



Wallac Oy
Mustionkatu 6
FI-20750 Turku, Finland

revvity.com

Phone +358 - (0)2 - 267 8111
Fax +358 - (0)2 - 267 8357

Statement on the company corp name and brand change

To whom it may concern

PerkinElmer, Inc., which is the wholly owner of Wallac Oy, has changed its name to Revvity, Inc.

Our manufacturing company as a legal entity is and will remain Wallac Oy, and its facilities will remain at the exact location at Mustionkatu 6, FI-20750 TURKU, FINLAND.

This company corp. name change which generates a new brand, is causing a change in our outer packaging, labeling, and instructions for use of our products with minor changes such as box color and change from the old PerkinElmer brand to Revvity.

Wallac Oy declares that the product itself has remained the same. Product safety, efficacy, functionality, and performance are not affected. As well as the name of the product and its manufacturer remains the same.

Sincerely

Petri Kallio
Managing Director

Date: June 14th, 2023



PerkinElmer, Inc., que es propietario total de Wallac Oy, ha cambiado su nombre a Revvity, Inc.

Nuestra empresa fabricante como entidad legal es y seguirá siendo Wallac Oy, y sus instalaciones permanecen en la ubicación exacta en Mustionkatu 6, FI-20750 TURKU, FINLANDIA.

Esta empresa corp. cambio de nombre por lo tanto genera una nueva marca, esto está provocando un cambio en nuestro embalaje exterior, etiquetado e instrucciones de uso de nuestros productos, con cambios menores como color de la caja y cambio de la antigua marca PerkinElmer a Revvity. Wallac Oy. Declaramos que el producto en sí sigue siendo el mismo. La seguridad del producto, eficacia, la funcionalidad y el rendimiento no se ven afectados. Así como el nombre del producto y el fabricante sigue siendo el mismo.

3018-0010
3018-001B

Neonatal Biotinidase kit

Instrucciones de uso. Reactivos para 960 [4800] ensayos

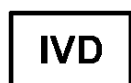
Fabricante:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia
www.revvity.com

PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

CE

revvity

SÍMBOLOS



In vitro diagnostic medical device / Dispositif médical de diagnostic *in vitro* / *In-Vitro*-Diagnostikum / Producto sanitario para diagnóstico *in vitro* / Dispositivo medico-diagnostico *in vitro* / Medicinteknisk produkt avsedd för *in vitro*-diagnostik / Medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik / Wyrób medyczny do diagnozy *in vitro* / Para uso diagnóstico *in vitro* / Medisinsk utstyr for *in vitro*-diagnostikk



Batch code / Code du lot / Chargenbezeichnung / Código de lote / Codice di lotto / Satsnummer / Batchkode / Kod partii / Número do lote / Lotnummer



Packing number / Numéro d'emballage / Packnummer / Número de envase / Numero confezioni / Förpackningsnummer / Emballagenummer / Liczba opakowań / Número de embalagem / Pakkenummer



Catalog number / Référence du catalogue / Bestellnummer / Número de catálogo / Numero di catalogo / Listnummer / Bestillingsnummer / Numer katalogowy / Código / Bestillingsnummer



Use by / Utiliser jusqu'au / Verwendbar bis / Fecha de caducidad / Utilizzare entro / Använd före / Udløbsdato / Użyć przed / Data limite de utilização / Brukes innen



Temperature limitation / Limites de température / Temperaturbegrenzung / Limitación de temperatura / Limiti di temperatura / Temperaturbegränsning / Temperaturbegrænsning / Zakres temperatur / Limite de temperatura / Temperaturbegrænsning



Contains sufficient for <n> tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Inhalt ausreichend für <n> Prüfungen / Contenido suficiente para <n> ensayos / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Räcker till "n" antal tester / Indeholder tilstrækkeligt til "n" test / Wystarczy na wykonanie <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Innholdet rekker til <n> tester



Consult instructions for use / Consulter les instructions d'utilisation / Gebrauchsanweisung beachten / Consulte las instrucciones de uso / Consultare le istruzioni per l'uso / Läs bruksanvisningen / Se bruksanvisningen / Sprawdź w instrukcji obsługi / Consultar Instruções de uso / Se bruksanvisningen



Manufacturer / Fabricant / Hersteller / Fabricante / Fabbricante / Tillverkare / Fabrikant / Wytwórca / Fabricante / Produsent



This way up / Haut / Diese Seite oben / Este lado arriba / Questo lato in alto / Denna sida upp / Denne side op / Tą stroną do góry / Este lado para cima / Denne siden opp



Recyclable / Recyclable / Recyclebar / Reciclable / Riciclabile / Återvinningsbart / Genanvendeligt / Można poddawać recyklingowi / Reciclável / Resirkulerbar



GHS07 Health Hazard / GHS07 Risque pour la santé / GHS07 Gesundheitsgefährdung / GHS07 - Riesgo para la salud / GHS07 Pericolo per la salute / GHS07 Hälsofara / GHS07 Sundhedsfare / Zagrożenia dla zdrowia GHS07 / GHS07 Risco à saúde / GHS07 Helsefare

Warning / Avertissement / Achtung / Atención / Attenzione / Varning / Advarsel / Uwaga / Atenção / Advarsel

Neonatal Biotinidase kit

FINALIDAD DEL KIT

Este kit sirve para la determinación semicuantitativa de la actividad de la biotinidasa en muestras de sangre seca en papel de filtro, como ayuda para la detección de la deficiencia de biotinidasa en recién nacidos.

Advertencia: los niveles de albúmina neonatal superiores al intervalo normal (de 2.8 a 4.4 g/dL) pueden interferir en esta prueba aumentando la actividad de la biotinidasa. Esto podría derivar en la clasificación errónea de un paciente con un resultado de biotinidasa próximo al valor de corte en la categoría "normal" cuando, en realidad, pertenecería a la categoría "deficiente". En el caso de los pacientes que presenten una concentración elevada, conocida o posible según los datos clínicos, de albúmina en sangre, es preciso utilizar un método de análisis alternativo y confirmar los resultados según las indicaciones locales para el análisis de seguimiento.

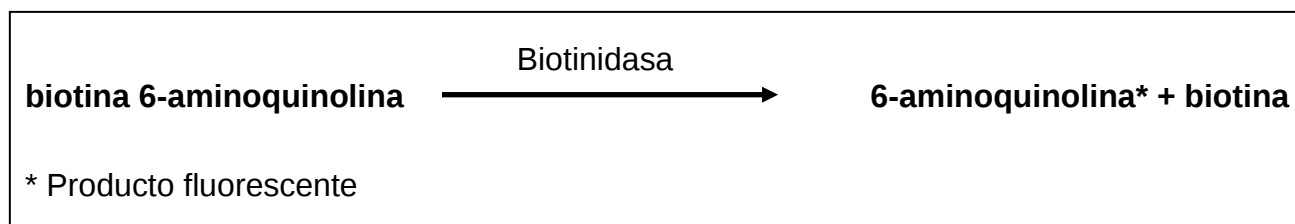
RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

La deficiencia de biotinidasa en recién nacidos es una anomalía congénita del metabolismo caracterizada por la incapacidad para utilizar la vitamina unida a la proteína de la dieta o para reciclar la biotina endógena derivada del recambio de carboxilasas (1). La deficiencia de biotina se desarrolla progresivamente, dando como resultado una deficiencia de las carboxilasas dependientes de la biotina: propionil-CoA carboxilasa, 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa y piruvato carboxilasa. El trastorno es de carácter recesivo autosómico. Los individuos que carecen de actividad de la biotinidasa muestran una variedad de síntomas que con frecuencia no están presentes en el momento del nacimiento, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad mediante observación clínica (2). Los síntomas y el momento de su aparición varían enormemente. Los niños entre dos y seis meses de edad afectados normalmente desarrollan hipotonía, ataxia, convulsiones, dificultades respiratorias y retraso en el desarrollo. Pueden manifestarse o no anomalías cutáneas (erupción cutánea o alopecia). El tratamiento con biotina es efectivo pero, si se demora la terapia, puede que los daños neurológicos no sean totalmente reversibles (1).

La incidencia informada de la deficiencia de biotinidasa es la siguiente: deficiencia profunda 1:137,401, deficiencia parcial 1:109,921, y combinación de deficiencia profunda y parcial 1:61,067 (3).

PRINCIPIOS DEL ENSAYO

El kit de biotinidasa neonatal se basa en un ensayo fluorimétrico semicuantitativo adaptado de Pitkänen y Tuuminen (4). A continuación se muestra una presentación esquemática de la reacción enzimática de biotinidasa.



La enzima biotinidasa utiliza biotinil 6-aminoquinolina (BAQ) como sustrato. La biotinidasa se encuentra en la propia muestra de sangre y durante la reacción enzimática, la BAQ se escinde en el producto fluorescente 6-aminoquinolina (6-AQ). Cuando el reactivo de sustrato de biotina reconstituido se añade a los pocillos que contienen una mancha de sangre seca perforada, el reactivo de sustrato de biotina reconstituido extrae y reconstituye las proteínas y las enzimas de la mancha. Esto permite que ocurra la reacción anterior. La actividad de la biotinidasa se indica en unidades enzimáticas (U): 1 U = 1 nmol del producto final que se forma durante un minuto y en un decilitro de sangre (1 nmol/min/dL).

La adición del etanol a los pocillos al final del ensayo detiene la reacción y precipita las proteínas, que cubren el fondo del pocillo y las manchas extraídas. El producto fluorescente (6-AQ) se forma durante la reacción como resultado de la actividad de la biotinidasa y se mide con un fluorímetro de placas. La actividad de la biotinidasa se define mediante la curva de calibración y la prueba se verifica con los controles incluidos en el kit.

La fluorescencia se mide utilizando la longitud de onda central de excitación de 355 nm y la longitud de onda central de emisión de 460 nm.

CONTENIDO DEL KIT

Las figuras entre corchetes [] se refieren al kit de 4800 ensayos.

Cada kit Neonatal Biotinidase contiene reactivos para 960 ensayos [4800 ensayos].

La fecha de caducidad del kit sin abrir viene indicada en una etiqueta exterior. Almacenar el kit a +2–+8°C. Tenga en cuenta que las tarjetas de calibrador y de control deben conservarse a -30 – -16°C antes de abrir el envase.

