

REF			SYSTEM
08946809190	08946809500	100	cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
GDF-15	10127

Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa del factor 15 de diferenciación de crecimiento (GDF-15, por sus siglas en inglés) en suero y plasma humanos.

El test Elecsys GDF-15 se usa como ayuda en la estratificación de riesgo de pacientes con el síndrome coronario agudo (SCA) o con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) así como para evaluar el riesgo de hemorragia grave en pacientes con fibrilación auricular (FA).

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador **cobas e 801**.

Características

El GDF-15 forma parte de la superfamilia de las citoquinas de los factores transformadores de crecimiento beta (TGF-β).

Las concentraciones de GDF-15 aumentan drásticamente en respuesta al estrés patológico o fisiológico por inflamación, hipoxia, lesión y reparación tisular observados en enfermedades cardiovasculares así como en algunos tumores y durante el embarazo.^{1,2} Las concentraciones de GDF-15 suben en función de la severidad de la enfermedad cardiovascular: se observan concentraciones séricas elevadas en la arteriopatía coronaria estable, SCA y en la insuficiencia cardíaca (IC).²

Crece las evidencias de que las concentraciones de GDF-15 reflejan desenlaces adversos de la enfermedad cardiovascular independientemente de los tradicionales factores de riesgo como un infarto miocárdico (IM) previo, una edad avanzada, concentraciones aumentadas de la troponina T cardíaca, del péptido natriurético de tipo B N-terminal o de la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Concentraciones elevadas de GDF-15 indican alta mortalidad en pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCA-CEST),³ non-ST- SCA sin elevación del segmento ST (SCA-SEST)^{4,5,6} e IC.^{7,8} Concentraciones aumentadas de GDF-15 también identifican a pacientes con SCA-SEST con riesgo elevado de IM recurrente⁴ y hemorragia.⁶

Añadir el criterio de las concentraciones de GDF-15 a la escala "Global Registry of Acute Coronary Events" (GRACE) mejora la predicción a 6 meses de mortalidad por cualquier causa y del IM no fatal en pacientes con SCA-SEST.⁹ Asimismo, la determinación de la concentración de GDF-15 puede contribuir a decidir sobre una intervención terapéutica: en pacientes ingresados con SCA-SEST, las concentraciones de GDF-15 indican qué pacientes se beneficiarán más de un tratamiento intensivo precoz y cuáles se prestan más a un tratamiento no invasivo.⁴ Altas concentraciones de GDF-15 también están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar una IC a consecuencia de un episodio de SCA.¹⁰ Por estas causas, el GDF-15 tiene el potencial de identificar a aquellos pacientes con SCA que responderán positivamente a tratamientos más agresivos con el objetivo de reducir el número de hospitalizaciones por IC.

La fibrilación auricular (FA) está asociada a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular agudo o de muerte. El riesgo de padecer un accidente cerebrovascular y su desarrollo pueden mitigarse controlando los factores de riesgo y el tratamiento con anticoagulantes orales. Pero el tratamiento anticoagulante está fuertemente asociado al riesgo de hemorragia grave. La práctica clínica subraya el beneficio del tratamiento de FA con anticoagulantes orales consiguiendo un equilibrio entre la reducción de accidentes cerebrovasculares isquémicos y el aumento de hemorragias graves. Clínicamente, el riesgo de hemorragia puede evaluarse por el sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED¹¹ y, más recientemente, por el sistema de puntuación ORBIT¹² basados ambos exclusivamente en los factores de riesgo clínicos. Sin embargo, algunos biomarcadores nuevos han demostrado proporcionar información adicional sobre el riesgo de sangrado en pacientes con FA. El nuevo esquema de evaluación de riesgo de sangrado ABC que tiene en cuenta la edad, diversos biomarcadores (GDF-15, cTNT-hs y hemoglobina) y la historia clínica mejora significativamente la predicción de eventos hemorrágicos en pacientes con FA.¹³ El esquema de evaluación de riesgo de sangrado ABC

puede constituir una valiosa herramienta para decidir sobre la indicación y la selección de un tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con FA.

Principio del test

Principio sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: El antígeno de la muestra (21 µL), un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-GDF-15 y un anticuerpo monoclonal anti-GDF-15 marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como GDF-15.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 6.1 mL: Micropartículas recubiertas de estreptavidina 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-GDF-15~biotina, 1 frasco, 7.6 mL: Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-GDF-15 (ratón) 1.5 µg/mL; tampón fosfato 95 mmol/L, pH 6.0; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-GDF-15~Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 7.6 mL: Anticuerpo monoclonal anti-GDF-15 (ratón) marcado con quelato de rutenio 2.0 µg/mL; tampón fosfato 95 mmol/L, pH 6.0; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Advertencia

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

Prevención:

P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P273 Evitar su liberación al medio ambiente.

