. Método C (95% CI)	Método B vs. Método C (95% CI)
Bajo positivo-1	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)	26/30 - 86,67% (70,32 - 94,69%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (8,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Emplazamiento 3 – Concordancia entre métodos de resultados cualitativos (Técnico 2)

Muestra	Método A vs. Método B (95% CI)	Método A vs. Método C (95% CI)	Método B vs. Método C (95% CI)
Bajo positivo-1	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)	26/30 - 86,67% (70,32 - 94,69%)
Bajo positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Medio positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Medio positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)	27/30 - 90,00% (74,38 - 96,54%)
Alto positivo-1	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Alto positivo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)
Negativo-1	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	29/30 - 96,67% (83,33 - 99,41%)
Negativo-2	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)	30/30 - 100% (88,65 - 100,00%)

Si se combinan las ocho muestras que dan 240 resultados, los resultados cualitativos también pueden resumirse del siguiente modo:

Método A Reproducibilidad multiemplazamiento:
Resultados cualitativos de tres emplazamientos y dos técnicos por emplazamiento, comparando un emplazamiento con otro y un técnico con otro.

			Emplazamiento 1		Emplazamiento 2		Emplazamiento 3		
			Técnico 1	Técnico 2	Técnico 1	Técnico 2	Técnico 1	Técnico 2	
			Método A		Método A		Método A		
Em pl. 1	Técnico 1	Método A		240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	
	Técnico 2			240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)		
Em pl. 2	Técnico 1				240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)		
	Técnico 2				240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)		
Em pl. 3	Técnico 1	Método A						240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)
	Técnico 2								

Método B Reproducibilidad multiemplazamiento:
Resultados cualitativos de tres emplazamientos y dos técnicos por emplazamiento, comparando un emplazamiento con otro y un técnico con otro.

			Emplazamiento 1		Emplazamiento 2		Emplazamiento 3	
			Técnico 1	Técnico 2	Técnico 1	Técnico 2	Técnico 1	Técnico 2
			Método B		Método B		Método B	
Em pl. 1	Técnico 1	Método B		240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)	238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)
	Técnico 2			240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)	238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)	
Em p. 2	Técnico 1	Método B			240/240 - 100% (98,42 - 100,00)	238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)	238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)	
	Técnico 2				238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)	238/240 - 99,17% (97,01 - 99,77)		
Em pl. 3	Técnico 1	Método B						240/240 - 100% (98,42 - 100,00)
	Técnico 2							

Método C Reproducibilidad multiemplazamiento Comparación entre emplazamientos

			Emplazamiento 1		Emplazamiento 2		Emplazamiento 3	
			Método C					
Empl. 1	Método C				227/240 - 94,58% (90,95 - 96,81)		230/240 - 95,83% (92,50 - 97,72)	
Empl. 2							231/240 - 96,25% (93,03 - 98,01)	
Empl. 3								

a. Estudio de interferencias:

Se identificaron dos muestras de suero negativas, dos muestras de suero poco positivas (entre 1:10 y 1:20 en el punto final), dos muestras de suero medianamente positivas (entre 1:40 y 1:80 en el punto final) y dos muestras de suero fuertemente positivas (superiores o iguales a 1:320 en el punto final). Estas ocho muestras se analizaron. Estas 8 muestras se mezclaron con dos concentraciones diferentes (baja concentración y alta concentración) de diecinueve interferentes diferentes, como se indica en la tabla siguiente. Todas las muestras se analizaron por triplicado con el kit de dsADN (Crithidia I.) y se interpretaron según los tres métodos indicados anteriormente. Los resultados cualitativos fueron interpretados por dos técnicos para los métodos A y B, y por un único instrumento dIFine para el método C.