Reactivos

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
Biotinidase Calibrators (Calibradores de biotinidasa) (1 U = nmol/min/dL)	1 [5] tarjeta[s] de papel de filtro (Whatman nº 903) con 5 juegos de manchas de sangre seca	Almacenar congelado en la bolsa original con el desecante, protegido de la humedad y la luz. Estable a -30 – -16°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Una vez abierto, conservar a +2–+8°C durante 4 semanas como máximo. Asegúrese de que la envoltura de plástico permanezca sellada durante el almacenamiento.
A 10 U	Las actividades de la biotinidasa exactas se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.	
B 30 U		
C 130 U		
D 180 U		
E 250 U		
F 350 U		
Biotinidase Controls (Controles de biotinidasa) (1 U = nmol/min/dL)	1 [5] tarjeta[s] de papel de filtro (Whatman nº 903) con 5 juegos de manchas de sangre seca	Almacenar congelado en la bolsa original con el desecante, protegido de la humedad y la luz. Estable a -30 – -16°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Una vez abierto, conservar a +2–+8°C durante 4 semanas como máximo. Asegúrese de que la envoltura de plástico permanezca sellada durante el almacenamiento.
Normal 275 U	Los valores diana de los controles se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.	
Patológico 50 U		

Los calibradores se preparan a partir de sangre total porcina y los controles a partir de sangre total humana, con ProClin® 300 como conservante.

La actividad de biotinidasa se asigna a las unidades mediante el uso de un reactivo preparado sintéticamente, la 6-aminoquinolina (producto final de reacción), como estándar gravimétrico. La pureza del reactivo 6-aminoquinolina se analiza mediante ¹H-NMR cuantitativo.

Biotinidase Reconstitution Buffer (Tampón de reconstitución biotinidasa)	1 frasco, 50 mL [5 frascos, 50 mL]	+2—+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco. Una vez abierto, conservar a +2—+8°C durante 4 semanas como máximo.
---	---------------------------------------	---

El tampón listo para usar es un tampón de fosfato potásico, con EDTA, ProClin® 300 y sacarosa como conservantes.

**ADVERTENCIA (el tampón de reconstitución de biotinidasa contiene ProClin® 300):
Puede provocar una reacción alérgica en la piel.**

Biotinidase Substrate Reagent (Reactivo de sustrato de biotinidasa)	10 viales, liofilizado [50 viales, liofilizado]	+2—+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
--	--	---

El reactivo contiene sacarosa, tampón de fosfato, biotini 6-aminoquinolina y ditiotreitól.

Black microplates (Microplacas negras) (sin recubrimiento, 96 pocillos)	10 placas [50 placas]	+2—+25°C
---	--------------------------	----------

Barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras para la placa)	30 unidades [150 unidades]	Nota: El código de barras contiene el ID del kit, el número de lote y un número consecutivo de 5 dígitos.
---	-------------------------------	---

Adhesive microplate covers (Cubiertas adhesivas para microplacas)	10 hojas [50 hojas]	+2—+25°C
--	------------------------	----------

Lot-specific quality control certificate (Certificado de control de calidad específico del lote)	1 unidad	
---	----------	--

MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT

El kit Neonatal Biotinidase requiere los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallac Oy o Revvity, Inc. y sus distribuidores.

1. Fluorímetro, con capacidad para medir la fluorescencia desde la parte superior del pocillo y utilizando la longitud de onda central de excitación de 355 nm y la longitud de onda central de emisión de 460 nm (por ej. 1420 VICTOR™ serie D) con impresora y ordenador
2. Taladro, con capacidad para perforar discos de papel de filtro con un diámetro de 3.2 mm (1/8 pulgadas) [por ej. el Wallac DBS Puncher (nº de ref. 1296-071), Panthera-Puncher™ 9 (nº de ref. 2081-0010) o un taladro manual (nº de ref. 10457593)]
3. Agitador automático, con capacidad para agitar a 600–950 rpm [por ej. el DELFIA® Plateshake (nº de ref. 1296-003/004) o equivalente]
4. Incubador con capacidad para mantener +50 °C (± 2 °C) (por ej. el TriNEST™ Microplate Incubator Shaker, nº de ref. 1296-0050)

Además, se necesita lo siguiente:

- cubetas de dilución con tapa que ajuste perfectamente
- pipetas o cilindros graduados para medir volúmenes de reactivos en mililitros
- pipetas dispensadoras para dispensar volúmenes en microlitros o sistema de pipeteado automático
- puntas de pipeta
- recipientes de reactivo
- etanol absoluto
- tarjetas de muestras que utilicen un papel de filtro aprobado por la FDA

TOMA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

Las muestras de sangre deben tomarse mediante una punción en el talón y colocarse directamente en el papel de filtro.

Los programas de cribado neonatal difieren entre sí en el tipo de muestra requerida. En Estados Unidos, la recomendación es una mancha de sangre, de aproximadamente 12.7 mm (1/2 de pulgada) de diámetro, obtenida mediante una punción en el talón y recogida en papel de filtro. La punción de sangre neonatal en el talón se obtiene habitualmente de 2 a 6 días después del nacimiento, pero puede que en algunos programas de cribado los tiempos y el número de muestras sean distintos. Consulte las normativas de carácter local para conocer los tiempos y las tomas de muestras de cribado adecuados. El dispositivo de toma de muestras debe cumplir las normativas nacionales. Los métodos basados en muestras de sangre seca requieren de una obtención, manipulación y transporte adecuados. El documento LA4-A5 (5) del CLSI describe la técnica de toma de muestra, cuyos principales puntos se exponen a continuación:

- Limpiar la piel con una gasa mojada en alcohol y dejar secar al aire.
- Realice una punción en el talón del recién nacido con una lanceta estéril o con un dispositivo de incisión en el talón hasta una profundidad de 1.0–2.0 mm. En los niños pequeños una punción realizada a mayor profundidad puede causar daños óseos.

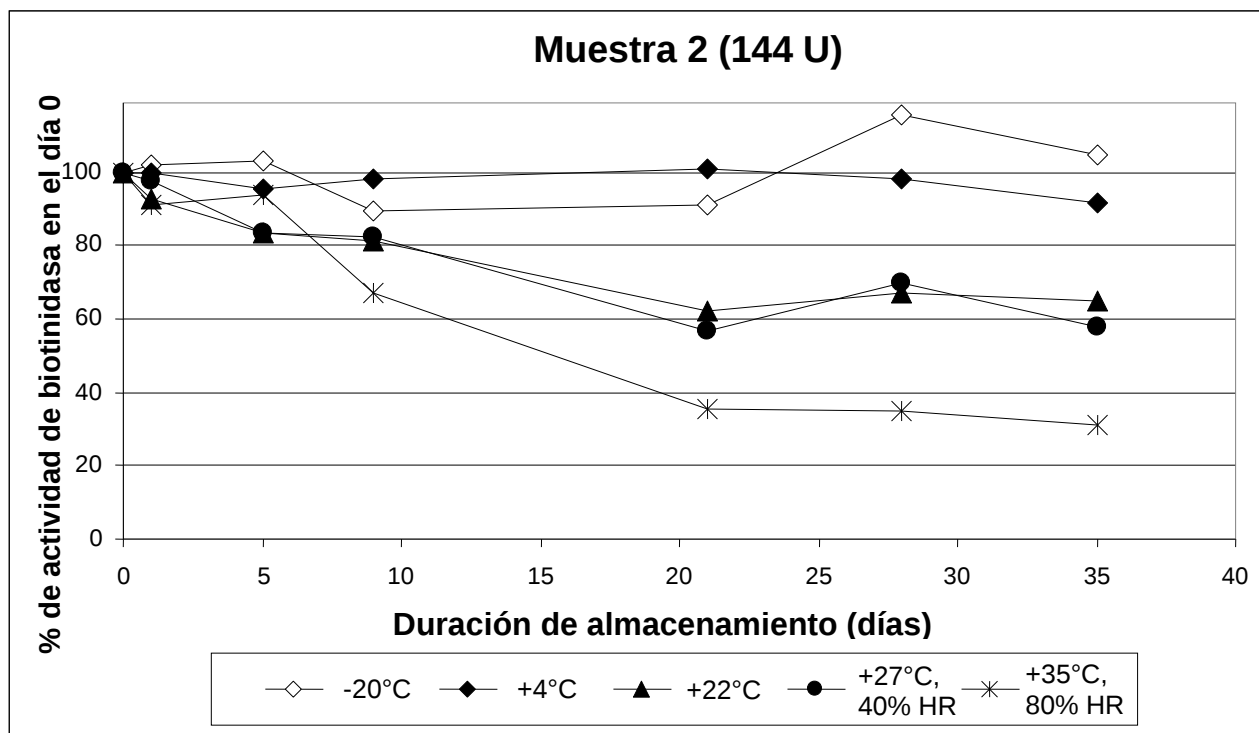
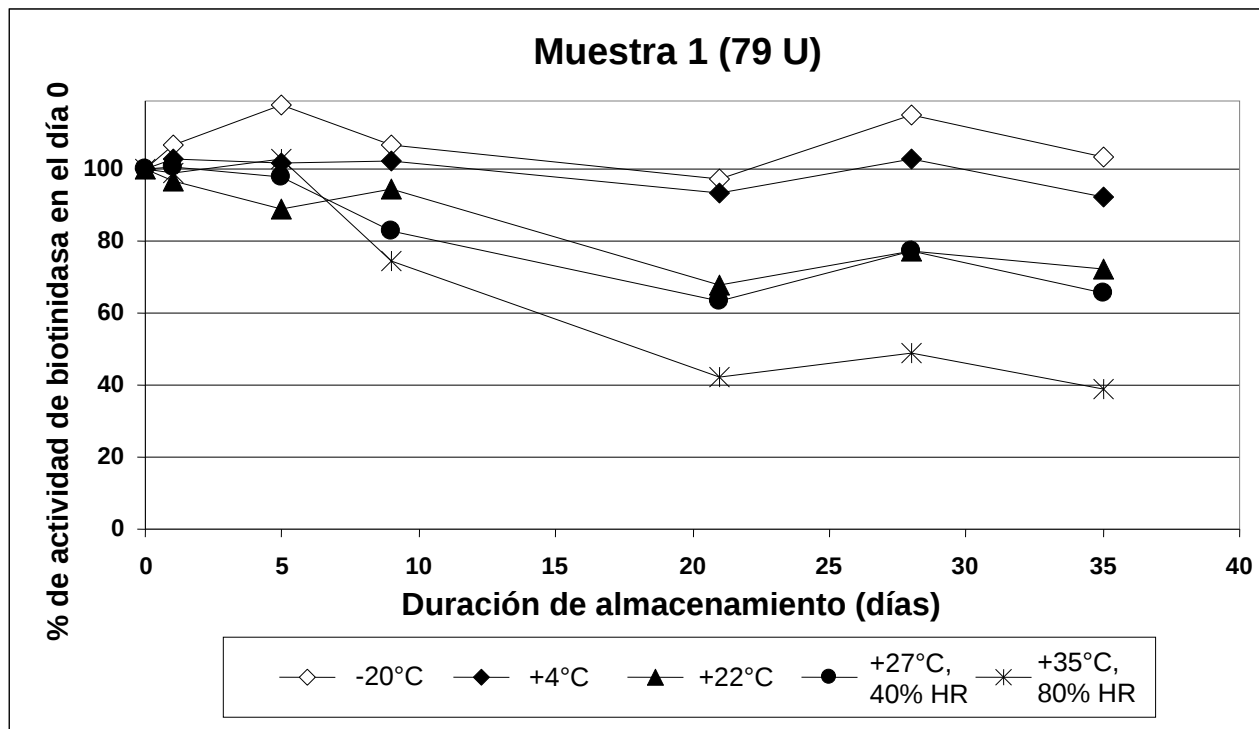
VICTOR es una marca comercial de Revvity, Inc.
Panthera-Puncher es una marca comercial de Revvity, Inc.
DELFIA es una marca registrada de Revvity, Inc.
TriNEST es una marca comercial de Revvity, Inc.