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas** link.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio o con EDTA di o tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio y EDTA dipotásico que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente 0.9-1.1 + intersección $\leq \pm 160$ pg/mL, coeficiente de correlación ≥ 0.95 .

Estable durante 8 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 12 meses a -20 °C (± 5 °C). Congelar sólo una vez.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 07125941190, CalSet GDF-15 para 4 x 1.0 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II para 4 x 2.0 mL
- REF 07299010190, Diluent MultiAssay, 45.2 mL de diluyente para muestras

Equipo usual de laboratorio

Analizador **cobas e** 801

Material adicional para el analizador **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución de sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- REF 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado mediante el pesaje de GDF-15 recombinante en suero equino.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (si se emplea el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Cardiac II.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Elecsys GDF-15

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en pg/mL.

Interpretación de los resultados

La edad avanzada, la arteriosclerosis y el envejecimiento del corazón (como p.ej. la fibrosis) producen disfunción cardíaca. Desde el punto de vista clínico, la insuficiencia cardíaca se desarrolla de forma individual y frecuentemente es asintomática en estadio precoz.^{14,15,16} La enfermedad cardiovascular (EC) es un factor principal de concentraciones elevadas de GDF-15 circulantes. Los individuos extrahospitalarios con concentraciones elevadas de GDF-15 tienen un riesgo elevado para desarrollar EC, enfermedad renal crónica y diferentes tipos de cáncer.^{17,18,19,20,21} El GDF-15 constituye un marcador de mortalidad por cualquier causa, de mortalidad cardiovascular y de episodios cardiovasculares no fatales en pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Para el diagnóstico, las concentraciones de GDF-15 deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes (p. ej. de imagen, de laboratorio, trastornos colaterales, efectos del tratamiento).

Basados en los valores actuales de GDF-15, el esquema de evaluación de riesgo de sangrado ABC puede mejorar el pronóstico de la hemorragia grave.¹³ En las guías de la ESC de 2016 sobre la FA, se recomienda el uso de la escala de riesgo de sangrado ABC (clase IIa, nivel de evidencia B).²²

Consulte las instrucciones detalladas publicadas por Hijazi et al. para calcular el riesgo de sangrado del paciente durante un año a base de los valores de GDF-15 usando la escala de riesgo de sangrado ABC.¹³

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 μmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 10233 nmol/L o ≤ 2500 ng/mL
Factores reumatoideos	≤ 1200 UI/mL
IgG	≤ 55 g/L
IgM	≤ 10 g/L
IgA	≤ 13 g/L
Albúmina	≤ 70 g/L

Criterio: recuperación dentro de ± 80 pg/mL para las concentraciones de GDF-15 ≤ 800 pg/mL o ± 10 % para las concentraciones > 800-2000 pg/mL o ± 14 % para las concentraciones > 2000 pg/mL del valor inicial.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de GDF-15 de hasta 150000 pg/mL.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 17 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos cardíacos sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Fármacos cardíacos

Fármaco	Concentración analizada mg/L
Apixabán	20.0
Carvedilol	37.5
Clopidogrel	75.0
Dabigatrán	300
Digoxina	0.25
Epinefrina (adrenalina)	0.50
Insulina	1.60
Lidocaína	80.0
Lisinopril	10.0
Metilprednisolona	7.50
Metoprolol	150
Nifedipina	30.0
Fenprocumona	3.00
Propafenona	300
Reteplasa	33.3
Rivaroxabán	40.0
Sacubitril	194
Simvastatina	30.0
Espironolactona	75.0
Tolbutamida	1500
Torasemida	15.0
Valsartán	206
Verapamil	240

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

400-20000 pg/mL (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 400 pg/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 20000 pg/mL o, en muestras diluidas al 1/5, hasta 100000 pg/mL.

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 350 pg/mL

Límite de Detección = 400 pg/mL

Límite de Cuantificación = 400 pg/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

Elecsys GDF-15



El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación intermedio para la precisión de $\leq 20\%$.

