














## SÍMBOLOS

|  |  |
|--|--|
|  Producto para diagnóstico <i>in vitro</i>        |  Fecha de caducidad             |
|  Código de lote/número de lote                    |  Fecha de fabricación           |
|  Limitación de temperatura                        |  Fabricante                     |
|  Precaución, consúltense los documentos adjuntos  |  Consultar instrucciones de uso |
|  Representante autorizado en la Comunidad Europea |  Estéril, radiación             |
|  No volver a utilizar                             |  Advertencia                    |
|  Número de catálogo                               |  |

## USO PREVISTO

El tubo conservante CellSave está diseñado para la recogida y conservación de células epiteliales (células tumorales) circulantes en sangre para su recuento y fenotipado.

## INDICACIONES DE USO

Los tubos conservantes CellSave pueden utilizarse para el seguimiento de células epiteliales (células tumorales) circulantes, lo cual puede ayudar en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

## DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Los tubos CellSave son tubos de recogida de sangre al vacío que contienen anticoagulante (EDTA) y un conservante celular. El vacío tiene por finalidad extraer aproximadamente 10 mL de sangre. El interior del tubo es estéril. Los tubos CellSave deben utilizarse junto con instrumentos de Menarini Silicon Biosystems.

## PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO

Los tubos CellSave son tubos de recogida de sangre al vacío diseñados para usarse con material de flebotomía estándar para la recogida de sangre venosa. Cada tubo contiene 300 uL de una solución que contiene edetato disódico (Na<sub>2</sub>-EDTA) y un conservante celular. El EDTA absorbe los iones de calcio, lo que impide la coagulación de la sangre. El conservante preserva la morfología y la expresión de los antígenos de superficie de las células epiteliales. El vacío de cada tubo permite extraer 10,0 mL de sangre entera venosa si se siguen los procedimientos de flebotomía estándar.

## LIMITACIONES

- El volumen de sangre extraída varía con la altitud, la temperatura ambiente, la presión barométrica, la edad del tubo, la presión venosa y la técnica de llenado.
- Las muestras deben procesarse en un plazo de 96 horas tras su recogida.
- Para el análisis de células poco comunes con el instrumento CELLTRACKS ANALYZER II®, verifique la integridad de las muestras tal y como se describe en la Guía del usuario de este instrumento.

## PRECAUCIONES

1. Los tubos pueden romperse si se conservan a una temperatura igual o inferior a 0 °C.
2. No quite el tapón de goma empujándolo con el pulgar. Quite los tapones con un movimiento de giro y tracción.
3. No utilice los tubos si contienen partículas extrañas.
4. Siga las precauciones universales. Utilice guantes, batas, protección ocular y otros materiales de protección personal, así como controles técnicos para protegerse de las salpicaduras de sangre, los escapes de sangre y la posible exposición a patógenos de transmisión sanguínea.
5. Todos los materiales de vidrio pueden romperse. Examine todos los materiales de vidrio en busca de posibles daños ocurridos durante el transporte antes de usarlos, y tome medidas de precaución durante su manipulación.
6. Manipule todas las muestras biológicas y los objetos cortantes y punzantes para recogida de sangre (lancetas, agujas, adaptadores lúer y equipos de recogida de sangre) conforme a las normas y procedimientos de su centro. Obtenga la atención médica apropiada en caso de exposición a muestras biológicas (por ejemplo, a través de una lesión por punción), ya que éstas podrían transmitir una hepatitis viral, la enfermedad por el VIH (SIDA) u otras enfermedades infecciosas. Utilice el protector incorporado para agujas usadas, si el dispositivo de recogida de sangre dispone de uno. Menarini Silicon Biosystems no recomienda volver a tapar las agujas usadas. No obstante, debe seguir en todo momento las normas y procedimientos de su centro, los cuales pueden basarse en otros criterios.
7. Deseche todos los objetos cortantes y punzantes para recogida de sangre en recipientes para materiales de peligro biológico aprobados para su eliminación.
8. No se recomienda transferir muestras que hayan sido recogidas con jeringa y aguja. La manipulación adicional de objetos cortantes y punzantes tales como agujas huecas aumenta la posibilidad de lesiones por pinchazos con agujas.