- Limpiar la primera gota de sangre. Colocar suavemente el papel de filtro sobre una gota grande de sangre y, en un solo paso, dejar que se absorba una cantidad de sangre suficiente como para llenar completamente el círculo preimpreso en el papel de filtro. Examinar ambos lados del papel de filtro para comprobar que la sangre ha penetrado y ha impregnado el papel. Si se aprieta excesivamente el sitio de punción, podría causar hemólisis de la muestra o la mezcla de líquidos tisulares con la muestra. No colocar varias gotas sucesivas en el círculo (esto ocasiona la formación de capas).
- Dejar secar la muestra de sangre al aire en posición horizontal durante al menos 3 horas a temperatura ambiente (+18–+25°C), sin exponer a la luz directa. No caliente ni apile las muestras durante el proceso de secado.
- Comprobar que se ha rellenado la información necesaria en la tarjeta de toma de la muestra. La información preimpresa mínima necesaria sobre el dispositivo de toma de muestras incluye:
 - apellido (y nombre si está disponible), sexo, fecha de nacimiento (opcional: hora de nacimiento), peso al nacer y edad; (indicar si tiene menos de 24 h), y número de identificación del paciente
 - nombre y apellido de la madre
 - fecha de toma de la muestra (opcional: hora de toma de la muestra)
 - nombre y dirección del remitente (opcional: centro en el que ha nacido)
 - nombre y número de teléfono del médico (profesional de atención sanitaria)
 - nombre y dirección del programa de cribado de neonatos
 - cada tarjeta debe tener un número de serie único y una fecha de caducidad
- Antes de colocar las muestras en un contenedor para transporte, las manchas de sangre seca de las tarjetas de toma de muestras deben separarse mediante una barrera física o girarse 180° con respecto a las tarjetas que están inmediatamente encima o debajo. También se pueden proteger las muestras de sangre colocando un papel o cartón doblado que las cubra o bien papel cristal entre las mismas.
- Para el embalaje y transporte de la muestra siga las normativas locales de correo y transporte. Las muestras no deben colocarse en recipientes sellados herméticamente (por ejemplo, bolsas de plástico o aluminio). Si es necesario, deben incluirse bolsas desecantes en número suficiente. La humedad y el vapor son perjudiciales para la muestra de sangre seca.
- Envíe por correo u otro medio de transporte la muestra al laboratorio antes de que transcurran 24 horas desde que se tomó, a no ser que el laboratorio de cribado lo determine de otra forma.

Algunos laboratorios de cribado pueden solicitar información adicional en la tarjeta, por ejemplo si el bebé fue anterior o posterior al término y, en este caso, en qué grado, si fue un parto gemelar, información acerca de la alimentación y posibles antibióticos, y si se realizó alguna transfusión de sangre. Consulte las normativas de carácter local y las políticas institucionales para conocer las desviaciones con respecto a la información mínima necesaria sobre el dispositivo de toma de muestras.

Se debe prestar especial atención a las condiciones de almacenamiento y transporte de las muestras de sangre seca (manchas de sangre seca). La influencia de la duración, de

la humedad y de la temperatura de almacenamiento en la actividad de biotinidasa se ha estudiado mediante cinco muestras artificiales de sangre seca¹. A continuación se muestran los resultados de dos muestras que representan el área más relevante desde el punto de vista clínico. Almacenar las muestras en ambientes con temperatura y humedad elevadas aumenta el riesgo de obtener falsos positivos para el cribado. Las actividades se presentan como porcentajes de la actividad del ensayo inicial.



¹ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

CUIDADOS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

Sólo el personal técnico cualificado podrá realizar las tareas de reparación de todo el equipo necesario para este kit.

Este kit contiene reactivos fabricados a partir de componentes de sangre porcina y humana. La sangre humana se ha sometido a un método de ensayo aprobado por la FDA o equivalente, y se han obtenido resultados negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos anti-hepatitis C y anticuerpos anti-VIH 1 y 2. No obstante, deben seguirse todas las precauciones recomendadas para la manipulación de derivados sanguíneos. Consultar la publicación "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories" del U.S. Department of Health and Human Services o las normas locales o nacionales.

Tratar todas las muestras de pacientes como potencialmente infecciosas.

Todos los reactivos pueden ser irritantes. Los calibradores de biotinidasa, los controles de biotinidasa y el tampón de reconstitución de biotinidasa se han preparado con ProClin® 300 como conservante, que puede causar una reacción alérgica en la piel.

Lleve prendas protectoras adecuadas, guantes y protección ocular. En caso de accidente, aclare inmediatamente con abundante agua y acuda a un médico.

Siga la normativa local para la manipulación de soluciones etanólicas.

Todos los residuos se deben eliminar siguiendo la normativa en vigor.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Realizar cada determinación por duplicado para los calibradores y los controles. En cada placa debe realizarse una curva de calibración. Las muestras pueden procesarse en simple. Antes de usarlos, se debe dejar que los reactivos y las muestras alcancen la temperatura ambiente (+19—+25°C).

1. Preparación de los reactivos

Estabilidad una vez reconstituídos

Reactivo de sustrato de biotinidasa

7 días entre +2 y +8 °C.
Manténgalo bien cerrado cuando no se utilice.

NOTA: Utilice tampón de reconstitución de biotinidasa para la reconstitución del reactivo.

Reconstituya el reactivo de sustrato de biotinidasa añadiendo 3 mL de tampón de reconstitución de biotinidasa a un vial de reactivo de sustrato de biotinidasa liofilizado. Vuelva a tapar el vial e inviértalo hacia arriba y hacia abajo de vez en cuando durante 30–60 minutos para disolver el reactivo de sustrato de la biotinidasa. Los cristales sin disolver no interfieren en el ensayo.

NOTA: Para mejorar la solubilidad, puede incubar la solución a +37–+45 °C (como en un baño de agua) durante 5–15 minutos. Vuelva a tapar el vial e inviértalo hacia arriba y hacia abajo de vez en cuando para disolver el reactivo de sustrato de biotinidasa.

Un vial de reactivo de sustrato de biotinidasa reconstituido es suficiente para una placa

2. Perfore los calibradores y los controles del kit por duplicado en los pocillos de una microplaca negra utilizando un perforador (discos de papel de filtro con un diámetro aproximado de 3.2 mm (1/8 de pulgada)). Sólo se añade un disco por pocillo. Perfore los discos en el medio de la mancha de sangre para minimizar la variación. El siguiente mapa de placas se muestra como ejemplo. Cada laboratorio puede decidir acerca de la mejor colocación de los controles y de las muestras.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Tira
Cal A	Cal A	Cal B	Cal B	Cal C	Cal C	Cal D	Cal D	Cal E	Cal E	Cal F	Cal F	A
Ctrl I	Ctrl II	1º Des	2º Des	3º Des	etc.							B
										Ctrl I	Ctrl II	H

NOTA: Utilice pipetas dispensadoras en todos los pasos.

3. Añada 25 µL de reactivo de sustrato de biotinidasa reconstituido a cada pocillo que contenga un disco de papel de filtro. **Compruebe visualmente todos los pocillos para asegurarse de que contienen líquido y dé suaves golpecitos a la placa para garantizar que todos los discos se hayan humedecido.**

4. Cubra la placa con una cubierta para microplacas adhesiva que garantice el sellado correcto, a fin de evitar que la solución se evapore de los pocillos durante el paso de incubación.
5. Incube a +50 °C (± 2 °C) durante 180 (± 10) minutos sin agitación.
6. Retire la placa del incubador y déjela reposar tapada durante 2–5 minutos a temperatura ambiente.
7. Vierta aproximadamente 25 mL de etanol absoluto por placa en un recipiente de reactivo. Debe medir el etanol para evitar que se desperdicie. Añada 225 μ L de etanol en cada pocillo. Agite la placa durante 5 minutos usando un agitador con agitación **lenta** (600–950 rpm) para mezclar el contenido de los pocillos. Deje reposar la placa a temperatura ambiente durante al menos 10 (10–60) minutos antes de realizar la medición.
8. Mida la fluorescencia utilizando la longitud de onda central de excitación de 355 nm y la longitud de onda central de emisión de 460 nm. La placa debe leerse durante la hora siguiente a la adición del etanol absoluto. Consulte el manual de usuario de su instrumento para ver información detallada.

NOTA: Si no se utiliza un fluorímetro VICTOR, habrá que ajustar la energía de excitación del fluorímetro para conseguir una curva de calibración (curva de regresión lineal ponderada) como la representada en la sección "CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO". Además, es posible que se necesite atenuación óptica con filtros de densidad neutra en la parte de emisión para evitar la saturación del detector.

Si utiliza VICTOR con el protocolo de biotinidasa predefinido, asegúrese de que cuenta con el software de la versión 1.12, revisión 2 o superior. **Cambie el algoritmo de ajuste a REGRESSION WEIGHT LINEAR en el protocolo MultiCalc® (BTNDASE).** Para obtener más información, póngase en contacto con su representante local de servicio técnico. Si cambia el número de repeticiones para muestras desconocidas, cambie también el protocolo convenientemente.