Sustancias endógenas		
Sustancia	Baja concentración	Alta concentración
Bilirrubina (sin conjugar)	0,02 mg/mL	0,15 mg/mL
Colesterol (total)	1,5 mg/mL	2,2 mg/mL
Triglicéridos (total)	1 mg/mL	2,5 mg/mL
Albúmina	35 mg/mL	52 mg/mL
Hemoglobina	100 mg/mL	200 mg/mL
FR	200 U/mL	400 U/mL
Sustancias exógenas		
Sustancia	Baja concentración	Alta concentración
Intralípidos	2,0 mg/mL	20 mg/mL
Ciclofosfamida	0,183 mg/mL	0,549 mg/mL
Ibuprofeno	0,073 mg/mL	0,219 mg/mL
Hidroxyclorequina	0,006 mg/mL	0,024 mg/mL
Simvastatina	0,0000277 mg/mL	0,000083 mg/mL
Prednisona	0,000033 mg/mL	0,000099 mg/mL
Azatioprina	0,00086 mg/mL	0,00258 mg/mL
Diltiazem	0,0003 mg/mL	0,0009 mg/mL
Micofenolato mofetilo	0,012 mg/mL	0,048 mg/mL
Rituximab	0,5 mg/mL	2 mg/mL
Belimumab	2 mg/mL	8 mg/mL
Metotrexato	0,454 mg/mL	1,36 mg/mL
Naproxeno	0,12 mg/mL	0,36 mg/mL
Enalapril	Not tested	819 ng/mL
Voclosporina	Not tested	210 ng/mL

Ninguno de los interferentes afectó a los resultados esperados de ninguna muestra cuando se analizaron mediante los métodos A y B. Cuando se probaron las combinaciones de interferente/muestras, el método C arrojó resultados inciertos en varias muestras: muestra "Bajo negativo-2" con una concentración alta de ciclofosfamida, muestra "Bajo positivo-2" con una concentración alta y baja de hidroxyclorequina, muestra "Medio positivo-2" con una concentración baja de azatioprina y una concentración alta de bilirrubina, muestra "Alto positivo-1" con una concentración baja de triglicéridos y una concentración alta de albúmina. En general, se puede concluir que el kit dsADN (Crithidia I.) no corre el riesgo de generar resultados erróneos debido a la presencia de los interferentes probados.

2. Diseño del Estudio de Rendimiento Clínico:

Las 660 muestras clínicamente caracterizadas que se utilizaron se describen en la siguiente tabla. Estas 660 muestras fueron alicuotadas, cegadas, aleatorizadas y evaluadas a una dilución de cribado de 1:10 mediante el dsADN (Crithidia I.), junto con el sistema de microscopio automatizado dIFine®, en tres laboratorios independientes. Los resultados cualitativos fueron interpretados por dos técnicos en cada laboratorio para los métodos A y B, y por un único instrumento dIFine® en cada laboratorio para el método C. Las muestras positivas mediante los métodos de interpretación A y B en la dilución de cribado 1:10 se diluyeron posteriormente en serie para determinar una dilución final mediante los tres métodos de interpretación.

Para cada laboratorio, los resultados se utilizaron para evaluar la especificidad clínica (reactividad cruzada potencial), la sensibilidad clínica, la concordancia cualitativa entre los métodos de interpretación y la concordancia del título final entre los métodos de interpretación.

Enfermedad diana			n
Lupus eritematoso sistémico			300
Enfermedades de control	Enfermedades asociadas a los ANA		n
	Enfermedades del tejido conjuntivo	Síndrome de Sjögren	30
		Esclerodermia	20
		Miositis autoinmune	30
		Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	20
		CRESTA	20
	Otras enfermedades autoinmunes asociadas a los ANA	Hepatitis Autoinmune	20
		Colangitis biliar primaria	10
		Lupus inducido por fármacos	20
	Enfermedades no asociadas a los ANA		n
	Otras enfermedades autoinmunes	Celiaquía	20
		Vasculitis (ANCA)	30
		Enfermedad de Crohn	10
		Artritis reumatoidea	30
		Tiroiditis autoinmune	30
		Enfermedad intestinal inflamatoria	10
		Colitis ulcerosa	10
	Otras enfermedades	Fibromialgia	10
		Enfermedad infecciosa	20
		Tumor maligno/cáncer	20
	Total:		660