Dilución

Las muestras con concentraciones de GDF-15 superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent MultiAssay. Se recomienda una dilución a 1:5 (automáticamente por los analizadores o de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser ≥ 3500 pg/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

Valores teóricos

Las concentraciones circulantes de GDF-15 se determinaron en 739 muestras de voluntarios aparentemente sanos. Estos voluntarios, clínicamente bien caracterizados, tenían entre 20 y 79 años de edad. Ambos sexos fueron representados en números comparables y no se observó ninguna diferencia entre sexos.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

En la siguiente tabla se resumen las estadísticas descriptivas de las concentraciones de GDF-15 en el grupo de referencia:

Edad (años)	N	Media pg/mL	DE pg/mL	Mediana pg/mL	Percentil 95 pg/mL
20-< 30	127	514	273	429	831
30-< 40	120	564	223	500	852
40-< 50	125	660	266	614	1229
50-< 60	119	807	285	757	1466
60-< 70	122	937	306	866	1476
≥ 70	126	1187	547	1060	2199

Las concentraciones de GDF-15 en enfermedades cardiovasculares

Estratificación de riesgo basada en valores de GDF-15 para los pacientes con ICC

Se ha diseñado un estudio de rendimiento clínico realizado en las muestras del subestudio "HF ACTION"²³ para evaluar la utilidad de GDF-15 en la estratificación de riesgo de IC comparando su funcionamiento con el de predictores de riesgo ya establecidos. El objetivo primario final fue la mortalidad por cualquier causa. Los objetivos secundarios finales fueron la muerte cardiovascular (CV) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). Se han creado modelos jerárquicos de regresión de Cox en los cuales se han añadido sucesivamente covariables para cada objetivo final. Se utilizaron las siguientes covariables: demográficas (Dem): edad, sexo, raza, índice de masa corporal (IMC) y tabaquismo; parámetros clínicos (Clin): etiología, NYHA clase ≥ 3 , fracción de eyección del ventrículo izquierdo, antagonistas de aldosterona, ACEi/ARB (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina/bloqueador de los receptores de la angiotensina II), diuréticos del asa, betabloqueador, hipertensión, diabetes, ritmo cardíaco, sodio y tasa de filtración glomerular (TFG); biomarcadores: NT-proBNP, hsTnT. El análisis se efectuó con un total de 910 pacientes sujetos a un seguimiento de 4 años.

Correlación de la concentración de GDF-15 con la clasificación NYHA en los pacientes con diagnóstico de ICC

La concentración aumentada de GDF-15 (pg/mL) se correlaciona con una clasificación superior de NYHA:

	Clase funcional de la NYHA		
	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N* (%)	569 (62.5)	329 (36.2)	12 (1.3)
Media (pg/mL)	1958	2712	5619
DE (pg/mL)	2000	2503	5559
Mediana (pg/mL)	1425	1985	3231
Percentil 5 (pg/mL)	527	615	648
Percentil 95 (pg/mL)	5151	6956	≥ 20000

*Número total (N) de los participantes del estudio secundario n = 910. No participaron los pacientes clasificados como NYHA I.

Relación entre la concentración de GDF-15 transformada por log2 con la mortalidad por cualquier causa como único criterio y añadiendo covariables

El GDF-15 es un factor pronóstico independiente para la mortalidad por cualquier causa según el HR de Cox ajustado para Dem, Clin y biomarcadores:

Modelo	HR (IC* del 95 %) de niveles de GDF-15 transformados en log2	Valor p	Estadístico c (IC del 95 %)
sólo GDF-15	1.96 (1.70, 2.26)	< 0.0001	0.718 (0.672, 0.763)
GDF-15 + Dem	1.87 (1.58, 2.21)	< 0.0001	0.725 (0.679, 0.771)
GDF-15 + Dem + Clin	1.69 (1.39, 2.07)	< 0.0001	0.743 (0.700, 0.787)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.38 (1.11, 1.72)	0.0042	0.769 (0.728, 0.810)
GDF-15 + Dem + Clin + hsTnT	1.55 (1.25, 1.92)	< 0.0001	0.752 (0.709, 0.795)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.34 (1.07, 1.69)	0.0120	0.771 (0.729, 0.812)

*IC = intervalo de confianza

Relación entre la concentración de GDF-15 transformada por log2 con la muerte CV como único criterio y con la adición de covariables

El GDF-15 es un factor pronóstico independiente para la predicción de riesgo de la muerte CV según el hazard ratio (HR) de Cox ajustado para Dem, Clin y biomarcadores:

Modelo	HR (IC del 95 %) de niveles de GDF-15 transformados por log2	Valor p	Estadístico c (IC del 95 %)
sólo GDF-15	2.10 (1.77, 2.48)	< 0.0001	0.731 (0.677, 0.785)
GDF-15 + Dem	2.01 (1.64, 2.46)	< 0.0001	0.747 (0.693, 0.801)
GDF-15 + Dem + Clin	1.84 (1.44, 2.34)	< 0.0001	0.787 (0.741, 0.834)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.48 (1.14, 1.94)	0.0038	0.810 (0.766, 0.854)
GDF-15 + Dem + Clin + hsTnT	1.71 (1.32, 2.21)	< 0.0001	0.793 (0.747, 0.838)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.47 (1.12, 1.95)	0.0063	0.810 (0.766, 0.854)

Relación entre la concentración de GDF-15 transformada por log2 con hospitalización por IC como único criterio y con la adición de covariables