93 BTNDASE

ASSAY TYPE IS IFMA

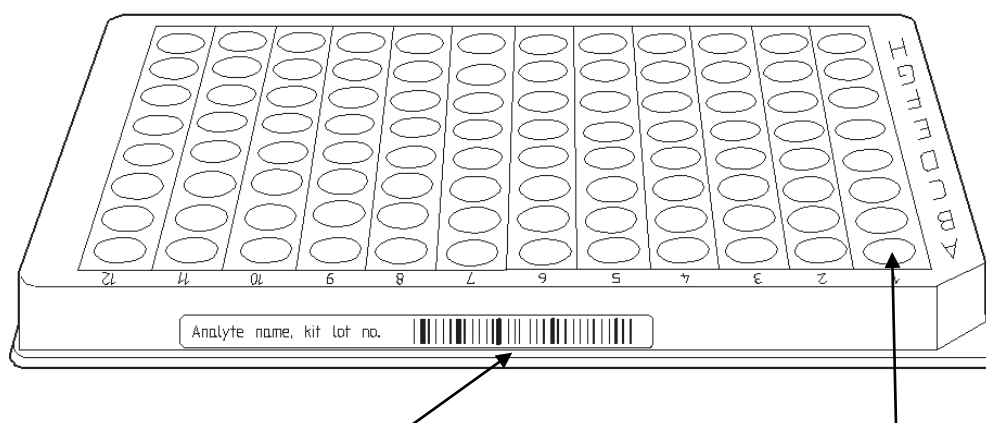
01	DUAL ASSAY	=	NO
03	MEASURING PARAMETERS	=	Eu
20	X-AXIS (CONCENTRATION)	=	LIN
21	Y-AXIS (RESPONSE)	=	MEAS
22	FITTING ALGORITHM	=	REGR WEIGHT LINEAR
25	STANDARD CURVE	=	NEW
26	STANDARDS ON 2.. PLATES	=	NEW

CODING

2	STD	=	A	(Comprobar si las actividades de calibrador de biotinidasa correspondan a las indicadas en el certificado de control de calidad específico del lote. Si no fuera así, introducir las actividades nuevas.)
2	STD	=	B	
2	STD	=	C	
2	STD	=	D	
2	STD	=	E	
2	STD	=	F	
1	UNKN			
END				

UTILIZACIÓN DE ETIQUETAS DE CÓDIGOS DE BARRAS

Cuando utilice una etiqueta adhesiva de código de barras incluida en el kit, péguela en la parte larga del lado numerado de la placa de modo que la esquina biselada de la placa quede a la derecha. Asegúrese de que la etiqueta esté bien recta y contra el borde inferior de la placa y que el código de barras esté colocado entre los pocillos número cinco y ocho.



Pegue el código de barras en el centro del lado largo

Coloque la etiqueta adhesiva de código de barras en la placa, de manera que el pocillo A1 quede en este lado.

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para el buen uso del kit neonatal es esencial leer y entender bien todas estas instrucciones. Los reactivos suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad. No mezclar reactivos de dos kits con distinto número de lote, aunque sean idénticos. No usar los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.
2. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
3. Fuentes exógenas tales como fibras o polvo pueden causar fluorescencia.
4. Los valores de fluorescencia pueden variar con el tiempo. No obstante, al utilizar calibradores en cada placa, las concentraciones calculadas permanecen constantes.
5. Antes de usarlos, se debe dejar que los reactivos y las muestras alcancen la temperatura ambiente (+19–+25°C).
6. Utilice el pipeteado inverso en todos los pasos de dispensación. El pipeteado inverso es, en general, más preciso cuando se dispensan volúmenes pequeños.
7. Compruebe que todos los pocillos tengan un disco tras el proceso de taladro.

CÁLCULO DE RESULTADOS

Las actividades de biotinidasa se indican en unidades enzimáticas (U): 1 U = 1 nmol del producto final que se forma durante un minuto y en un decilitro de sangre (1 nmol/min/dL).

Los resultados se calculan mediante el uso de un ajuste de regresión lineal ponderado, basado en el método de mínimos cuadrados. Para más información vea el Apéndice 1.

Si utiliza VICTOR, el software MultiCalc incorpora programas para la reducción de datos y los resultados se obtienen en forma de impresiones de curvas de calibración, actividades desconocidas, etc. (vea información más detallada en el manual del instrumento VICTOR o en el manual del MultiCalc).

Calibración

En cada placa debe realizarse una curva de calibración completa en duplicados.

Control de calidad

Se recomienda el uso de muestras de control para cerciorarse de la validez de los resultados día a día. Los controles deben procesarse de la misma manera que las muestras. El kit incluye controles a dos niveles distintos. Estos controles deben procesarse en cada placa. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo y valor medio aceptables. La media establecida debe estar en ± 2 desviaciones estándar de los valores indicados en el certificado de control de calidad. Se recomienda que los laboratorios establezcan sus propios controles a diferentes niveles, además de los

controles incluidos en el kit. Sólo se deben notificar los resultados de las muestras si los resultados de los controles del ensayo cumplen los criterios de aceptación establecidos por el laboratorio (6). Asimismo, se recomienda la participación en programas de control de calidad externos.

Asimismo, se recomienda la participación en programas de control de calidad externos.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Al igual que con cualquier otra prueba de análisis *in vitro*, los datos obtenidos con el kit Neonatal Biotinidase deben utilizarse únicamente como una ayuda a otros procedimientos médicos establecidos, y sus resultados deben interpretarse en conjunción con otros datos clínicos de los que disponga el facultativo.

El kit Neonatal Biotinidase se debe usar para la detección de la deficiencia de biotinidasa en recién nacidos. No se debe usar para distinguir entre deficiencia de biotinidasa parcial y profunda.

Los niveles de albúmina neonatal superiores al intervalo normal (de 2.8 a 4.4 g/dL) pueden interferir en esta prueba aumentando la actividad de la biotinidasa. Esto podría derivar en la clasificación errónea de un paciente con un resultado de biotinidasa próximo al valor de corte en la categoría "normal" cuando, en realidad, pertenecería a la categoría "deficiente". En el caso de los pacientes que presenten una concentración elevada, conocida o posible según los datos clínicos, de albúmina en sangre, es preciso utilizar un método de análisis alternativo y confirmar los resultados según las indicaciones locales para el análisis de seguimiento.

El sulfato de kanamicina, la glutatona, el sulfametoxazol, el sulfisoxazol y la trimetoprima pueden interferir en esta prueba aumentando la actividad de la biotinidasa. Esto podría derivar en la clasificación errónea de un paciente con un resultado de biotinidasa próximo al valor de corte en la categoría "normal" cuando, en realidad, pertenecería a la categoría "deficiente". En el caso de los pacientes o las madres de los que se tenga constancia de haber recibido un tratamiento con sulfato de kanamicina, glutatona, sulfametoxazol, sulfisoxazol o trimetoprima, es preciso utilizar un método de análisis alternativo y confirmar los resultados según las indicaciones locales para el análisis de seguimiento.

Se observó que la gammaglobulina (1.8 g/dL con un nivel de actividad de biotinidasa de 55 U y 1.5 g/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 80 U y 160 U) provoca una disminución de la actividad de la biotinidasa. Esto podría generar un resultado falso positivo (deficiencia de biotinidasa) en pacientes normales con valores de biotinidasa próximos al valor de corte. Sin embargo, no se observó interferencia alguna de la gammaglobulina (6 g/dL) con un nivel de actividad de biotinidasa de 20 U.

También se observó que los triglicéridos (concentración de Intralipid® de 150 mg/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 55 U y 80 U, 300 mg/dL con un nivel de actividad de biotinidasa de 20 U, y 400 mg/dL con un nivel de actividad de biotinidasa de 160 U) provocan una disminución de la actividad de la biotinidasa. Esto podría generar un resultado falso positivo (deficiencia de biotinidasa) en pacientes normales con valores de biotinidasa próximos al valor de corte.

Asimismo, se observó que la biotina (500 ng/dL) con un nivel de actividad de biotinidasa de 55 U causa una disminución de la actividad de la biotinidasa. Esto podría generar un resultado falso positivo (deficiencia de biotinidasa) en pacientes normales con valores de biotinidasa próximos al valor de corte.

Se reconocen los siguientes factores como causantes de resultados anormales en el ensayo analítico:

- muestras de manchas que no estén impregnadas de sangre uniformemente
- muestras de manchas perforadas demasiado cerca del borde de la mancha de sangre
- muestras obtenidas o secadas incorrectamente
- manchas de sangre que no se eluyen debido al deterioro de la muestra, causado por la exposición al calor y a la humedad
- contaminación del papel de filtro de la mancha de sangre con materia fecal

Ver también la sección "NOTAS DE PROCEDIMIENTO".

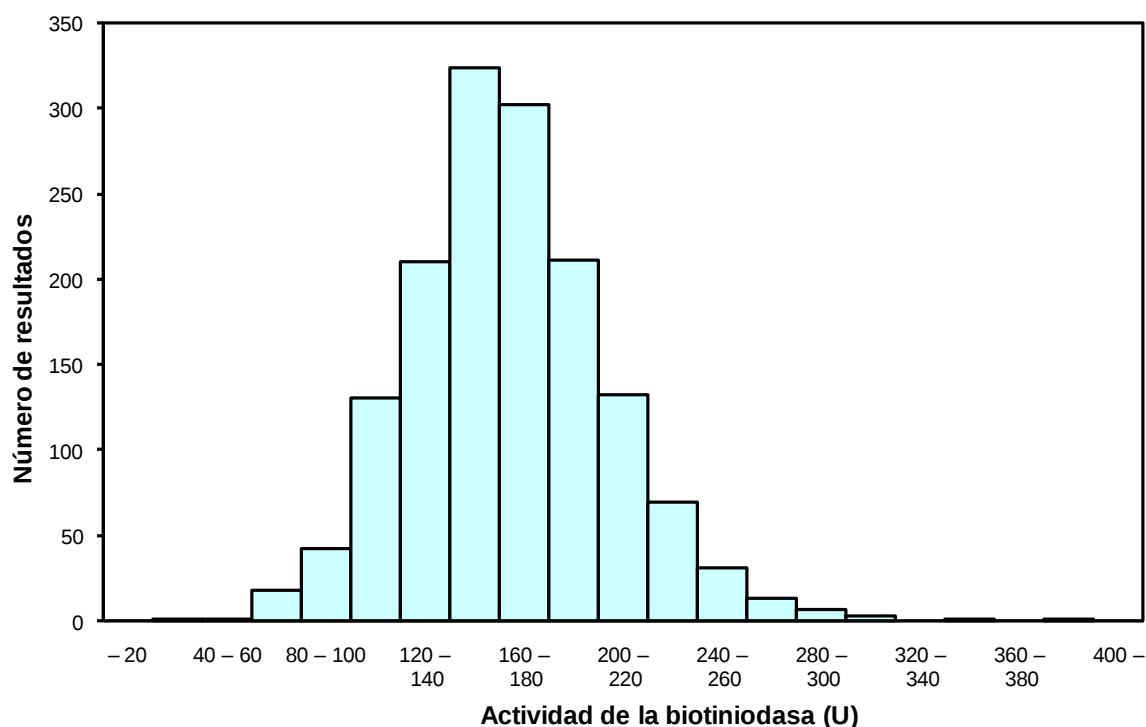
VALORES ESPERADOS² E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Tenga en cuenta que los valores dados en esta sección sólo son orientativos, ya que cada laboratorio debe establecer sus propios valores de corte. No use un valor de corte basado en los datos recopilados con otros productos de Biotinidase que no sea el kit 3018-0010/3018-001B Neonatal Biotinidase.