3. Sensibilidad Clínica y Especificidad Clínica:

La sensibilidad clínica se calculó en cada sitio utilizando los resultados cualitativos derivados de las muestras de lupus eritematoso sistémico (n = 300). La especificidad se calculó con el conjunto combinado de resultados cualitativos derivados de las muestras de la enfermedad de control (n = 360).

a. Rendimiento Clínico en Emplazamiento 1

Sensibilidad y especificidad diagnósticas			SLE (n = 300)	Enfermedades de control (n = 360)
			% Sensibilidad (95% CI)	% Especificidad (95% CI)
Emplazamiento 1	Método A	Técnico A	26,67 (21,98 - 31,94)	99,17 (97,58 - 99,72)
	Método A	Técnico B	27,00 (22,29 - 32,29)	99,72 (98,44 - 99,95)
	Método B	Técnico A	26,67 (21,98 - 31,94)	99,17 (97,58 - 99,72)
	Método B	Técnico B	27,00 (22,29 - 32,29)	99,44 (98,00 - 99,85)
	Método C	dIFine	27,00 (22,29 - 32,29)	99,17 (97,58 - 99,72)

b. Rendimiento Clínico en Emplazamiento 2

Sensibilidad y especificidad diagnósticas			SLE (n = 300)	Enfermedades de control (n = 360)
			% Sensibilidad (95% CI)	% Especificidad (95% CI)
Emplazamiento 2	Método A	Técnico A	24,33 (19,82 - 29,49)	99,72 (98,44 - 99,95)
	Método A	Técnico B	25,00 (20,44 - 30,20)	99,17 (97,58 - 99,72)
	Método B	Técnico A	25,00 (20,44 - 30,20)	99,72 (98,44 - 99,95)
	Método B	Técnico B	24,33 (19,82 - 29,49)	99,17 (97,58 - 99,72)
	Método C	dIFine	22,33 (17,99 - 27,38)	99,17 (97,58 - 99,72)

c. Rendimiento Clínico en Emplazamiento 3

Sensibilidad y especificidad diagnósticas			SLE (n = 300)	Enfermedades de control (n = 360)
			% Sensibilidad (95% CI)	% Especificidad (95% CI)
Emplazaamiento 3	Método A	Técnico A	25,33 (20,74 - 30,55)	98,89 (97,18 - 99,57)
	Método A	Técnico B	25,67 (21,05 - 30,90)	99,17 (97,58 - 99,72)
	Método B	Técnico A	25,33 (20,74 - 30,55)	97,78 (95,68 - 98,87)
	Método B	Técnico B	25,67 (21,05 - 30,90)	97,50 (95,32 - 98,68)
	Método C	dIFine	24,33 (19,82 - 29,49)	97,50 (95,32 - 98,68)

Los valores de sensibilidad para la cohorte de LES oscilaron entre el 22,33% y el 27,0% en los tres métodos y los tres emplazamientos. El porcentaje de positividad observado en la cohorte de LES parecía menor de lo esperado; sin embargo, estaba en consonancia con los resúmenes 510k de la FDA de dispositivos similares. El porcentaje de positividad más bajo puede deberse a diversos factores dependientes del paciente en el momento de la recolección del suero, como: presencia de tratamientos inmunosupresores fuertes, baja actividad de la enfermedad o remisión de la enfermedad. El porcentaje de positividad dentro de esta cohorte de LES se confirmó además utilizando otro producto IFA anti-ADNds de Crithidia I. autorizado por la FDA. La especificidad clínica entre la cohorte de Enfermedades de control osciló entre el 97,5% y el 99,72% en los tres métodos, en los tres emplazamientos. Si se promedian todos los métodos de interpretación en los tres emplazamientos, la sensibilidad clínica en el grupo de LES fue de una media del 25,44% y la especificidad clínica en el grupo de Enfermedades de control fue de una media del 99,06%.