9. La transferencia de muestras de una jeringa a un tubo CellSave usando un dispositivo no cortante ni punzante debe realizarse con precaución por las razones indicadas a continuación. La depresión del émbolo de la jeringa durante la transferencia puede crear una presión positiva, desplazando energicamente el tapón y la muestra y causando una salpicadura y una posible exposición a sangre. El uso de una jeringa para transferir sangre también puede causar un llenado insuficiente o excesivo de los tubos, y ocasionar una proporción sangre-aditivos incorrecta y resultados analíticos potencialmente erróneos. Los tubos CellSave están diseñados para extraer un volumen específico. El llenado ha terminado cuando el vacío deja de extraer sangre, aunque algunos tubos pueden llenarse parcialmente debido a la resistencia del émbolo cuando se llenan usando una jeringa.
10. Si se recoge sangre a través de una vía intravenosa, asegúrese de que se haya eliminado la solución intravenosa antes de comenzar a llenar los tubos CellSave.
11. El llenado insuficiente o excesivo de los tubos ocasiona una proporción sangre-aditivos incorrecta y puede generar resultados analíticos erróneos.
12. Precaución: las muestras deben transportarse y almacenarse a una temperatura entre 15–30 °C. La refrigeración de las muestras antes de su procesamiento puede poner en peligro su integridad.
13. **ADVERTENCIA:** este reactivo contiene imidazolidinil urea. A continuación se especifican las declaraciones de peligros y precauciones:<sup>1</sup>  
H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.  
Prevenición:  
P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.  
P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.  
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.

Para obtener información adicional, consulte la ficha de seguridad en [www.cellsearchctc.com](http://www.cellsearchctc.com)

## Prevenición del reflujo

Dado que los tubos conservantes CellSave contienen aditivos, es importante evitar el posible reflujo desde el tubo, ya que podrían producirse reacciones adversas. Para evitar el reflujo, tome las siguientes precauciones:

1. Coloque el brazo del paciente en posición descendente.
2. Sujete el tubo con el tapón hacia arriba.
3. Suelte el torniquete en cuanto comience a fluir sangre.
4. Asegúrese de que la solución del interior del tubo no entre en contacto con el tapón ni con el extremo de la aguja durante la venopunción.

## CONSERVACIÓN

- Conserve los tubos a una temperatura de 4–30 °C. No los utilice si el aditivo no es transparente e incoloro. No los utilice después de la fecha de caducidad.
- **Conserve o transporte las muestras a temperaturas de 15–30 °C. Puede ser necesario un aislamiento apropiado para el transporte en condiciones de temperatura extremas.**

## PROCEDIMIENTO

### Materiales suministrados

Tubos conservantes CellSave. Contenido: 300 uL de solución que contiene 4,6% de Na<sub>2</sub> EDTA y 36% de conservante celular, 0,36% de polietilenglicol y 0,46% de componentes inertes.

### Materiales necesarios no suministrados

Agujas y adaptadores para recogida de sangre, paños con alcohol, torniquete.

1. Realice la venopunción conforme al procedimiento del CLSI H3-A6, *Procedure for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture* (Procedimiento para la recogida de muestras de sangre con fines diagnósticos mediante venopunción). Si se va a extraer sangre a más de un tipo de tubo, realice el procedimiento primero con los tubos CellSave.
2. Llene el tubo hasta que se detenga el flujo de sangre.
3. Separe el tubo del adaptador e inviértalo suavemente 8 veces para mezclarlo. La inversión del tubo evita la coagulación. Mezclar insuficiente o tardíamente puede originar resultados analíticos inexactos.
4. Procese la muestra en las 96 horas siguientes a su recogida. Conserve las muestras a temperaturas de 15–30 °C.

## RENDIMIENTO

### Recuperación

La recuperación se evaluó añadiendo a las muestras números bajos de células tumorales (0, 50, 100 y 200 células/7,5 mL) y números altos de células tumorales (0, 100, 1000 y 10.000 células/7,5 mL). Se recogió sangre de 5 donantes sanos en tubos CellSave y se añadieron células SKBR-3 (una estirpe de células de cáncer de mama). Las muestras se procesaron y tñieron con un colorante de ácidos nucleicos, anti-CD45-APC y anti-CK-PE utilizando el sistema de procesamiento semiautomático de muestras CELLPREP™ y se analizaron utilizando el citómetro de flujo FACSCalibur con esferas para permitir el cálculo de recuentos absolutos de células. Para el experimento de adición de números bajos de células tumorales, la ecuación de regresión fue  $y=0,8x+4,7$  y el coeficiente de correlación fue  $R^2=0,98$ . Para el experimento de adición de números altos de células tumorales, la ecuación de regresión fue  $y=0,9x+6,2$  y el coeficiente de correlación fue  $R^2=0,99$ .