La distribución de la actividad de biotinidasa de una población de recién nacidos normales (EE.UU.) se estableció con el kit 3018-0010/3018-001B Neonatal Biotinidase determinando la actividad de biotinidasa de 1496 muestras de cribado rutinarias de recién nacidos en un laboratorio de cribado neonatal. Los estudios se han determinado con el fluorímetro 1420 VICTOR™ 2D.

En la siguiente figura se muestra la distribución de los resultados.

² Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.



En la siguiente tabla se muestran las estadísticas descriptivas y los cortes de percentiles:

	n	Intervalo	Media	Mediana	Percentiles inferiores				
					0.1%	0.2%	0.5%	1%	2%
Actividad (U)	1496	31.5–388	163.8	160.9	60.4*	62.4	70.6	77.8	85.9

* Sólo hay un ejemplo por debajo del 0.1% del percentil

Resultados aparentemente positivos y negativos

La deficiencia de biotinidasa es un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo. Un niño con deficiencia de biotinidasa profunda es homocigótico, normalmente presenta una actividad enzimática de menos del 10% de la media de la población normal y en ocasiones no presenta ninguna actividad. Las personas que presentan una deficiencia de biotinidasa parcial son heterocigóticas para la mutación de deficiencia profunda y tienen niveles intermedios de actividad de biotinidasa, normalmente del 10 al 30% del nivel normal. (2,3,7,8)

La determinación de resultados aparentemente positivos de la deficiencia de biotinidasa se puede basar en el 30% del valor medio normal de la población o un percentil que está determinado por el programa de cribado del laboratorio. Se puede utilizar una zona de ambigüedad para reflejar la imprecisión del ensayo. La zona de ambigüedad debe reflejar el corte más o menos la variación intraensayo multiplicada por dos relativa al valor de corte. Las muestras con la zona de ambigüedad en el cribado inicial no deben considerarse ni positivas ni negativas para deficiencia de biotinidasa y se deben analizar otra vez lo antes posible utilizando el mismo procedimiento de ensayo. Si las muestras

están dentro de la zona de ambigüedad en el análisis repetido, se deben analizar con otro método.

Las muestras con actividades de biotinidasa por debajo del corte elegido se considerarán como aparentemente positivas. Estas muestras se deben volver a analizar con un método diferente y confirmarse según las indicaciones locales para el análisis de seguimiento.

Las muestras cuyas actividades de biotinidasa en el cribado inicial son superiores al corte deben considerarse como aparentemente negativas para deficiencia de biotinidasa.

Notificación de valores por encima y por debajo del intervalo de medición

El intervalo de medición del ensayo va desde el límite de detección (16 U) hasta el calibrador más alto (valor nominal aproximado de 350 U).

Se recomienda volver a analizar como duplicados las muestras con valores por debajo de 16 U. Si los valores siguen siendo inferiores al límite de detección, es recomendable que se informen como "< 16 U". El resultado debe considerarse positivo.

Los valores de las muestras por encima del intervalo de medición se informan como la actividad del calibrador más alto del kit. Estas muestras sí deben considerarse negativas. Para cuantificar los valores por encima de la curva de calibración de forma correcta, debe utilizarse otro método.

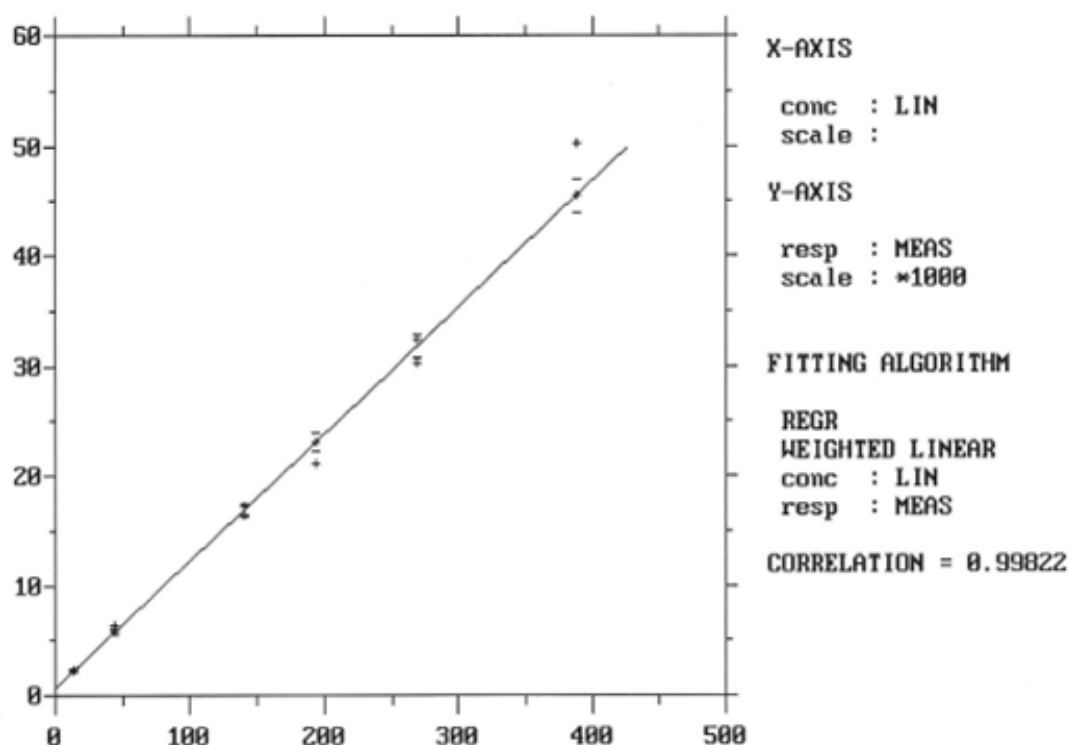
CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO

A continuación, se indican los datos de rendimiento representativos. Los resultados obtenidos por laboratorios individuales pueden variar.

Las características analíticas del ensayo se han determinado con el fluorímetro 1420 VICTOR™ 2D.

El intervalo de medición del ensayo va desde el límite de detección (16 U) hasta el calibrador más alto (valor nominal aproximado de 350 U).

A continuación se presenta una curva de calibración típica (n = 2) obtenida con el kit Neonatal Biotinidase:



Precisión³: La precisión se determinó de acuerdo con el documento EP5-A2 del NCCLS (9).

La variación del ensayo de biotinidasa neonatal se determinó con muestras de sangre seca con seis niveles de actividad diferentes, tres lotes de kit, tres instrumentos y tres técnicos. El estudio se llevó a cabo en 20 días de medición diferentes. En cada ensayo se incluyeron 4 replicados por nivel de muestra.

Para determinar las estimaciones de precisión siguientes, se empleó un método de análisis de la varianza (ANOVA) de efectos aleatorios, equilibrado y anidado:

Medio de muestra (U)	23	54	75	95	144	287
n	108	108	108	108	108	108
Mínimo (U) medido	17	44	50	71	112	217
Máximo (U) medido	29	72	97	121	175	358
DE dentro del ensayo	1.4	4.4	5.9	7.9	10	21
CV% dentro del ensayo	6.3	8.2	7.9	8.3	7.2	7.4
DE dentro del lote*	2	5.2	7.8	10	14	30
CV% dentro del lote*	8.8	9.7	10	11	9.8	11
DE total	2.3	5.5	8.4	11	16	35
CV% total	9.9	10	11	11	11	12

* Variación dentro del lote se refiere a dentro del ensayo, entre ensayos, entre días, entre instrumentos y entre variaciones de los técnicos.

³ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

Límite inferior de detección⁴: Los límites de blanco y detección se determinaron de acuerdo con el documento EP17-A del NCCLS (10).

El límite de blanco (LoB) del kit Neonatal Biotinidase es de 12 U, definido como el percentil 95 de una distribución de muestras del blanco (n = 180). El límite de detección (LoD) es de 16 U basado en 384 determinaciones de ocho muestras de bajo nivel.

Linealidad⁵: La linealidad se determinó de acuerdo con el documento EP6-A del NCCLS (11). Para la biotinidasa, se ha demostrado que el método es lineal de 16 U a 390 U.