4. Comparación de métodos de interpretación:

Se analizaron 660 muestras clínicas en los tres centros clínicos. Teniendo en cuenta las interpretaciones registradas en los tres centros para estas 660 muestras, hubo un total de 3.960 casos en los que se pudieron comparar los resultados del Método A frente al Método B, del Método A frente al Método C y del Método B frente al Método C. En las tablas siguientes se presenta un resumen de esas comparaciones cualitativas:

a. Método A vs. Método B Comparación cualitativa

Método A vs. Método B		Muestra de acuerdo positiva (95% CI)	Muestra de acuerdo negativa (95% CI)	Muestra de acuerdo total (95% CI)
Empl. 1	Técnico A	83/83, 100,00% (95,58 - 100,00)	577/577, 100,00% (99,34 - 100,00)	660/660, 100,00% (99,42 - 100,00)
	Técnico B	81/82, 98,78% (93,41 - 99,78)	576/578, 99,65% (98,75 - 99,91)	657/660, 99,55% (98,67 - 99,85)
Empl. 2	Técnico A	74/74, 100,00% (95,07 - 100,00)	584/586, 99,66% (98,76 - 99,91)	658/660, 99,70% (98,90 - 99,92)
	Técnico B	76/78, 97,44% (91,12 - 99,29)	582/582, 100,00% (99,34 - 100,00)	658/660, 99,70% (98,90 - 99,92)
Empl. 3	Técnico A	80/80, 100,00% (95,42 - 100,00)	576/580, 99,31% (98,24 - 99,73)	656/660, 99,39% (98,45 - 99,76)
	Técnico B	80/80, 100,00% (95,42 - 100,00)	574/580, 98,97% (97,76 - 99,53)	654/660, 99,09% (98,03 - 99,58)

b. Acuerdo cualitativo combinado para Método A vs. Método B Todos los emplazamientos/Todos los técnicos

		Método A	
		Positivo	Negativo
Método B	Positivo	474	14
	Negativo	3	3469
Porcentaje de acuerdo positivo =		99,37% (474/477)	95% Intervalo de confianza = 98,17 - 99,79%
Porcentaje de acuerdo negativo =		99,60% (3469/3483)	95% Intervalo de confianza = 99,33 - 99,76%
Porcentaje total de acuerdo =		99,57% (3943/3960)	95% Intervalo de confianza = 99,31 - 99,73%

c. Método A vs. Método C Comparación cualitativa

Para las comparaciones entre el Método A y el Método C, éstas se calcularon dos veces; una suponiendo que todos los resultados del Método C que eran UNC se consideraban “negativos” y otra suponiendo que todos los resultados del Método C que eran UNC se consideraban positivos.

Método A vs. Método B (UNC=neg)		Muestra de acuerdo positiva (95% CI)	Muestra de acuerdo negativa (95% CI)	Muestra de acuerdo total (95% CI)
Empl. 1	Técnico A	79/83, 95,18% (88,25 - 98,11)	572/577, 99,13% (97,99 - 99,63)	651/660, 98,64% (97,43 - 99,28)
	Técnico B	77/82, 93,90% (86,51 - 97,37)	571/578, 98,79% (97,52 - 99,41)	648/660, 98,18% (96,85 - 98,96)
Empl. 2	Técnico A	68/74, 91,89% (83,42 - 96,23)	585/586, 99,83% (99,04 - 99,97)	653/660, 98,94% (97,83 - 99,49)
	Técnico B	69/78, 88,46% (79,50 - 93,81)	582/582, 100,00% (99,34 - 100,00)	651/660, 98,64% (97,43 - 99,28)
Empl. 3	Técnico A	77/80, 96,25% (89,55 - 98,72)	580/580, 100,00% (99,34 - 100,00)	657/660, 99,55% (98,67 - 99,86)
	Técnico B	76/80, 95,00% (87,84 - 98,04)	579/580, 99,83% (99,03 - 99,97)	655/660, 99,24% (98,24 - 99,68)

d. Acuerdo cualitativo combinado para Método A vs. Método C Todos los emplazamientos/Todos los técnicos