El GDF-15 contribuye a la predicción de riesgo de la hospitalización por IC según el hazard ratio (HR) de Cox ajustado para Dem, Clin y biomarcadores:

Modelo	HR (IC del 95 %) de niveles de GDF-15 transformados por log2	Valor p	Estadístico c (IC del 95 %)
sólo GDF-15	1.59 (1.41, 1.80)	< 0.0001	0.639 (0.599, 0.680)
GDF-15 + Dem	1.69 (1.47, 1.94)	< 0.0001	0.688 (0.653, 0.723)
GDF-15 + Dem + Clin	1.50 (1.26, 1.79)	< 0.0001	0.725 (0.690, 0.759)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.23 (1.02, 1.48)	0.0341	0.756 (0.725, 0.787)
GDF-15 + Dem + Clin + hsTnT	1.40 (1.17, 1.68)	0.0003	0.734 (0.700, 0.768)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.20 (0.99, 1.46)	0.0591	0.758 (0.727, 0.789)

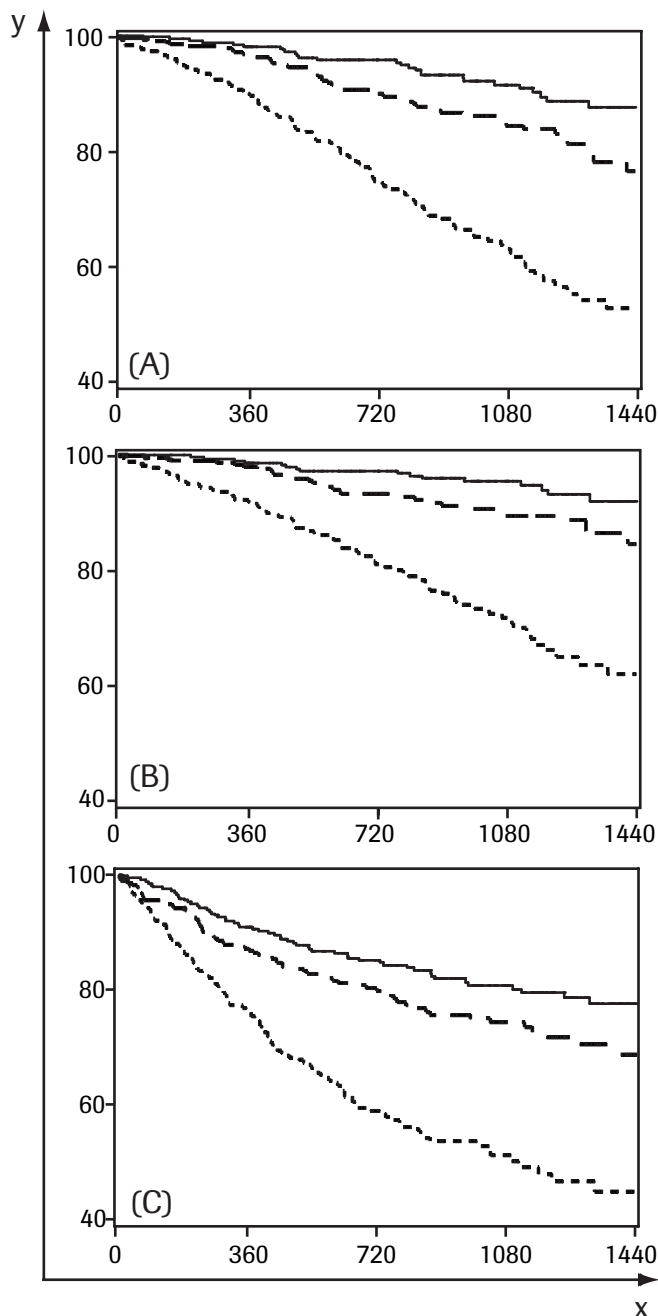
Estos resultados muestran que el GDF-15 proporciona información pronóstica significativa independiente en los pacientes con IC para un período de 4 años.

Se crearon modelos similares a concentraciones categorizadas de GDF-15 para definir los puntos de corte para los grupos de pacientes con un riesgo alto, intermedio y bajo para la mortalidad por cualquier causa y la muerte CV así como la hospitalización por IC. Se crearon dos factores binarios de GDF-15 con los teriles redondeados 1200 pg/mL y 2300 pg/mL como puntos de corte, es decir, se comparó una concentración baja frente a una concentración intermedia/alta de GDF-15 y una concentración alta frente a una concentración intermedia/baja en dos modelos separados. Se

Elecsys GDF-15

obtuvieron HR 3.10 (≥ 1200 pg/mL) y 3.40 (≥ 2300 pg/mL) para la **mortalidad por cualquier causa**. Para la **muerte cardiovascular** los HR fueron de 3.55 (≥ 1200 pg/mL) y 3.81 (≥ 2300 pg/mL) y para la **hospitalización por IC** los HR fueron de 2.06 (≥ 1200 pg/mL) y 2.50 (≥ 2300 pg/mL).