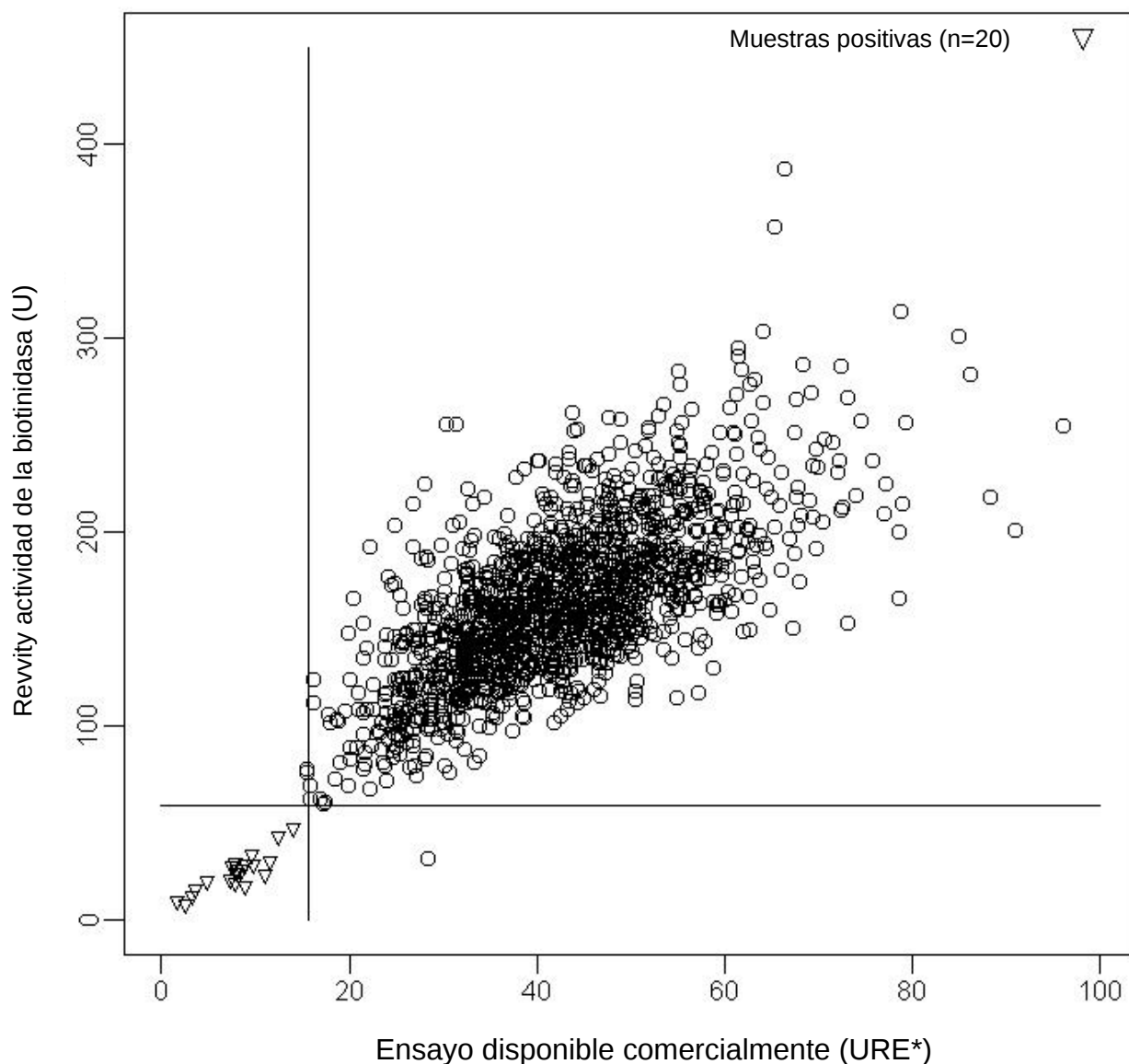
Comparación de los métodos⁶: La comparación de los métodos se determinó de acuerdo con el documento EP9-A2 del NCCLS (12).

Las muestras utilizadas en el estudio incluían 1516 muestras de sangre seca de recién nacidos representativas de una población estadounidense analizadas en un solo replicado con el kit Neonatal Biotinidase y un ensayo disponible comercialmente. Las muestras incluían 1496 muestras de sangre seca de cribado rutinarias y 20 muestras retrospectivas diagnosticadas como positivas para deficiencia de biotinidasa. Los cortes se determinaron según las instrucciones de uso respectivas de cada método (30% de la media ± 2 DE de Neonatal Biotinidase y 37% de la media para predicho). Las 20 muestras deficientes clínicamente confirmadas fueron positivas con ambos métodos. Las actividades observadas se muestran en la figura siguiente.

⁴ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

⁵ ver arriba

⁶ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.



Datos de la evaluación ($n = 1516$) con muestras de rutina y muestras positivas conocidas. Las muestras de rutina se identifican mediante el símbolo (o) y, las muestras positivas conocidas, mediante el símbolo (∇). Los niveles de corte se representan mediante líneas continuas.

* Unidad de respuesta enzimática (URE)

En las siguientes tablas se presentan los resúmenes de cribado según las instrucciones de uso respectivas de cada método. Los positivos del cribado (+) son muestras $<$ al valor de corte y los negativos del cribado son muestras $\geq$ al valor de corte.

Resultado del cribado - Kit disponible comercialmente	Resultado del cribado - Kit de Revvity	Total de individuos	Deficiencia de biotinidasa diagnosticada	Deficiencia de biotinidasa no diagnosticada
+	+	20	20	0
+	-	2	0	2
-	+	1	0	1
-	-	1493	0	1493
Total		1516	20	1496

	Kit disponible comercialmente		Total
Kit de Revvity	Positivo (< 15.7 ERU)	Negativo ($\geq$ 15.7 ERU)	
Positivo (<58.5U)	20	1	21
Negativo ($\geq$ 58.5U)	2	1493	1495
Total	22	1494	1516

El porcentaje de concordancia para los positivos fue del 90.9% (20/22) y el porcentaje de concordancia general fue del 99.8% ((20+1493)/1516).

Tenga en cuenta que los valores dados en esta sección sólo son orientativos, ya que cada laboratorio debe establecer sus propios valores de corte.

Interferencia⁷: El kit Neonatal Biotinidase se evaluó con el fin de determinar posibles interferencias de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI (13).

Los niveles de albúmina neonatal superiores al intervalo normal (de 2.8 a 4.4 g/dL) pueden interferir en esta prueba aumentando la actividad de la biotinidasa. Esto podría derivar en la clasificación errónea de un paciente con un resultado de biotinidasa próximo al valor de corte en la categoría "normal" cuando, en realidad, pertenecería a la categoría "deficiente". En el caso de los pacientes que presenten una concentración elevada, conocida o posible según los datos clínicos, de albúmina en sangre, es preciso utilizar un método de análisis alternativo y confirmar los resultados según las indicaciones locales para el análisis de seguimiento.

El sulfato de kanamicina, la glutatona, el sulfametoxazol, el sulfisoxazol y la trimetoprima pueden interferir en esta prueba aumentando la actividad de la biotinidasa. Esto podría derivar en la clasificación errónea de un paciente con un resultado de biotinidasa próximo al valor de corte en la categoría "normal" cuando, en realidad, pertenecería a la categoría "deficiente". En el caso de los pacientes o las madres de los que se tenga constancia de haber recibido un tratamiento con sulfato de kanamicina, glutatona, sulfametoxazol, sulfisoxazol o trimetoprima, es preciso utilizar un método de análisis alternativo y confirmar los resultados según las indicaciones locales para el análisis de seguimiento.

⁷ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

Se observó que la gammaglobulina (1.8 g/dL con un nivel de actividad de biotinidasa de 55 U y 1.5 g/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 80 U y 160 U) provoca una disminución de la actividad de la biotinidasa. Esto podría generar un resultado falso positivo (deficiencia de biotinidasa) en pacientes normales con valores de biotinidasa próximos al valor de corte. Sin embargo, no se observó interferencia alguna de la gammaglobulina (6 g/dL) con un nivel de actividad de biotinidasa de 20 U.

También se observó que los triglicéridos (concentración de Intralipid® de 150 mg/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 55 U y 80 U, 300 mg/dL con un nivel de actividad de biotinidasa de 20 U, y 400 mg/dL con un nivel de actividad de biotinidasa de 160 U) provocan una disminución de la actividad de la biotinidasa. Esto podría generar un resultado falso positivo (deficiencia de biotinidasa) en pacientes normales con valores de biotinidasa próximos al valor de corte.

Asimismo, se observó que la biotina (500 ng/dL) con un nivel de actividad de biotinidasa de 55 U causa una disminución de la actividad de la biotinidasa. Esto podría generar un resultado falso positivo (deficiencia de biotinidasa) en pacientes normales con valores de biotinidasa próximos al valor de corte.

Se observó que la ampicilina (0.56 mg/dL), la penicilina G potásica (18.75 mg/dL), el fenobarbital sódico (5.5 mg/dL) y la fenitoína (1.88 mg/dL), con un nivel de actividad de biotinidasa de 160 U, causan un aumento de la respuesta; sin embargo, no se observó interferencia alguna de estas sustancias con niveles de actividad de biotinidasa de 20 U, 55 U y 80 U.

Asimismo, se observó que el ácido valproico (25 mg/dL), con niveles de actividad de biotinidasa de 80 U y 160 U, causa un aumento de la respuesta; sin embargo, no se observó interferencia alguna de esta sustancia con niveles de actividad de biotinidasa de 20 U y 55 U.

Se determinó que las sustancias siguientes, en las concentraciones indicadas, no interfieren en la prueba: hormona corticotrópica suprarrenal (15 ng/dL), ampicilina (2.8 mg/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 20 U, 55 U y 80 U), ácido ascórbico (3 mg/dL), biotina (500 ng/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 20 U, 80 U y 160 U), bilirrubina conjugada (30 mg/dL), bilirrubina no conjugada (20 mg/dL), EDTA (1 g/dL), sulfato de gentamicina (0.5 mg/dL), hemoglobina 200 mg/dL, heparina (37.5 mg/dL), penicilina G potásica (25 mg/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 20 U, 55 U y 80 U), fenitoína (2.5 mg/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 20 U, 55 U y 80 U), fenobarbital sódico (5.5 mg/dL con niveles de actividad de biotinidasa de 20 U, 55 U y 80 U) y vitamina K1 (0.2 mg/dL).

GARANTÍA

Los resultados aquí presentados se han obtenido por el procedimiento de ensayo indicado. Cualquier cambio o modificación en el procedimiento no recomendado por el fabricante puede afectar a los resultados, en cuyo caso Wallac Oy y sus filiales declinan cualquier responsabilidad y garantía otorgada, expresa o tácita, sobre la comercialización del producto y su uso.

En tal caso, Wallac Oy, sus filiales y sus distribuidores autorizados no asumen ninguna responsabilidad por los daños o perjuicios directos o indirectos.

REFERENCIAS

1. Wolf, B., Grier, R.E., McVoy, J.R.S. and Heard, G.S. (1985): Biotinidase deficiency: A novel vitamin recycling defect. *J Inherit Metab Dis* **8** suppl. 1, 53–58.
2. Wolf B., Heard, G.S., Jefferson, B.S. et al. (1985): Clinical findings in four children with biotinidase deficiency detected through a newborn statewide neonatal screening program. *N Engl J Med* **313**, 16–19.
3. Wolf, B. and Heard, G.S. (1990): Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics* **85**, 512–517.
4. Pitkänen, L. and Tuuminen, T. (1992): A quantitative fluorometric micromethod used for the neonatal screening of biotinidase deficiency in Finland. *Screening*, **1**, 185–194.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (2007): Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Fifth Edition; CLSI Document LA4-A5. CLSI, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
6. Westgard, J.O., Barry, P.L., Hunt, M.R. and Groth, T. (1981): A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin. Chem.* **27**, 493–501.
7. Hart, P.S., Hymes, J. and Wolf B. (1992): Biochemical and Immunological Characterization of Serum Biotinidase in Partial Biotinidase Deficiency, *Pediatric Research*, **31** (3), 261–265.
8. Secor McVoy, J.R., Levy, H. C., Lawler, M., Schmidt, M. A., Ebers, D. D., Hart, P. S., Pettit, D. D., Blitzer M. G. and Wolf B. (1990): Partial Biotinidase Deficiency: Clinical and Biochemical Features, *Journal of Pediatrics*, **116** (1), 78–83.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition. NCCLS document EP5-A2. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004): Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. NCCLS document EP17-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002): Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition. NCCLS document EP9-A2. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.