**Tabla 1.** Datos de recuperación para la adición de números bajos y altos de células tumorales SKBR-3

| Donante                 | adición baja |       |       |       | adición alta |       |       |        |
|-------------------------|--------------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|--------|
|                         | 0            | 50    | 100   | 200   | 0            | 100   | 1000  | 10.000 |
| A                       | 2            | 31    | 89    | 164   | 2            | 84    | 876   | 8259   |
| B                       | 2            | 44    | 97    | 141   | 4            | 74    | 775   | 8185   |
| C                       | 5            | 51    | 92    | 175   | 1            | 75    | 880   | 9342   |
| D                       | 1            | 46    | 81    | 153   | 2            | 118   | 846   | 8030   |
| E                       | 4            | 52    | 82    | 181   | 2            | 106   | 959   | 9014   |
| % medio de recuperación | 3            | 45    | 88    | 163   | 2            | 91    | 867   | 8566   |
|                         |              | 89,3% | 88,2% | 81,4% |              | 91,3% | 86,7% | 85,7%  |

### Sustancias interferentes

Se recogió sangre de 5 donantes sanos en tubos con EDTA y tubos CellSave y se añadieron aproximadamente 800 células SKBR-3. Se añadieron a los tubos CellSave posibles sustancias interferentes (hemólisis, 5+; hiperlipidemia, 1,94–2,04% de grasa emulsificada; hiperbilirrubinemia, 7,0 mg/dL) para determinar el efecto sobre la recuperación y el recuento de células tumorales. Se procesaron muestras por duplicado utilizando el sistema de procesamiento semiautomático de muestras CELLPREP™ y se analizaron con el citómetro de flujo FACSCalibur. Las muestras de sangre entera con hemólisis, hiperlipidemia e hiperbilirrubinemia recogidas en el tubo CellSave no interfieren en la recuperación y el recuento de células tumorales.

**Tabla 2.** Recuperación de células tumorales añadidas para 7,5 mL de sangre entera

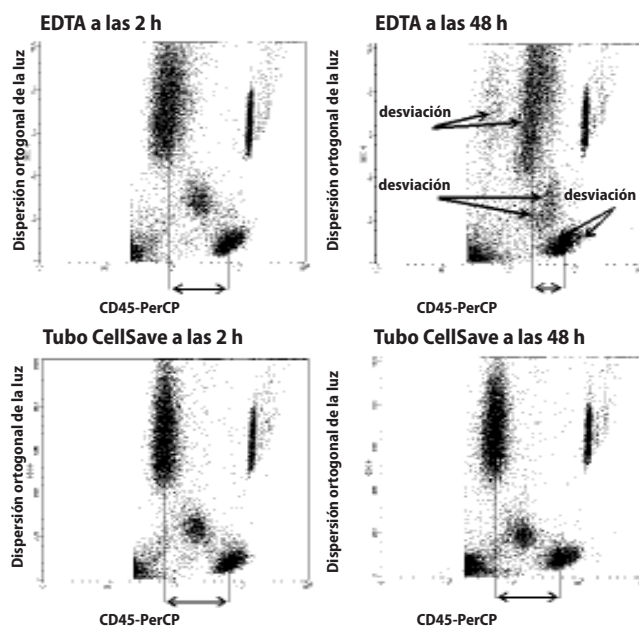
| Donante | Control de EDTA           |                        |                | Control CellSave          |                        |                |
|---------|---------------------------|------------------------|----------------|---------------------------|------------------------|----------------|
|         | Nº de células recuperadas | Nº de células añadidas | % recuperación | Nº de células recuperadas | Nº de células añadidas | % recuperación |
| A1      | 452                       | 828                    | 55%            | 388                       | 696                    | 56%            |
| A2      | 445                       | 828                    | 54%            | 486                       | 696                    | 70%            |
| B1      | 802                       | 749                    | 107%           | 689                       | 696                    | 99%            |
| B2      | 711                       | 749                    | 95%            | 690                       | 696                    | 99%            |
| C1      | 580                       | 771                    | 75%            | 289                       | 716                    | 40%            |
| C2      | 451                       | 771                    | 58%            | 272                       | 716                    | 38%            |
| D1      | 571                       | 771                    | 74%            | 552                       | 716                    | 77%            |
| D2      | 642                       | 771                    | 83%            | 636                       | 716                    | 89%            |
| E1      | 610                       | 771                    | 79%            | 526                       | 716                    | 73%            |
| E2      | 541                       | 771                    | 70%            | 535                       | 716                    | 75%            |
| SD      | 581                       |                        | 75%            | 506                       |                        | 72%            |
| media   | 117                       |                        | 17%            | 150                       |                        | 22%            |

| Donante | CellSave, hemólisis       |                        |                | CellSave, hiperlipidemia  |                        |                | CellSave, hiperbilirrubinemia |                        |                |
|---------|---------------------------|------------------------|----------------|---------------------------|------------------------|----------------|-------------------------------|------------------------|----------------|
|         | Nº de células recuperadas | Nº de células añadidas | % recuperación | Nº de células recuperadas | Nº de células añadidas | % recuperación | Nº de células recuperadas     | Nº de células añadidas | % recuperación |
| A1      | 482                       | 696                    | 69%            | 664                       | 696                    | 95%            | 638                           | 696                    | 92%            |
| A2      | 502                       | 696                    | 72%            | 691                       | 728                    | 95%            | 612                           | 728                    | 84%            |
| B1      | 514                       | 696                    | 74%            | 748                       | 696                    | 107%           | 678                           | 696                    | 97%            |
| B2      | 571                       | 696                    | 82%            | 712                       | 696                    | 102%           | 679                           | 696                    | 98%            |
| C1      | 499                       | 716                    | 70%            | 568                       | 716                    | 79%            | 561                           | 716                    | 78%            |
| C2      | 470                       | 716                    | 66%            | 599                       | 716                    | 84%            | 514                           | 716                    | 72%            |
| D1      | 582                       | 716                    | 81%            | 628                       | 716                    | 88%            | 651                           | 716                    | 91%            |
| D2      | 551                       | 716                    | 77%            | 549                       | 716                    | 77%            | 589                           | 716                    | 82%            |
| E1      | 571                       | 716                    | 80%            | 620                       | 716                    | 87%            | 554                           | 716                    | 77%            |
| E2      | 499                       | 716                    | 70%            | 620                       | 716                    | 87%            | 584                           | 716                    | 82%            |
| SD      | 524                       |                        | 74%            | 640                       |                        | 90%            | 606                           |                        | 85%            |
| media   | 41                        |                        | 6%             | 63                        |                        | 10%            | 55                            |                        | 9%             |

### Conservación de antígenos para el fenotipo

La capacidad de distinguir las diferentes poblaciones celulares se ve afectada claramente por la edad de la muestra en el momento de su análisis, a menos que se conserve la muestra. La conservación de los leucocitos refleja la calidad de la muestra para el análisis de células tumorales circulantes. La figura 1 muestra un ejemplo típico de la densidad del antígeno CD45 de las diferentes poblaciones celulares de sangre extraída en un tubo estándar con EDTA y en un tubo CellSave. La sangre se analizó a las 2 horas de su extracción y de nuevo a las 48 horas aproximadamente de la extracción. El grado de separación entre linfocitos y granulocitos viene indicado por la longitud de las barras horizontales en el eje de abscisas de cada gráfica. La separación entre ambas poblaciones celulares disminuye con el tiempo en el tubo con EDTA. La separación se mantiene en el tubo CellSave. Las flechas de la figura que señalan las poblaciones de linfocitos, monocitos y granulocitos muestran la desviación de estas poblaciones celulares debido al envejecimiento de las muestras de sangre. Esto dificulta la distinción de estas poblaciones celulares.

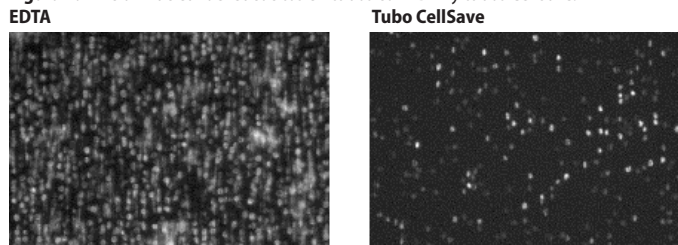
**Figura 1.** Separación de grupos de células durante el envejecimiento de sangre recogida en tubos con EDTA y tubos CellSave.



### Calidad de las muestras

La calidad de la muestra es importante para conseguir una detección adecuada de células epiteliales raras. La integridad de los leucocitos de muestras de sangre enriquecidas inmunomagnéticamente con células epiteliales con el sistema CELLPREP™ es una excelente medida de esta calidad. La figura 2 muestra imágenes de tinción nuclear (DAPI, 4', 6-diamidino-2-fenilindol) de muestras de sangre recogidas en tubos con EDTA y tubos CellSave que se procesaron después de 24 horas con un sistema CELLPREP™. Las imágenes se tomaron con un objetivo de x10 en un microscopio de fluorescencia. Mientras que en la muestra recogida en el tubo con EDTA hay abundante material nuclear, en la muestra recogida en el tubo CellSave sólo hay objetos redondeados (leucocitos).