Un modelo similar con factores para tres categorías de GDF-15 (concentración baja, intermedia y alta) resultó, para la **mortalidad por cualquier causa** (ver diagrama A de abajo), en un HR de 1.81 (intermedia frente a baja) y 4.72 (alta frente a baja), para la **muerte cardiovascular** (ver diagrama B de abajo) los HR fueron de 1.95 (intermedia frente a baja) y de 5.55 (alta frente a baja) y para la **hospitalización por IC** (ver diagrama C de abajo) los HR fueron de 1.38 (intermedia frente a baja) y de 2.94 (alta frente a baja).



x = días
y = (A) % sin la mortalidad por cualquier causa
(B) % sin la muerte cardiovascular
(C) % sin la hospitalización por IC

—: < 1200 pg/mL
- - -: 1200-2299 pg/mL
...: ≥ 2300 pg/mL

Estratificación de riesgo según los valores de GDF-15 para los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (SEST)

Se ha diseñado un estudio de rendimiento clínico con muestras de un subestudio de biomarcadores del ensayo MERLIN TIMI 36²⁴ en los pacientes con SCA-SEST, para evaluar el GDF-15 como predictor de riesgo para SCA comparando su funcionamiento con el de predictores de riesgo ya establecidos. El objetivo primario final fue la mortalidad por cualquier causa y los objetivos secundarios finales fueron la muerte cardiovascular (CV) y la combinación de muerte CV/infarto de miocardio (IM). Se han creado modelos jerárquicos de regresión de Cox en los cuales se han añadido sucesivamente covariables para cada objetivo final. Se utilizaron las siguientes covariables: demográficas (Dem): edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y tabaquismo; clínicas (Clin): eGFR, historia de IC y puntuación de riesgo TIMI; biomarcadores: NT-proBNP, hsTnT. El análisis se efectuó con un total de 4330 pacientes sujetos a un seguimiento promedio de 1 año.

Estadística descriptiva de GDF-15 (pg/mL) según características iniciales de los sujetos

	Riesgo TIMI de 0-2	Riesgo TIMI de 3-4	Riesgo TIMI ≥ 5
N	1064	2323	943
Media (pg/mL)	1119	1428	1926
DE (pg/mL)	906	1139	1409
Mediana (pg/mL)	922	1163	1522
Percentil 5 (pg/mL)	471	551	677
Percentil 95 (pg/mL)	2355	3181	4651

Relación entre la concentración de GDF-15 transformada por log2 con la mortalidad por cualquier causa como único criterio y añadiendo covariables

El GDF-15 es un factor pronóstico independiente para la mortalidad por cualquier causa según el HR de Cox ajustado para Dem, Clin y biomarcadores:

Modelo	HR (IC del 95 %) de niveles de GDF-15 transformados por log2	Valor p	Estadístico c (IC del 95 %)
sólo GDF-15	2.50 (2.21, 2.84)	< 0.0001	0.740 (0.706, 0.773)
GDF-15 + Dem	2.11 (1.82, 2.44)	< 0.0001	0.759 (0.727, 0.791)
GDF-15 + Dem + Clin	1.90 (1.61, 2.24)	< 0.0001	0.787 (0.757, 0.817)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.46 (1.22, 1.75)	< 0.0001	0.822 (0.794, 0.849)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.48 (1.23, 1.76)	< 0.0001	0.822 (0.795, 0.850)

Relación entre la concentración de GDF-15 transformada por log2 con la muerte CV como único criterio y con la adición de covariables

El GDF-15 es un factor pronóstico independiente para la predicción de riesgo de la muerte CV según el hazard ratio (HR) de Cox ajustado para Dem, Clin y biomarcadores:

Modelo	HR (IC del 95 %) de niveles de GDF-15 transformados por log2	Valor p	Estadístico c (IC del 95 %)
sólo GDF-15	2.46 (2.15, 2.81)	< 0.0001	0.733 (0.697, 0.769)
GDF-15 + Dem	2.07 (1.77, 2.42)	< 0.0001	0.758 (0.723, 0.792)
GDF-15 + Dem + Clin	1.78 (1.50, 2.13)	< 0.0001	0.796 (0.765, 0.827)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.37 (1.13, 1.67)	0.0012	0.827 (0.799, 0.855)

Elecsys GDF-15

Modelo	HR (IC del 95 %) de niveles de GDF-15 transformados por log2	Valor p	Estadístico c (IC del 95 %)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.39 (1.14, 1.68)	0.0009	0.829 (0.801, 0.857)