13. Clinical and Laboratory Standards Institute (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition; CLSI document EP7-A2. CLSI, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.

PATENTES

El kit está cubierto por las patentes siguientes:

Estados Unidos: 5,538,857, 5,719,035

Última revisión 10 de mayo de 2023

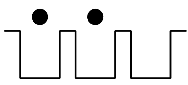
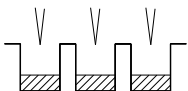
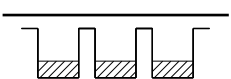
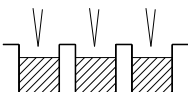
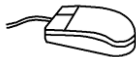
Neonatal Biotinidase kit 3018-0010 / 3018-001B

Protocolo resumido

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

Reconstituir reactivo de sustrato de biotinidasa		Añadir 3 mL de tampón de reconstitución de biotinidasa al vial de reactivo de sustrato de biotinidasa. Disolver mezclando durante 30–60 minutos.
--	---	--

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Perforar calibradores, controles y muestras		Utilizar la microplaca negra incluida en el kit
Añadir reactivo de sustrato de biotinidasa		25 µL
Incubar		180 ($\pm$ 10) min. a +50°C ($\pm$ 2°C) tapado, sin agitación
Añadir etanol absoluto		225 µL, agitación lenta durante 5 min.
Dejar reposar la placa		10 (10–60) min. a T.A.
Medir	Mida utilizando la longitud de onda central de excitación de 355 nm y la longitud de onda central de emisión de 460 nm.	 BTNDASE Con VICTOR™ D utilice la versión de software 1.12, revisión 2 o superior NOTA: Cambie el algoritmo de ajuste a REGRESSION WEIGHT LINEAR en el protocolo MultiCalc (BTNDASE)
Calcular los resultados		Vea la sección "CÁLCULO DE RESULTADOS"

APÉNDICE 1

Regresión lineal ponderada

La regresión lineal ponderada utiliza el *método de mínimos cuadrados*. El método de mínimos cuadrados elige la línea de predicción

$$f(x) = \alpha + \beta x_{ij}$$

que minimiza la suma de los errores de predicción al cuadrado

$$\sum_{i=1}^n w_j (y_j - f(x_{ij}))^2, \text{ donde}$$

n = número de calibrador j replicados i ,

x_{ij} = respuesta medida del punto de replicado i ° de un calibrador j ,

y_j = respuesta media del calibrador j replicados y

w_j = peso de calibrador j .

Los pesos w_j se calculan mediante las fórmulas

$$w_j = \frac{1}{\Delta y_j^2} \text{ mientras que}$$

$$\sum_{j=1}^m w_j = m$$

donde

$$\Delta y_j = \text{MAX} \left(\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (x_{ij} - y_j)^2}{(m)(m-1)}}, \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n (y_j * \varepsilon_{ij} / 100)^2}{m}} \right), \text{ donde}$$

x_{ij} = respuesta medida del punto de replicado i ° de un calibrador j ,

y_j = respuesta media del calibrador j replicados y

ε_{ij} = porcentaje de error de medición del punto i ° de un calibrador j (Valor predeterminado 1 %) y

m = número de calibrador.

El método de mínimos cuadrados consiste en buscar las estimaciones α y β que minimicen la suma de los errores al cuadrado. Las estimaciones α y β se calculan por medio de las fórmulas siguientes

$$\alpha = \frac{\sum_{j=1}^m w_j y_j}{m} - \frac{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n w_j x_{ij}}{n} \beta \text{ mientras que}$$

$$\beta = \frac{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n w_j x_{ij} y_j - \frac{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n w_j x_{ij} \sum_{j=1}^m w_j y_j}{m}}{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n w_j x_{ij}^2 - \frac{\left(\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n w_j x_{ij} \right)^2}{n}} .$$

$$\alpha = \frac{\sum_{i=1}^n w_i y_i}{n} - \frac{\sum_{i=1}^n w_i x_i}{n} \beta .$$

Kit de biotinidasa neonatal 3018-0010
Etiquetado del dispositivo

Etiquetado del envase exterior

1 Etiqueta del kit

Dimensiones de la etiqueta 107,9 × 185 mm (Ref. 3018-0010-500)

Neonatal Biotinidase kit	3018-0010 9
For the semi-quantitative determination of biotinidase in dried blood / Pour la mesure semi-quantitative de la biotinidase dans le sang séché / Zur semiquantitativen Bestimmung von Biotinidase in getrocknetem Blut / Para la determinación semicuantitativa de biotinidasa en sangre seca / Per la determinazione semiquantitativa della biotinidasi in sangue essiccato / Para a determinação semiquantitativa de biotinidase em sangue seco / För semikvantitativ bestämning av biotinidas i torkade blodprov / Til semi-kvantitativ bestemmelse af biotinidase på blodspot	
Biotinidase Substrate Reagent, lyophilized, 10 vials / Réactif au substrat de biotinidase, lyophilisé, 10 flacons / Biotinidase-Substrat-Reagenz, lyophilisiert, 10 Fläschchen / Reactivo de substrato de biotinidasa, liofilizado, 10 viales / Reagente al substrato biotinidasi, liofilizzato, 10 fiaconi / Reagente de substrato de biotinidase, liofilizado, 10 frascos / Biotinidassubstratreagens, frystorkade, 10 flaskor / Biotinidasesubstratreagens, lyophiliseret, 10 glas	
Biotinidase Reconstitution Buffer, 1 bottle / Tampon de reconstitution biotinidase, 1 bouteille / Biotinidase-Rekonstitutionspuffer, 1 Flasche / Tampón de reconstitución biotinidasa, 1 frasco / Tampone di ricostituzione biotinidasi, 1 bottiglia / Tampão de reconstituição de biotinidase, 1 frasco / Biotinidasrekonstitutionsbuffert, 1 flaska / Biotinidasegenoplosningsbuffer, 1 flaske	
Black Microplate, 96 wells, 2 x 5 plates / Microplaque noire, 96 puits, 2 x 5 plaques / Schwarze Mikroplatte, 96 Wells, 2 x 5 Platten / Microplaca negra, 96 pocillos, 2 x 5 placas / Microplastrà nera, 96 pozzetti, 2 x 5 piastre / Microplaca negra, 96 poços, 2 x 5 placas / Svart mikroplatta, 96 brunnar, 2 x 5 plattor / Sort mikroplade, 96 brønde, 2 x 5 plader	
Adhesive microplate covers, 10 sheets / Films protecteurs adhésifs pour microplaques, 10 films / Selbstklebende Mikroplatten-Abdeckungen, 10 Bögen / Cubiertas adhesivas para microplacas, 10 hojas / Coperture per microplastre adesive, 10 fogli / Coberturas adesivas de microplaca, 10 folhas / Självhäftande höljen till mikroplattan, 10 blad / Selvklebende mikropladeforsegler, 10 ark	
 IVD    2°C / 8°C Reg MS (Brasil): 10298910092 Resp. Técnica: Silvia Claudia A. Bello, CRF-SP 15578	

2 Etiqueta del contenedor exterior del kit

Calibradores y controles almacenados y transportados por separado de la caja del kit en una bolsa de plástico sellada.

Dimensiones de la etiqueta 107,9 × 185 mm (Nº de artículo 13406415)

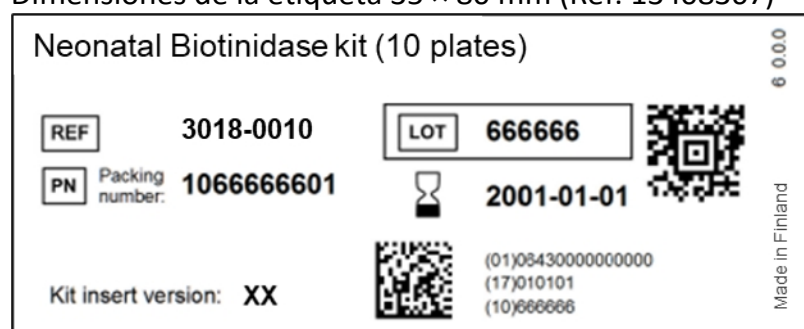
Neonatal Biotinidase kit Calibrators and Controls		3018-0010 10
For the semi-quantitative determination of biotinidase in dried blood / Pour la mesure semi-quantitative de la biotinidase dans le sang séché / Zur semiquantitativen Bestimmung von Biotinidase in getrocknetem Blut / Para la determinación semicuantitativa de biotinidasa en sangre seca / Per la determinazione semiquantitativa della biotinidasi in sangue essiccato / Para a determinação semiquantitativa de biotinidase em sangue seco / För semikvantitativ bestämning av biotinidas i torkade blodprov / Til semi-kvantitativ bestemmelse af biotinidase på blodspot		
Biotinidase Calibrators (dried porcine blood): activities on QC certificate, 1 sheet / Calibreurs de biotinidase (sang porcin séché): activité sur le certificat QC, 1 feuille / Biotinidase-Kalibratoren (getrocknetes Schweineblut): Aktivitäten auf dem QC-Zertifikat, 1 Karte / Calibradores de biotinidasa (sangre porcina seca): actividades en el certificado de CC, 1 hoja / Calibratori biotinidasi (sangue suino essiccato): attività sul certificato QC, 1 foglio / Calibradores de biotinidase (sangre seco de suino): atividades no certificado de QC, 1 folha / Biotinidaskalibratorer (torkat svinblod): aktiviteter på kvalitetskontrollcertifikatet, 1 blad / Biotinidasekalibratorer (tørret porcint blod): aktiviteter på kvalitetskontrolattesten, 1 ark		
Biotinidase Controls (dried human blood): activities on QC certificate, 1 sheet / Contrôles de biotinidase (sang humain séché): activité sur le certificat QC, 1 feuille / Biotinidase-Kontrollen (getrocknetes Humanblut): Aktivitäten auf dem QC-Zertifikat, 1 Karte / Controles de biotinidasa (sangre humana seca): actividades en el certificado de CC, 1 hoja / Controlli biotinidasi (sangue umano essiccato): attività sul certificato QC, 1 foglio / Controles de biotinidase (sangre seco humano): atividades no certificado de QC, 1 folha / Biotinidasekontroller (torkat humant blod): aktiviteter på kvalitetskontrollcertifikatet, 1 blad / Biotinidasekontroller (tørret humant blod): aktiviteter på kvalitetskontrolattesten, 1 ark		
		
		
 Wallac Oy Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland	Distributor in the USA: Revvity, Inc. 549 Albany Street Boston, MA 02118-2512	Reg MS (Brasil): 10298910092 Resp. Técnica: Sílvia Claudia A. Bello, CRF-SP 15578
		

3 Etiqueta específica del lote del kit adherida al embalaje del kit (caja del kit y embalaje de los calibradores y controles).