Método C (Si UNC=Neg)		Método A	
		Positivo	Negativo
		446	14
		31	3469

Porcentaje de acuerdo positivo = 93,50% (446/477) 95% Intervalo de confianza = 90,92 - 95,38%
 Porcentaje de acuerdo negativo = 99,60% (3469/3483) 95% Intervalo de confianza = 99,33 - 99,76%
 Porcentaje total de acuerdo = 98,31% (3893/3960) 95% Intervalo de confianza = 97,86 - 98,66%

Método C (Si UNC=POS)		Método A	
		Positivo	Negativo
		464	54
		12	3429

Porcentaje de acuerdo positivo = 97,27% (446/477) 95% Intervalo de confianza = 95,39 - 98,40%
 Porcentaje de acuerdo negativo = 98,45% (3429/3483) 95% Intervalo de confianza = 97,98 - 98,81%
 Porcentaje total de acuerdo = 98,31% (3893/3960) 95% Intervalo de confianza = 97,86 - 98,66%

e. Método B vs. Método C Comparación cualitativa

Para las comparaciones entre el Método A y el Método C, éstas se calcularon dos veces; una suponiendo que todos los resultados del Método C que eran UNC se consideraban "negativos" y otra suponiendo que todos los resultados del Método C que eran UNC se consideraban positivos.

Método B vs. Método C (UNC=neg)		Muestra de acuerdo positiva (95% CI)	Muestra de acuerdo negativa (95% CI)	Muestra de acuerdo total (95% CI)
Empl. 1	Técnico A	79/83, 95,18% (88,25 - 98,11)	572/577, 99,13% (97,99 - 99,63)	651/660, 98,64% (97,43 - 99,28)
	Técnico B	78/83, 93,98% (86,66 - 97,40)	571/577, 98,96% (97,75 - 99,52)	649/660, 98,33% (97,04 - 99,07)
Empl. 2	Técnico A	68/76, 89,47% (80,58 - 94,57)	583/594, 99,83% (99,04 - 99,97)	651/660, 98,64% (97,43 - 99,28)
	Técnico B	69/76, 90,79% (82,19 - 95,47)	584/584, 100,00% (99,35 - 100,00)	653/660, 98,94% (97,83 - 99,49)
Empl. 3	Técnico A	77/84, 91,67% (83,78 - 95,90)	570/576, 100,00% (99,34 - 100,00)	653/660, 98,94% (97,83 - 99,49)
	Técnico B	77/86, 89,53% (81,29 - 94,40)	574/574, 100,00% (99,34 - 100,00)	651/660, 98,64% (97,43 - 99,28)

f. Acuerdo cualitativo combinado para Método B vs. Método C Todos los emplazamientos/Todos los técnicos

Método A vs. Método C (UNC=POS)		Muestra de acuerdo positiva (95% CI)	Muestra de acuerdo negativa (95% CI)	Muestra de acuerdo total (95% CI)
Empl. 1	Técnico A	81/83, 97,59% (91,63 - 99,34)	568/577, 98,44% (97,06 - 99,18)	649/660, 98,33% (97,04 - 99,07)
	Técnico B	79/83, 95,18% (88,25 - 98,11)	567/578, 98,10% (96,63 - 98,93)	646/660, 97,88% (96,47 - 98,73)
Empl. 2	Técnico A	73/74, 98,65% (92,73 - 99,76)	577/586, 98,46% (97,11 - 99,19)	650/660, 98,48% (97,23 - 99,17)
	Técnico B	76/78, 97,44% (91,13 - 99,29)	576/582, 98,97% (97,77 - 99,53)	652/660, 98,79% (97,63 - 99,38)
Empl. 3	Técnico A	78/80, 97,50% (91,34 - 99,31)	571/580, 98,45% (97,08 - 99,18)	649/660, 99,33% (97,04 - 99,07)
	Técnico B	77/80, 96,25% (89,55 - 98,72)	570/580, 98,28% (96,34 - 99,06)	647/660, 98,64% (97,43 - 99,28)