Relación entre la concentración de GDF-15 transformada por log2 con la combinación de muerte CV/IM como único criterio y con la adición de covariables

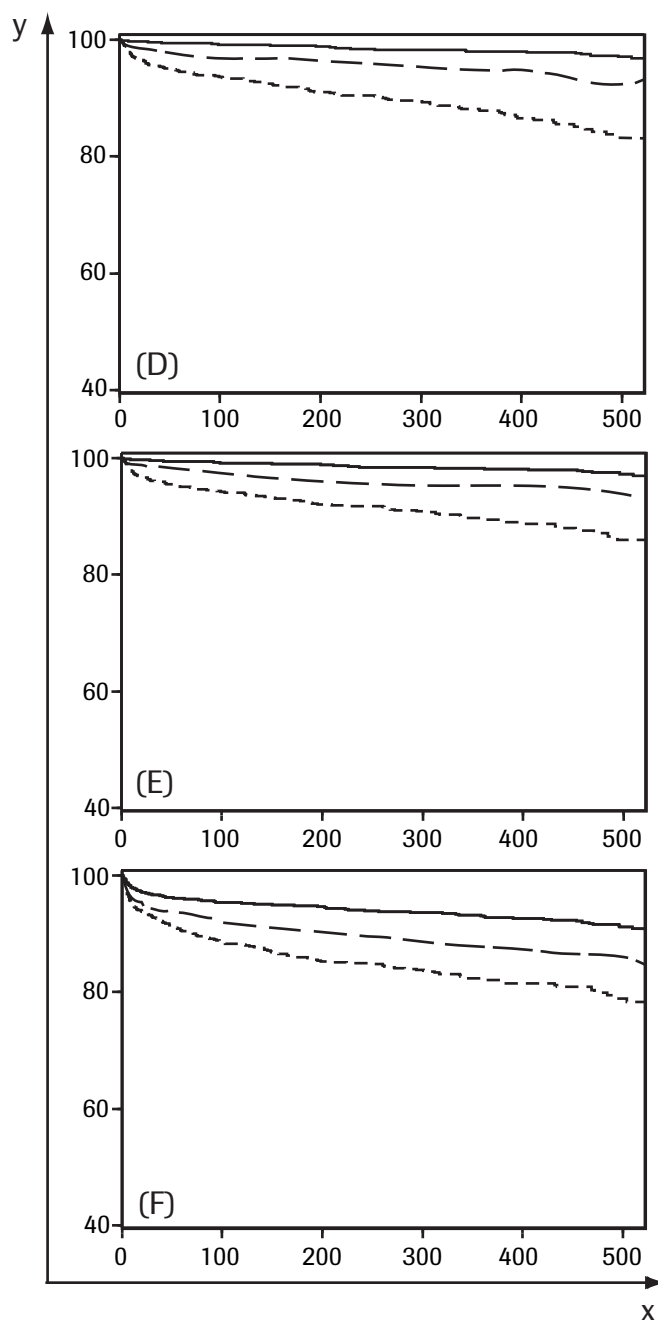
El GDF-15 es un factor pronóstico independiente para la combinación de muerte CV/IM según el hazard ratio (HR) de Cox ajustado para Dem, Clin y biomarcadores:

Modelo	HR (IC del 95 %) de niveles de GDF-15 transformados por log2	Valor p	Estadístico c (IC del 95 %)
sólo GDF-15	1.77 (1.60, 1.95)	< 0.0001	0.633 (0.606, 0.660)
GDF-15 + Dem	1.58 (1.41, 1.78)	< 0.0001	0.651 (0.625, 0.678)
GDF-15 + Dem + Clin	1.39 (1.23, 1.58)	< 0.0001	0.696 (0.671, 0.721)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.18 (1.04, 1.35)	0.0132	0.718 (0.693, 0.742)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.19 (1.04, 1.36)	0.0103	0.720 (0.696, 0.744)

Estos resultados muestran que el GDF-15 proporciona información pronóstica significativa independiente para pacientes con SCA-SEST para un período promedio de 1 año.

Se crearon modelos similares con una concentración de GDF-15 categorizada para definir los puntos de corte para los grupos de pacientes con un riesgo alto, intermedio y bajo para la mortalidad por cualquier causa y la muerte CV así como la combinación de muerte CV/IM. Se crearon dos factores binarios de GDF-15 con los tertiles redondeados 1200 pg/mL y 1800 pg/mL como puntos de corte, es decir, se comparó una concentración baja frente a una concentración intermedia/alta de GDF-15 y una concentración alta frente a una concentración intermedia/baja en dos modelos separados. Se obtuvieron HR 4.34 (≥ 1200 pg/mL) y 4.17 (≥ 1800 pg/mL) para la **mortalidad por cualquier causa**. Para la **muerte cardiovascular** los HR fueron de 4.03 (≥ 1200 pg/mL) y 3.80 (≥ 1800 pg/mL) y para la combinación de **muerte CV/IM** los HR fueron de 2.16 (≥ 1200 pg/mL) y 2.13 (≥ 1800 pg/mL).

Un modelo similar con factores para tres categorías de GDF-15 (concentración baja, intermedia y alta) generó, para la **mortalidad por cualquier causa** (ver diagrama D de abajo), un HR de 2.63 (intermedia frente a baja) y 6.32 (alta frente a baja), para la **muerte CV** (ver diagrama E de abajo) los HR fueron de 2.57 (intermedia frente a baja) y de 5.79 (alta frente a baja) y para la combinación **muerte CV/IM** (ver diagrama F de abajo) los HR fueron de 1.78 (intermedia frente a baja) y de 2.72 (alta frente a baja).



x = días
 y = (D) % sin mortalidad por cualquier causa
 (E) % sin muerte CV
 (F) % sin muerte CV/IM

—: < 1200 pg/mL
 - - : 1200-1799 pg/mL
 - - -: ≥ 1800 pg/mL

La estratificación de riesgo de pacientes con fibrilación auricular (FA) basada en los valores de GDF-15

Se ha desarrollado y validado una nueva escala para la predicción de hemorragias graves llamada ABC que tiene en cuenta la edad, la historia clínica en cuanto a hemorragia y la concentración de tres biomarcadores (GDF-15, cTnT-hs y hemoglobina). Se desarrolló a partir de dos grandes cohortes (ARISTOTLE²⁵ & RE-LY²⁶) de pacientes de FA tratados con anticoagulantes orales.¹³ La escala de riesgo ABC tiene un mayor grado de discriminación que las escalas HAS-BLED y ORBIT aunque estas últimas están más difundidas.

Cohorte de derivación

La escala pronóstica ABC para el riesgo de sangrado ha sido desarrollada en un estudio clínico doble ciego y aleatorio llamado ARISTOTLE. En este

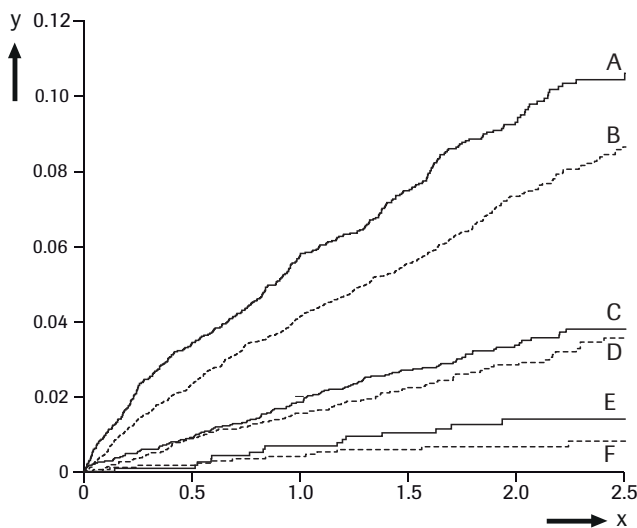
estudio participaron 18201 pacientes con FA con un riesgo elevado de ataque cerebrovascular que provenían de 1034 hospitales en 39 países entre diciembre de 2006 y abril de 2010. Gracias a la inclusión de 39 países fueron representadas y caracterizadas todas las etnias principales (~25 % provenientes de Norteamérica ~20 % de América Latina, ~40 % de Europa y ~16 % de Asia).

Los autores del estudio demostraron que los predictores más potentes fueron GDF-15, hemoglobina, cTNT-hs, edad y una historia de sangrado. Por esta razón, sólo se utilizaron estos cinco criterios en el modelo final debido al hecho de que cubren aproximadamente el 91.3 % del modelo completo. La escala de riesgo ABC fue superior a las escalas HAS-BLED (índice c 0.68 frente a 0.61) y a la escala ORBIT (índice c 0.68 frente a 0.65).^{13,25}

Cohorte de validación externa

La validación externa se efectuó con 16212 personas-años de seguimiento y 463 eventos mayores de hemorragia adjudicados en un estudio prospectivo multicéntrico y aleatorio llamado RE-LY. En éste se compararon dos dosis ciegas de dabigatrán con un ensayo abierto de warfarina involucrando a 18113 pacientes con FA en 951 hospitales en 44 países entre diciembre de 2005 y marzo de 2009. Gracias a la inclusión de 44 países, fueron representadas y caracterizadas todas las etnias principales (específicamente, 15 % de pacientes asiáticos). El análisis de la cohorte de validación confirmó que la escala de riesgo ABC fue superior a las escalas HAS-BLED (índice c de 0.71 frente a 0.62) y a la escala ORBIT (índice c de 0.71 frente a 0.68).^{13,26}

Además, el análisis de la tasa de incidencia para las diferentes clases de riesgos a partir de los datos de la derivación y de la validación demostró la buena capacidad discriminativa de la escala de riesgo ABC en cuanto a la distribución de los pacientes con FA en diferentes subgrupos (vea la figura de abajo).