**Figura 2.** Tinción nuclear de leucocitos en tubos con EDTA y tubos CellSave.



CELLSEARCH®, CELLTRACKS®, CELLTRACKS ANALYZER II® y AUTOPREP® son marcas de Menarini Silicon Biosystems Inc.

Esta tecnología, incluidos los productos y/o los componentes asociados, así como los procedimientos y sistemas de instrumental aquí descritos están protegidos por patentes de EE.UU. y por las correspondientes patentes internacionales y solicitudes de patentes pendientes, entre las que se incluyen: números de patente en EE. UU. 6,136,182; 6,551,843; 6,623,982; 6,790,366; 7,011,794 y 7,332,288.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Safety Data Sheet according to Regulation (EC) No. 1907/2006, CellSave Preservative 20 Tubes, Version 1.1, Revision Date 2015-03-20

## HISTORIAL DE REVISIONES

| Fecha de revisión | Código de componente | Descripción de cambio técnico  |
|-------------------|----------------------|--|
| 2017-07-03        | e631600045_ES        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ha ampliado el sufijo</li> <li>Se ha cambiado el número de referencia del documento de DS-SPE-25456 a LBL-0026</li> <li>Se ha actualizado el nombre de la empresa 'JANSSEN DIAGNOSTICS, una división de JANSSEN PHARMACEUTICA NV' a 'Menarini Silicon Biosystems Inc.'</li> <li>Se han actualizado los nuevos atributos corporativos, incluidos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>logotipo de Menarini Silicon Biosystems</li> <li>dirección de EC/REP</li> <li>dirección de fabricación</li> </ul> </li> <li>Fecha de revisión actualizada</li> </ul>   |
| 2017-01-04        | e631600044_ES        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ha ampliado el sufijo</li> <li>Información de patente actualizada</li> <li>Se ha actualizado la fecha de revisión</li> </ul>   |
| 2016-04-20        | e631600043_ES        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ha ampliado el sufijo</li> <li>Se ha actualizado el nombre de empresa BVBA a 'JANSSEN DIAGNOSTICS, una división de JANSSEN PHARMACEUTICA NV'</li> <li>Se han eliminado todas las apariciones de marca comercial registrada MAGNEST</li> <li>Se ha actualizado la fecha de revisión</li> </ul>  |
| 2015-05-15        | e631600042_ES        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ha añadido el número DS a los números de pieza</li> <li>Se ha ampliado el sufijo</li> <li>En la sección Símbolos: se ha cambiado el pictograma de irritante por el pictograma de advertencia de cumplimiento con GHS               <ul style="list-style-type: none"> <li>En Precauciones, Paso 13:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>* Se ha eliminado 'Riesgo y seguridad' y se ha reemplazado por 'Peligros y precauciones'</li> <li>* Se han reemplazado las declaraciones R22 y S28 existentes por las declaraciones P de los CellSave Preservative 20 Tubes Ficha de seguridad</li> </ul> </li> <li>Se ha actualizado la bibliografía</li> <li>Se ha actualizado la dirección</li> <li>Se ha actualizado la fecha de revisión</li> </ul> </li> </ul>  |
| 2013-08-29        | e631600041_ES        | <p>Técnicamente equivalente a 631500041_ES, con los siguientes cambios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se le ha asignado un número de componente nuevo.</li> <li>Se han actualizado los nuevos atributos corporativos, incluidos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>logotipo de Janssen</li> <li>dirección de fabricación</li> <li>dirección de EC/REP</li> <li>números de teléfono</li> <li>sitio web</li> </ul> </li> <li>Actualizados todos los casos de Veridex, LLC a Janssen Diagnostics, LLC</li> <li>Sección <b>SÍMBOLOS</b>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>añadido el símbolo de fecha de fabricación y el texto "Fecha de fabricación"</li> <li>añadido el símbolo de advertencia de productos irritantes y el texto "Irritante"</li> </ul> </li> <li>Actualizada la declaración de patente en EE. UU.</li> <li>Fecha de revisión actualizada</li> </ul> |



Menarini Silicon Biosystems Inc.  
10355 Science Center Drive,  
Suite 210  
San Diego, CA 92121  
USA  
documents.cellsearchctc.com  
Teléfono: 1-877-837-4339  
00 8000 8374339 (EU)



Menarini Silicon Biosystems SpA  
Via Giuseppe Di Vittorio 21B/3  
40013 Castel Maggiore (Bologna)  
Italy



Publicado en junio del 2017