		Método B	
		Positivo	Negativo
Método C (si UNC=Neg)	Positivo	448	12
	Negativo	40	3460
Porcentaje de acuerdo positivo =		91,80% (448/488)	95% Intervalo de confianza = 89,03 - 93,92%
Porcentaje de acuerdo negativo =		99,65% (3460/3472)	95% Intervalo de confianza = 99,40 - 99,80%
Porcentaje total de acuerdo =		98,69% (3908/3960)	95% Intervalo de confianza = 98,28 - 99,00%

		Método B	
		Positivo	Negativo
Método C (si UNC=POS)	Positivo	473	45
	Negativo	15	3427
Porcentaje de acuerdo positivo =		96,93% (473/488)	95% Intervalo de confianza = 94,99 - 98,13%
Porcentaje de acuerdo negativo =		98,70% (3427/3472)	95% Intervalo de confianza = 98,27 - 99,03%
Porcentaje total de acuerdo =		98,48% (3900/3960)	95% Intervalo de confianza = 98,06 - 98,82%

En todos los casos, la concordancia cualitativa entre los métodos de interpretación es bastante elevada, lo que indica que los tres métodos (microscopio manual, lectura digital del dIFine® y llamada automática del dIFine®) se correlacionan bien entre sí y presentan pocas discrepancias.

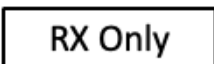
En conjunto, estos datos demuestran que la llamada automática identificada por dIFine® (método C) concuerda con el método A y/o el método B (métodos de identificación no automatizados) para la gran mayoría de las muestras. Sin embargo, sigue siendo responsabilidad del operador entrenado tomar la decisión final.

REFERENCIAS

1. Robbins WC, Holman HR, Deicher HRG, *et al*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96:575, 1957.
2. Seligman M: Cr. Acad. Sci. (París), 245:243, 1957.
3. Ceppellini R, Polli E, Celada F: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96:572, 1957.
4. Deicher HRG, Holman HR, Kunkel HG: J. Exp. Med. 109:97, 1959.
5. Dubois EL: J. Rheumatol. 2:204, 1975.
6. Epstein WV: J. Rheumatol. 2:215, 1975.
7. Blomgren SE: Seminars Hematol. 10:345, 1973.
8. Alarcon-Segovia D, Fishbein E: J. Rheumatol. 2:167, 1975.
9. Klajman A, Farkas R, Gold E, Ben-Efraim S: Clin. Immunol. Immunopath. 3:525, 1975.
10. Pincus T, Schur PH, Rose JA: N. Engl. J. Med. 281:701, 1969.
11. Koffler D, Carr RI, Agnello V, *et al*: Science 166:1648, 1969.
12. Gershwin ME, Steinberg AD: Arthritis. Rheum. 17:947, 1974.
13. Casals SP, Friou GJ, Myers LI: Arthritis. Rheum. 7:379, 1964.
14. Arana R, Seligmann M: J. Clin. Invest. 46:1867, 1967.
15. Tan EM, Schur PH, Carr RI, *et al*: J. Clin. Invest. 45:1732, 1966.
16. Stollar D, Levine L, Leher HI, *et al*: Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 48:874, 1962.
17. Bosicevich J, Nasou JP, Kayhoe DE: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103:636, 1960.
18. Jokinen EJ, Julkunen H: Ann. Rheum. Dis. 24:477, 1965.
19. Matrer R, Helgeland SM, Tonder O: J. Immunol. Methods 5:345, 1974.
20. Bickel YB, Barnett EV, Pearson CM: Clin. Exp. Immunol. 3:641, 1968.
21. Davis JS, IV: Arthritis. Rheum. 14:377, 1971.
22. Johnson GD, Edmonds JP, Holbrow EJ: Lancet 2:883, 1973.
23. Wold RT, Young FE, Tan EM, *et al*: Science 161:806, 1968.
24. Farr Rd: J. Infect. Dis. 103:239, 1958.
25. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG: J. Exp. Med. 126:607, 1967.
26. Harbeck RJ, Bardana EJ, Kohler PF, *et al*: J. Clin. Invest. 52:789, 1973.
27. Cohen SA, Hughes GRV, Noel GL, *et al*: Clin. Exp. Immunol. 8:551, 1971.
28. Natali PG, Tan EM: J. Clin. Invest. 51:345, 1972.
29. Aarden LA, deGroot ER, Feltkamp EW: Ann. NY Acad. Sci. 254:505, 1975.
30. Slater NGP, Cameron JS, and Lessof MH: Clin. Exp. Immunol. 25:480, 1976.
31. Stingl G, Meingassner JG, Swelty P, *et al*: Clin. Immunol. Immunopath. 6:131, 1976.
32. Davis P, Christian B, and Russel AS: J. Rheumatol. 4:15, 1977.
33. Tourville DR, y Benn V: Procedimiento microbiológico, 1977.
34. Procedimientos para la recolección de muestras de sangre para diagnóstico por venopunción. Segunda edición: Norma aprobada (1984). Publicado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards.
35. Procedimientos para el Manejo y Procesamiento de Muestras de Sangre. NCCLS Document H18-A, Vol. 10, No. 12, Approved Guideline, 1990.
36. Departamento de Trabajo de EE.UU., Administración de Seguridad y Salud Ocupacional: Exposición Ocupacional a Patógenos de Transmisión Sanguínea, Regla Final. Fed. Registro 56:64175-64182, 1991.
37. Procedimientos para la manipulación y el procesamiento de muestras de sangre para pruebas de laboratorio comunes; Directrices aprobadas - 4ª edición (2010). Documento GP44-A4 del CLSI (ISBN 1-56238-724-3). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087.
38. Admou B, Eddehbi FE, Elmoumou L, Elmojadili S, Salami A, Oujidi M, Brahim I, Hazime R. Anticuerpos contra el ADN de doble cadena: Un enfoque diagnóstico racional en entornos de recursos limitados. Pract Lab Med. 2022 Jun 3;31:e00285. doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00285. PMID: 35711387; PMCID: PMC9192786.
39. Pan N, Amigues I, Lyman S, Duculan R, Aziz F, Crow MK, Kirou KA. Un aumento del título de anti-dsDNA predice un brote grave de lupus en seis meses. Lupus. 2014 Mar;23(3):293-8. doi: 10.1177/0961203313515763. Epub 2013 dic 6. PMID: 24316605.
40. Swaak AJ, Groenwold J, Aarden LA, Statius van Eps LW, Feltkamp EW. Valor pronóstico del anti-dsDNA en el LES. Ann Rheum Dis. 1982 Aug;41(4):388-95. doi: 10.1136/ard.41.4.388. PMID: 6981385; PMCID: PMC1000956.