Análisis de regresión acumulada de un año de hemorragia grave para las cohortes de derivación y de validación incluida la escala ABC.¹³

x = tiempo (años)

y = tasa de incidencia acumulada

A-F = clases de riesgo de un año:

A = > 2 % (cohorte de validación); B = > 2 % (cohorte de derivación);

C = 1-2 % (cohorte de validación); D = 1-2 % (cohorte de derivación);

E = < 1 % (cohorte de validación); F = < 1 % (cohorte de derivación)

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento del test en el analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory

Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 801					
		Repetibilidad		Precisión intermedia	
Muestra	Media pg/mL	DE pg/mL	CV %	DE pg/mL	CV %
Suero humano 1	561	7.87	1.4	11.3	2.0
Suero humano 2	1040	13.3	1.3	22.5	2.2
Suero humano 3	1204	14.0	1.2	24.5	2.0
Suero humano 4	1774	20.0	1.1	35.1	2.0
Suero humano 5	10375	121	1.2	239	2.3
Suero humano 6	18485	235	1.3	327	1.8
PC ^{b)} Cardiac II 1	1341	12.2	0.9	23.8	1.8
PC Cardiac II 2	7428	132	1.8	162	2.2

b) PC = PreciControl

Comparación de métodos

a) Una comparación entre el test Elecsys GDF-15, [REF] 08946809190 (analizador **cobas e 801**; y) y el test Elecsys GDF-15, [REF] 07028172190 (analizador **cobas e 801**; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 138

Passing/Bablok²⁷

y = 1.01x - 14.8

r = 0.991

Regresión lineal

y = 1.01x - 11.9

r = 1.00

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 403 y 19587 pg/mL.

b) Una comparación entre el test Elecsys GDF-15, [REF] 08946809190 (analizador **cobas e 801**; y) y el test Elecsys GDF-15, [REF] 08946779190 (analizador **cobas e 601**; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 129

Passing/Bablok²⁷

y = 0.976x + 30.8

r = 0.985

Regresión lineal

y = 0.970x + 59.8

r = 1.00

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 454 y 19191 pg/mL.

Especificidad analítica

No se encontró reactividad cruzada significativa para el factor de necrosis tumoral beta (< 0.2 %; concentración analizada 100 ng/mL) ni para la proteína C reactiva (< 0.001 %; concentración analizada 200 mg/L).

Referencias bibliográficas

- Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. Clin Chem 2007;53(2):2284-291.
- Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. Curr Heart Fail Rep 2012;9:337-345.
- Kempf T, Björklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2858-2865.
- Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. Lancet 2016;pii: S0140-6736(16)31276-4.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 2007;115:962-971.

- 6 Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293-303.
- 7 Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122:1387-1395.
- 8 Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054-1060.
- 9 Wiedera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2013;59:1497-1505.
- 10 Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome. Observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):203-210.
- 11 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- 12 O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258-3264.
- 13 Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302-2311.
- 14 Thomas J, Wang KC, Wollert MG, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress The Framingham Heart Study. *Circulation* 2012;126:1596-1604.
- 15 Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, et al. Ideal Cardiovascular Health Associations With Biomarkers and Subclinical Disease and Impact on Incidence of Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2014;130:1676-1683.
- 16 Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, et al. Biomarkers of Cardiovascular Stress and Subclinical Atherosclerosis in the Community. *Clin Chem* 2014;60:1402-1408.
- 17 Resl M, Clodi M, Vila G, et al. Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes. *Heart* 2016;102:1963-1968.
- 18 Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Trans Med* 2013;2:946-952.
- 19 Pavo N, Wurm R, Neuhold S, et al. GDF-15 is associated with cancer incidence in patients with type 2 diabetes. *Clin Chem* 2016;62(12):1612-1620.
- 20 Wallentin L, Zethelius B, Berglund L, et al. GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS One* 2013;8(12):e78797.
- 21 Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem* 2017;63(1):140-151.
- 22 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EHJ* 2016; Epub August 27.
- 23 O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009;301(14):1439-1450.
- 24 Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. For the MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators, Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes The MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(16):1775-1783.
- 25 Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127(22):2166-2176.
- 26 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.
- 27 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.rocke.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.rocke.com
+800 5505 6606