La información específica del lote se imprime durante el proceso de envasado

- Número de lote
- Fecha de caducidad (AAAA-MM-DD)
- Número de embalaje
- Kit de inserción
- Código identificador único de dispositivo (UDI)

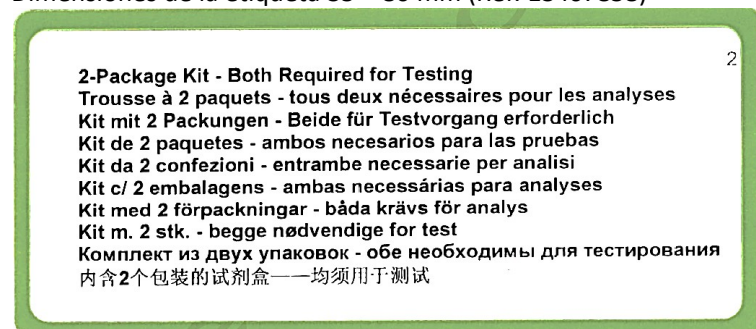
Dimensiones de la etiqueta 35 × 80 mm (Ref. 13408367)



4 Etiquetado exterior adicional del envase

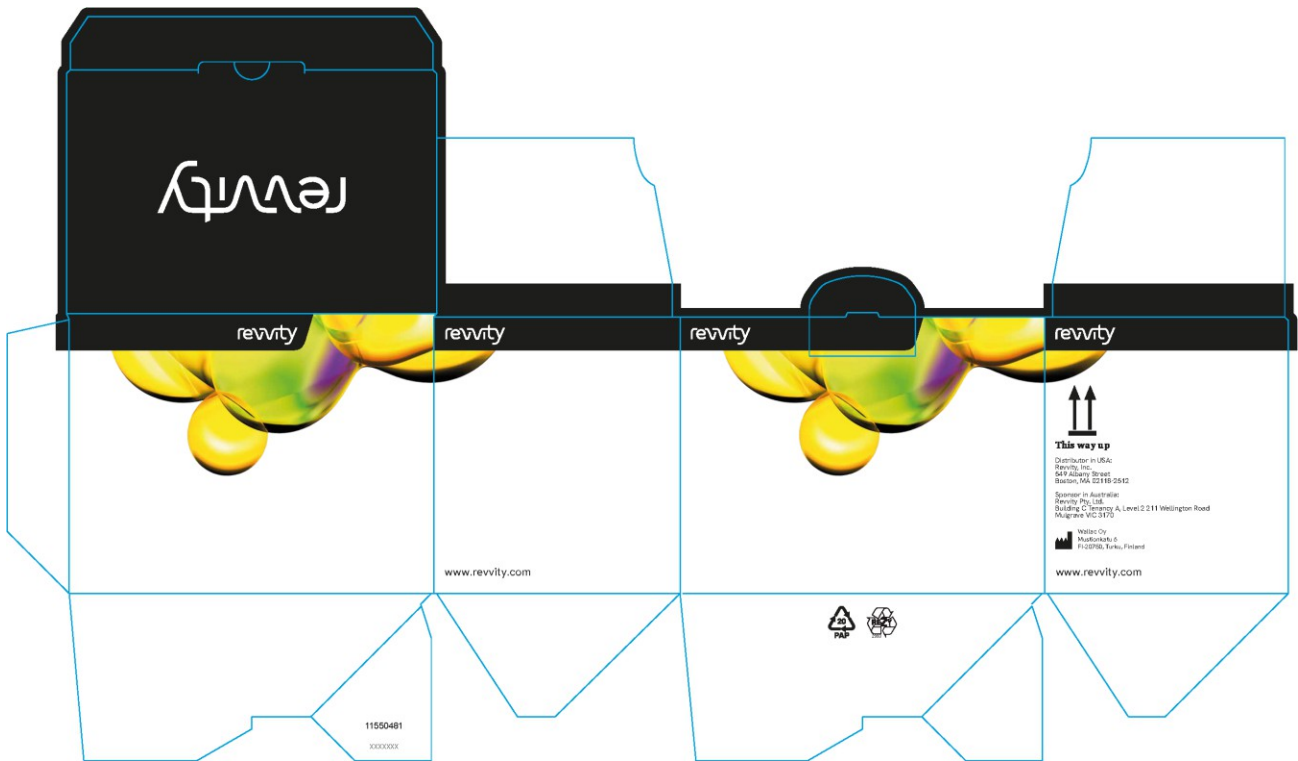
Sello que informa de que el kit incluye dos paquetes. El sello se adhiere al paquete del kit y al paquete del calibrador y el control.

Dimensiones de la etiqueta 35 × 80 mm (Ref. 13407858)



5 Envase del dispositivo

Dimensiones interiores (ancho × largo × alto) 203 × 136 × 150 mm (Ref. 11550481)



La siguiente información sobre el distribuidor y el fabricante está preimpresa en el envase del kit:

Distributor in USA:
Revvity, Inc.
549 Albany Street
Boston, MA 02118-2512

Sponsor in Australia:
Revvity Pty. Ltd.
Building C Tenancy A, Level 2 211 Wellington Road
Mulgrave VIC 3170



Wallac Oy
Mustionkatu 6
FI-20750, Turku, Finland

Etiquetas para envases inmediatos

La información específica del lote (número de lote y fecha de caducidad) se imprime durante el proceso de fabricación.

Etiqueta de embalaje para calibradores 85 × 60 mm (Ref. 13406398)

Neonatal Biotinidase kit Calibrators

(dried porcine blood / sang porcin séché / getrocknetes
Scheineblut / sangue porcina seca / sangue suino
essiccato / sangue seco de suino / torkat svinblod / tørret
porcint blod)

-30 °C  -18 °C
Once opened, store at +2 - +8 °C
for up to 4 weeks

IVD

 Wallac Oy
Turku, Finland

6

Regulated 903 filter paper lot: 000000



0000-00

LOT

000000

Etiqueta interior para calibradores 160 × 158 mm (Ref. 13406396)

BTD	A	B	C	D	E	F
BTD	A	B	C	D	E	F
BTD	A	B	C	D	E	F
BTD	A	B	C	D	E	F
BTD	A	B	C	D	E	F

Neonatal Biotinidase kit

4

IVD

 Wallac Oy,
Turku, Finland

LOT



Etiqueta de embalaje para controles 85 × 60 mm (nº de artículo 13406399)

Neonatal Biotinidase kit

Controls Normal, Abnormal

(dried human blood / sang humain séché / getrocknetes
Humanblut / sangre humana seca / sangue umano
essiccato / sangue seco humano / intorkat humant blod /
tørret humant blod)

-30 °C  -16 °C

Once opened, store at +2 - +8 °C
for up to 4 weeks

IVD



Wallac Oy
Turku, Finland

6

Regulated 903 filter paper lot: 000000



0000-00

LOT

000000

Etiqueta interior para controles 158 × 50 mm (Ref. 13406397)

N	Ab
N	Ab
N	Ab
N	Ab
N	Ab

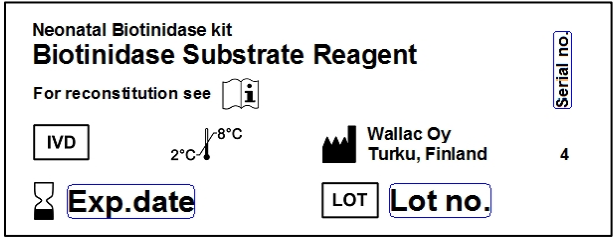
Neonatal Biotinidase kit

Controls2

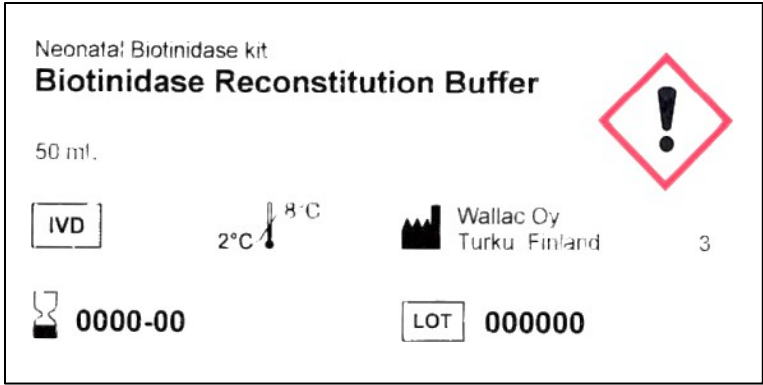
LOT



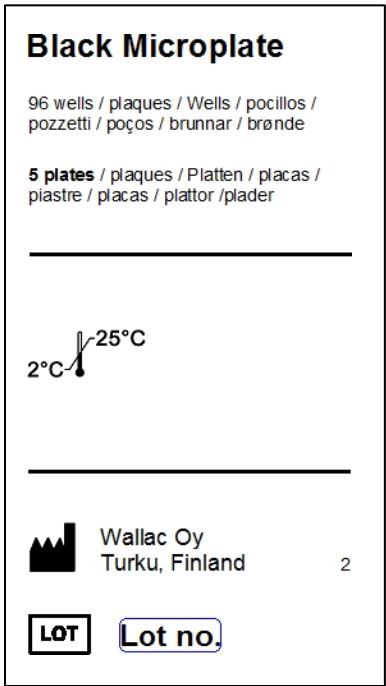
Dimensiones de la etiqueta 19 × 50 mm (Ref. 13405681)



Dimensiones de la etiqueta 35 × 80 mm (Ref. 13405680)



Dimensiones de la etiqueta 54 × 30 mm (Ref. 13405486)



Los números de artículo (nº de artículo) entre paréntesis se indican para la trazabilidad dentro de la empresa.

La información aquí presentada es confidencial y sólo puede utilizarse con fines reglamentarios.