GLOSARIO DE SÍMBOLOS

Los siguientes símbolos pueden haber sido utilizados en el etiquetado de este producto.

Símbolo	Descripción	Símbolo	Descripción
	Fabricante		Mantener alejado de la luz solar
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Conformidad con la Directiva 98/79
	Número de catálogo		Tapa de cristal
	Suficiente para <i>n</i> pruebas		Portaobjeto de sustrato
	Código de lote		Tampón PBS
	Usar antes de		Medios de montaje
	Limitaciones de temperatura de almacenamiento		Conjugado
	Solo con receta médica		Control positivo
	Consulte las instrucciones electrónicas de uso		Control negativo
	Guardar en posición vertical		Fabricado en EE. UU.



ZEUS Scientific

200 Camino de Evans, Branchburg, Nueva Jersey, 08876, EE.UU.

Línea gratuita (EE.UU.): 1-800-286-2111, Opción 2

Fax: +1 908-526-2058

Sitio web: HYPERLINK

www.zeusscientific.com

Para obtener información sobre el servicio de atención al cliente en EE.UU., póngase en contacto con su distribuidor local.

Para obtener asistencia técnica en EE.UU., póngase en contacto con ZEUS Internacional: +1 908-526-3744 Scientific, llamando a la línea gratuita o enviando un correo electrónico a HYPERLINK "correo a: support@zeusscientific.com"

Para consultas sobre el servicio de atención al cliente y asistencia técnica fuera de EE.UU., póngase en contacto con su distribuidor local.

©2019 ZEUS Scientific. Todos los derechos reservados.



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands