



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.

A005-210 / A005-204

DELFLIA®

Neonatal IRT kit

Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto

Instrucciones de uso. Reactivos para 960 (384) 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* / Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* / Wyrób medyczny do diagnozy *in vitro* / Diagnostický zdravotnický prostředek *in vitro* / Para uso diagnóstico *in vitro* / Медицинское изделие для диагностики *in vitro*



Batch code / Code du lot / Chargenbezeichnung / Código de lote / Codice di lotto / Código do lote / Kod partii / Kód šarže / Número do lote / Код партии



Packing number / Numéro d'emballage / Packnummer / Número de envase / Numero confezioni / Número de embalagem / Liczba opakowań / Číslo balení / Número de embalagem / № упаковки



Catalog number / Référence du catalogue / Bestellnummer / Número de catálogo / Numero di catalogo / Número de catálogo / Numer katalogowy / Katalogové číslo / Código / Номер по каталогу



Use by / Utiliser jusqu'au / Verwendbar bis / Fecha de caducidad / Utilizzare entro / Prazo de validade / Użyć przed / Spotřebujte do / Data limite de utilização / Использовать до



Temperature limitation / Limites de température / Temperaturbegrenzung / Limitación de temperatura / Limiti di temperatura / Limites de temperatura / Zakres temperatur / Teplotní omezení / Limite de temperatura / Температурный диапазон



Store in the dark / Conserver à l'abri de la lumière / Dunkel aufbewahren / Almacenar en ambiente oscuro / Conservare al buio / Armazenar no escuro / Przechowywać w zaciemnionym miejscu / Skladujte na tmavém místě / Guardar longe da luz / Хранить в темноте



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 / Conteúdo suficiente para "n" ensaios / Wystarczy na wykonanie <n> testów / Lze použiť pro <n> testů / Conteúdo suficiente para <n> testes / Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов



Consult instructions for use / Consulter les instructions d'utilisation / Gebrauchsanweisung beachten / Consulte las instrucciones de uso / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte as instruções de utilização / Sprawdź w instrukcji obsługi / Viz návod k použití / Consultar Instruções de uso / Обратитесь к инструкции по применению



Manufacturer / Fabricant / Hersteller / Fabricante / Fabbricante / Fabricante / Wytwórca / Výrobce / Fabricante / Изготовитель



This way up / Haut / Diese Seite oben / Este lado arriba / Questo lato in alto / Este lado para cima / Та сторона до гору / Touto stranou nahoru / Este lado para cima / Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Recyclable / Recyclable / Recyclebar / Reciclable / Riciclabile / Reciclável / Można poddawać recyklingowi / Recyklovateľný / Reciclável / Пригодно для повторного использования



GHS07 Health hazard / GHS07 Risque pour la santé / GHS07 Gesundheitsgefährdung / GHS07 - Riesgo para la salud / GHS07 Pericolo per la salute / GHS07 Risco para a saúde / Zagrożenia dla zdrowia GHS07 / Nebezpečí ohrožení zdraví GHS07 / GHS07 Risco à saúde / GHS07 Опасность для здоровья

Warning / Avertissement / Achtung / Atención / Attenzione / Atenção / Uwaga / Pozor / Atenção / Внимание!

DELFIA® Neonatal IRT kit

FINALIDAD DEL KIT

Este kit sirve para la determinación cuantitativa de la tripsina (tripsinógeno) inmunorreactiva humana (IRT) en muestras de sangre seca en papel de filtro, como ayuda para la detección de la fibrosis quística en los recién nacidos.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética recesiva más frecuente en las personas de raza caucásica, con una incidencia de 1 por cada 2 500 nacidos vivos. Los síntomas clínicos principales se caracterizan por anomalías funcionales en el epitelio de las vías aéreas, el páncreas exocrino, el tracto gastrointestinal y el conducto secretor de las glándulas sudoríparas, que dan lugar a insuficiencia pancreática y pulmonar. El gen responsable de la FQ se identificó en 1989, por clonación posicional. El producto de este gen defectuoso se denominó regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística (CFTR) (1,2). El gen del CFTR está formado por 27 exones, que ocupan 250 kb en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica una proteína asociada a la membrana de 1 480 aminoácidos. El CFTR funciona como un canal selectivo para iones Cl^- , que se activa por fosforilación mediada por la proteína quinasa A y por la unión de ATP. La mutación que causa con más frecuencia la FQ es la eliminación de tres pares de bases que produce la pérdida de un residuo de fenilalanina en la posición 508 (ΔF508) (2,3). Existe una diferencia en la frecuencia de la ΔF508 dependiendo de la población. La frecuencia es de aproximadamente un 50% en el sur de Europa, de aproximadamente un 90% en la parte más septentrional de Europa occidental y de aproximadamente un 70% en Norteamérica (4). Se han identificado más de 1000 mutaciones del gen del CFTR. El diagnóstico de FQ se sospecha por manifestaciones de enfermedad sinopulmonar crónica e insuficiencia pancreática exocrina. El diagnóstico debe confirmarse siempre mediante una prueba de sudor (5).

La FQ no siempre se identifica rápidamente en los lactantes y en los niños y una vez que aparecen los síntomas a veces el diagnóstico de la enfermedad se retrasa considerablemente. La identificación del aumento en los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en la sangre de lactantes con FQ ha permitido la exploración neonatal de la FQ a gran escala (6,7,8,9,10,11). El tripsinógeno es uno de los principales productos de secreción del páncreas humano, lo que permite que su nivel en sangre sea un marcador específico de la función pancreática. De las enzimas pancreáticas, la tripsina es la única que se produce exclusivamente en el páncreas. Las células acinares del páncreas secretan dos isoenzimas principales del tripsinógeno enzimáticamente inactivo (PM ~ 24 000), que se convierten en tripsina activa cuando se rompe un hexapéptido del extremo amino terminal. La forma principal en la sangre es el tripsinógeno (el kit DELFIA® Neonatal IRT sólo mide las formas principales). La tripsina activa se une a la antitripsina α_1 , la macroglobulina α_2 y al inhibidor de la inter- α -tripsina (12). Es probable que el aumento en los niveles sanguíneos de IRT y de otras enzimas pancreáticas en los recién nacidos con FQ se deba al bloqueo de las secreciones del conducto pancreático, ya que las células acinares parecen producir cantidades normales del zimógeno. También se

observa una disminución de los niveles de IRT relacionada con la edad en los niños con FQ. Es probable que esto ocurra debido a la atrofia de los acini y su sustitución por tejido fibrótico como consecuencia de la disfunción pancreática (13).

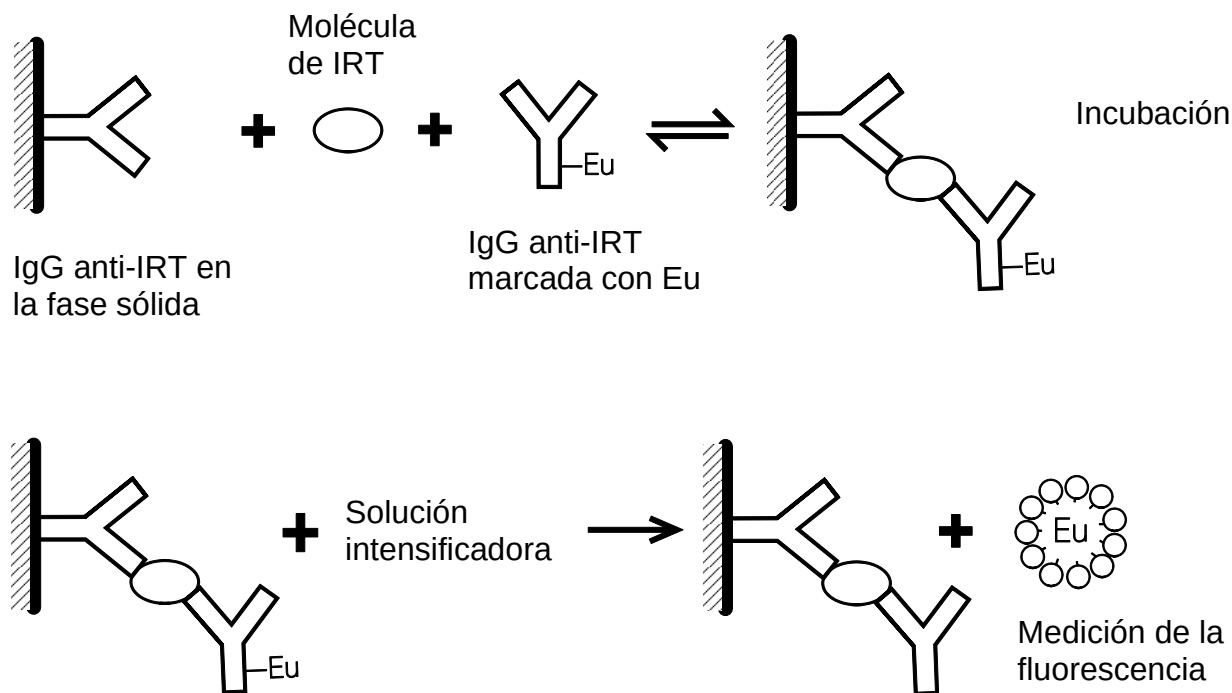
Lecoq *et al.* (14) han propuesto que las concentraciones neonatales de IRT están, en parte, determinadas genéticamente. Existe una amplia variación en los niveles de IRT en el momento del nacimiento en los pacientes con FQ, que parece estar relacionada con el genotipo y el fenotipo clínico. Castellani *et al.* (15) demostraron que los portadores identificados a través de un análisis neonatal pueden ser, en realidad, heterocigóticos, lo que podría predisponer a estos niños a presentar síntomas "más leves" de la FQ.

Actualmente existen pruebas de que el tratamiento precoz puede ser importante para determinar el resultado clínico posterior en niños con fibrosis quística. Estudios recientes han demostrado que el diagnóstico precoz a través del análisis neonatal tiene ventajas nutricionales, como lo demuestra un mejor crecimiento y permite, por tanto, evitar la malnutrición en los niños con FQ (8,16,17,18,19,20). La detección precoz de la FQ puede reducir el riesgo de un desarrollo insuficiente (21), deficiencias de zinc (22), anemia hemolítica grave asociada a la deficiencia de vitamina E (23), desnutrición debida a los problemas de absorción del ácido linoléico (24) e infecciones torácicas (25,26).

PRINCIPIOS DEL ENSAYO

El kit DELFIA Neonatal IRT es un ensayo en fase sólida, fluoroinmunoquímico de dos sitios, basado en la técnica directa del sandwich, en la que dos anticuerpos monoclonales (derivados del ratón) se dirigen contra dos determinantes antigénicos distintos de la molécula de IRT. Los calibradores, los controles y las muestras problema con IRT se hacen reaccionar simultáneamente con los anticuerpos monoclonales inmovilizados, dirigidos contra un sitio antigénico específico de la molécula de IRT, y los anticuerpos monoclonales marcados con europio (dirigidos contra un sitio antigénico específico distinto), en la solución tampón del ensayo. La solución tampón del ensayo eluye el IRT de las manchas de sangre secas en los discos de papel de filtro. El ensayo completo sólo requiere una incubación.

La solución intensificadora disocia los iones de europio del anticuerpo marcado en una solución donde éstos forman con los componentes de dicha solución quelatos altamente fluorescentes. A continuación, se mide la fluorescencia en cada pocillo. La fluorescencia producida en cada muestra es proporcional a la concentración en la muestra de IRT (27,28).



CONTENIDO DEL KIT

Las figuras entre corchetes [] se refieren al kit de 384 ensayos.

Cada kit DELFIA Neonatal IRT contiene reactivos para 960 ensayos [384 ensayos].

La fecha de caducidad del kit sin abrir viene indicada en una etiqueta exterior. Almacenar a +2–+8°C.

Una vez abierto, los componentes del kit son estables durante un máximo de 2 semanas, si se utilizan tal como se describe en la sección "PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO".

Reactivos

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
Neonatal IRT Calibrators (Calibradores de Neonatal IRT) (valores aprox.)	8 [5] cassettes de papel de filtro (Whatman, nº 903) con 1 juego de manchas de sangre seca	Almacenar en la bolsa original en nevera y protegido de la humedad y la luz. Estable a +2–+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
A 0 ng/mL de sangre		
B 25 ng/mL de sangre		
C 50 ng/mL de sangre		
D 100 ng/mL de sangre		
E 250 ng/mL de sangre		
F 500 ng/mL de sangre	Las concentraciones exactas de IRT se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.	

Neonatal IRT Controls
(Controles de Neonatal IRT)
(valores aprox.)

C1 30 ng/mL de sangre
C2 70 ng/mL de sangre
C3 110 ng/mL de sangre

6 [4] cassettes de papel
de filtro (Whatman,
nº 903) con 2 juegos de
manchas de sangre
seca

Almacenar en la bolsa
original en nevera y
protegido de la humedad y
la luz. Estable a +2–+8°C
hasta la fecha de caducidad
indicada en la etiqueta.

Los valores de los controles del kit medidos por el
fabricante se indican en el certificado de control de
calidad específico del lote, incluido en el kit. Cada
laboratorio debe establecer su propio intervalo y valor
medio aceptables.

Los calibradores y los controles se han preparado a partir de derivados sanguíneos
humanos con un valor de hematócrito del 50% y se han calibrado utilizando métodos
gravimétricos.

Anti-IRT-Eu tracer
stock solution
(Solución madre de trazador
anti-IRT-Eu) (~ 50 µg/mL)
(ratón monoclonal)

3 viales,
2.4 mL cada uno
[1 vial, 2.4 mL]

+2–+8°C hasta la fecha de
caducidad indicada en la
etiqueta del vial.

El trazador es una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8) que contiene
albúmina sérica bovina, IgG de ratón, y < 0.1% de azida sódica como conservante.

Wash Concentrate
(Solución de lavado
concentrada)

1 frasco, 250 mL
[1 frasco, 250 mL]

+2–+8°C hasta la fecha de
caducidad indicada en la
etiqueta del frasco.

Solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), concentrada 25 veces, con Tween 20.
Contiene Germall® II¹ como conservante.

**ADVERTENCIA (el concentrado de lavado contiene Germall® II): Puede provocar
una reacción alérgica en la piel.**

IRT Assay Buffer
(Tampón del ensayo IRT)

1 frasco, 250 mL
[1 frasco, 250 mL]

+2–+8°C hasta la fecha de
caducidad indicada en la
etiqueta del frasco.

Solución salina lista para usar, tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), que contiene albúmina
sérica bovina, globulina bovina, Tween 40, polietilenglicol 6000, un colorante rojo inerte, y
< 0.1% de azida sódica como conservante.

¹ Germall es una marca registrada de ISP Investments, Inc.

Enhancement Solution (Solución intensificadora)	1 frasco, 250 mL [1 frasco, 250 mL]	+2–+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco. Caducidad: 6 meses a temperatura ambiente (+20–+25°C). Evitar la exposición directa a la luz solar.
Solución intensificadora lista para usar con Triton® ² X-100, ácido acético y quelantes. La solución intensificadora contiene un 0.1 % de Triton® X-100. Véase la sección «ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES».		
Anti-IRT Microtitration Strips. (Tiras para microtitulación anti-IRT). 8 x 12 pocillos recubiertos con anticuerpos dirigidos contra un sitio específico en la molécula de IRT (ratón monoclonal)	10 placas [4 placas]	+2–+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
Extra barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras adicionales para la placa)	3 unidades	Nota: los códigos de barras son específicos del lote.
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 DELFIA Neonatal IRT forma parte de un sistema completo de reactivos e instrumentos para inmunodiagnóstico. El sistema DELFIA requiere además los siguientes componentes, que se pueden obtener en Wallac Oy o Revvity, Inc. y sus distribuidores.

1. Fluorímetro a tiempo resuelto con impresora y, opcionalmente, ordenador
2. DELFIA Washer-Diskremove automático (nº de ref. 1296-0010) o lavadora automática - DELFIA Platemash (nº de ref. 1296-026)
3. Agitador automático - DELFIA Plateshake (nº de ref. 1296-003/004)

² Triton es una marca registrada de Union Carbide Corporation.

4. 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)]
5. Pipeta para dispensar la solución de trazador diluida - Eppendorf Multipette (nº de ref. 1296-014) con punta Combitip de 5 mL (nº de ref. 1296-016) o alternativamente dispensador DELFIA Plate Dispense con la unidad dispensadora DELFIA Dispense Unit (nº de ref. 1296-041 y 1296-043)
6. Pipeta para la solución intensificadora - Eppendorf Multipette (nº de ref. 1296-014) con punta Combitip de 5 mL (nº de ref. 1296-016) o alternativamente dispensador DELFIA Plate Dispense (nº de ref. 1296-041)

Además del sistema DELFIA, se necesita lo siguiente:

- pipetas de precisión para dispensar volúmenes de microlitros y pipetas para dispensar volúmenes de mililitros
- agua desionizada
- 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. Las muestras lipémicas (≤ 5000 mg/L de triglicéridos) e ictéricas (≤ 30 mg/dL de bilirrubina) no interfieren en el ensayo.

Si no se aplica la muestra directamente sobre el papel de filtro (no el método elegido), no utilice tubos o tubos capilares con EDTA o citrato para recoger la sangre, ya que estos reactivos de anticoagulación afectan al ensayo al quelar el europio.

Los programas de cribaje 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 (29) 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.
- 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.

El análisis de IRT de las muestras conservadas a temperatura ambiente debe realizarse durante las dos semanas siguientes a la obtención, ya que los niveles de IRT disminuyen un 6–9% por semana. Para la conservación durante más tiempo, colocar las muestras en bolsas de plástico y conservar en congelación. (30,31) Se han descrito variaciones estacionales en los niveles de IRT (32). Esto puede deberse, en parte, a la inestabilidad de la IRT durante el transporte y la conservación. Debe considerarse el establecimiento y la modificación de las concentraciones de corte, en función de las variaciones estacionales. También se pueden elegir valores de corte suficientemente bajos para evitar falsos negativos durante los meses de verano, aunque esto puede aumentar el número de falsos positivos durante los meses de invierno. La comprobación que las condiciones de transporte de las muestras son las más adecuadas debería reducir al mínimo esta variación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

Este kit contiene reactivos, calibradores y controles fabricados a partir de componentes de sangre humana. La sangre humana se ha sometido a métodos de ensayo aprobados por la FDA o equivalentes, 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 normativas locales o nacionales.

Tratar todas las muestras de pacientes como potencialmente infecciosas.

Los reactivos contienen azida sódica (NaN_3) como conservante. La azida sódica puede reaccionar con el plomo o el cobre de las tuberías, formando azidas metálicas muy explosivas. Al limpiar los reactivos, dejar correr gran cantidad de agua para evitar la formación de azidas.

El concentrado de lavado contiene Germall® II, que puede provocar 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.

Se ha añadido Triton® X-100 (4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol, etoxilado) a la lista de autorización (Anexo XIV) de la normativa sobre productos químicos de la Unión Europea (REACH) porque es un alterador del sistema endocrino. El uso de este producto está autorizado por la Comisión Europea con el número de autorización REACH/22/39/1 en base a la autorización de Revvity, siempre que los residuos sólidos (por ejemplo, botellas vacías, puntas de pipeta, placas) que contengan Triton® X-100 se recojan para su correspondiente incineración y los residuos líquidos para su tratamiento. El tratamiento deberá minimizar las liberaciones de 4-terc-OPnEO (producto de descomposición de Triton® X-100) al medioambiente en la medida en que sea técnicamente y prácticamente

posible. No se pueden verter los residuos o la solución intensificadora que no se utiliza en el sistema de alcantarillado o en aguas superficiales sin tratamiento.

Triton® X-100 no es peligroso para los usuarios en la concentración proporcionada en la solución intensificadora.

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. Para cada placa debe realizarse una curva de calibración. Las muestras pueden procesarse en simples. Antes de usarlos, se debe dejar que todas las muestras y reactivos alcancen la temperatura ambiente (+19—+25°C).

1. Preparación de los reactivos	Estabilidad una vez reconstituidos
Solución de lavado	2 semanas entre +2 y +25°C en un recipiente cerrado.
Verter los 100 mL de concentrado de lavado en un recipiente limpio y diluir mediante la adición de 2400 mL de agua desionizada.	
Solución de trazador anti-IRT-Eu	Preparar como máximo una hora antes de su uso.
Preparar el volumen necesario de dilución de trazador mezclando 1 parte de solución madre de trazador con 50 partes de tampón del ensayo IRT por tira (ver cuadro del Protocolo resumido).	
Es muy importante que el tampón del ensayo no entre en contacto con la solución madre de trazador que no se vaya a utilizar inmediatamente.	
Recomendamos utilizar un contenedor de plástico desechable para preparar la solución de trazador.	

2. Poner el número necesario de tiras de microtitulación en la placa.

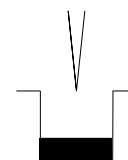
Nota: Abra la lámina únicamente desde tres lados, dóblela y guárdela dejando la información específica de la placa en el embalaje. Vuelva a colocar las tiras restantes en el embalaje y vuelva a presionar la cubierta de aluminio hasta que esté bien cerrada. Deje el secante en el embalaje. También puede guardar las tiras restantes en una bolsa de plástico que se pueda sellar e incluya el secante.

3. Taladrar los discos de papel de filtro en los pocillos utilizando un perforador automático o manual. El diámetro de los discos debe ser de aproximadamente 3.2 mm (1/8 de pulgada). Para reducir al mínimo la variación de los calibradores y los

controles, es recomendable evitar los bordes exteriores de las manchas de sangre seca; es decir, perforar un máximo de 4 discos de cada mancha de sangre seca en los cassettes de calibradores y controles. Sólo se añade un disco por pocillo. 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 I	Ctrl II	Ctrl II	Ctrl III	Ctrl III	1º Des	2º Des	3º Des	etc.			B
												C etc.

4. Pipetear a cada pocillo 200 µL de la solución diluída de trazador anti-IRT-Eu con **la pipeta recomendada Eppendorf Multipette** tirando la primera porción, o con el DELFIA Dispense Unit. Para evitar la contaminación, mantener la punta de la pipeta ligeramente por encima del borde del pocillo y procurar no tocar la tira de plástico ni la superficie del líquido.



5. Agitar la placa **rápidamente** durante 10 minutos utilizando el agitador DELFIA Plateshake. Cubrir la placa e incubirla de 16 a 24 horas en un refrigerador (a una temperatura comprendida entre +2°C y +8°C) y sin agitar. Asegurarse de que la temperatura del refrigerador es la indicada.

NOTA: la agitación rápida antes de la incubación, asegura la completa extracción de los componentes sanguíneos que hay impregnando los discos de papel de filtro. No mantener las placas a temperatura ambiente de modo innecesario.

6. Después de la incubación, retirar la solución y los discos de papel de filtro de los pocillos utilizando el DELFIA Washer-Diskremove programa 05.

De forma alternativa, retirar la solución y los discos de papel de filtro utilizando el DELFIA Disk Remove o una aguja de succión (como puede ser una pipeta Pasteur) que esté conectada a una fuente de vacío adecuada. Lavar cada tira con el DELFIA Platewash utilizando el programa 05 (wash).

7. Añadir 200 µL de solución intensificadora directamente del frasco de reactivo a cada pocillo mediante **la pipeta recomendada Eppendorf Multipette**, después de lavar la punta Combitip una vez con la solución intensificadora (para desechar los residuos), o bien utilizar el DELFIA Plate Dispense. Volver a llenar la Combitip y tirar la primera porción. Evitar tocar el borde del pocillo o su contenido.
8. Agitar **lentamente** la placa durante 5 minutos. La fluorescencia es estable durante varias horas si se evita la evaporación. No obstante, recomendamos realizar la medición el plazo de 1 hora, puesto que los factores externos pueden causar una disminución de la señal con el tiempo, aunque esto extremadamente infrecuente.

9. Asegurarse de que cada tira está correctamente colocada en la placa y medir la fluorescencia en el fluorímetro a tiempo resuelto.

Cuando se use el fluorímetro 1232 o 1234, seleccionar el programa del kit número 34 o protocolo del MultiCalc®³ "34 NIRT" para la medición automática y cálculo de los resultados.

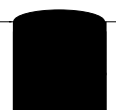
Cuando se use VICTOR™² D, empezar la medición a partir de "Start Wizard", seleccionar "NIRT" de "Protocols/Kits" del panel "Neonatal Europe" y definir la cantidad de placas y de muestras.

Comprobar antes los parámetros del programa 34 o del protocolo del MultiCalc "34 NIRT". Si cambia el número de repeticiones para muestras desconocidas, cambie también el protocolo convenientemente (para editar los parámetros, ver el manual del fluorímetro o el manual del MultiCalc):

KIT NUMBER	:	34 NIRT	
ASSAY TYPE	:	IFMA	
FITTING METHOD	:	SPLINE SMOOTHED	
X-AXIS	:	LOG	
Y-AXIS	:	LOG	
BLANKS	:	2 (A)	
STANDARDS	:	5	(Nota: Cal A debe estar codificado
STANDARD REPLICATES	:	2	como "blank", no como "0")
STANDARD CONC	:	B	(Comprobar si las concentraciones de
STANDARD CONC	:	C	los calibradores de IRT corresponden
STANDARD CONC	:	D	a las indicadas en el certificado de
STANDARD CONC	:	E	control de calidad específico del lote.
STANDARD CONC	:	F	Si no fuera así, introducir las
UNKNOWN REPLICATES	:	1	concentraciones nuevas.)

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para el buen uso del kit DELFIA 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. Antes de la preparación de las muestras, se debe dejar que los reactivos alcancen la temperatura ambiente (+19–+25°C).
4. Al lavar las tiras, procurar llenar cada pocillo hasta el mismo borde superior, como se ve en la figura. Después de lavar las tiras, secar bien los pocillos. Si no están bien secos, poner la placa boca abajo sobre un papel secante y golpear fuerte.



³ MultiCalc es una marca registrada de Revvity, Inc.
VICTOR es una marca comercial de Revvity, Inc.

Para instrucciones detalladas sobre la limpieza y el mantenimiento de la lavadora, referirse al manual DELFIA Platewash.

5. Para evitar la contaminación de europio y, por consiguiente, la gran fluorescencia que resultaría, todo el proceso de pipeteo y lavado se debe realizar de una forma correcta. Por tanto es muy importante que se usen las pipetas suministradas con el sistema DELFIA únicamente para las funciones recomendadas.

La solución intensificadora debe dispensarse utilizando únicamente la pipeta recomendada Eppendorf Multipette después de llenar y vaciar la punta o cartucho con dicha solución siguiendo las instrucciones de uso. Dicho cartucho no podrá usarse para pipetear ningún otro reactivo. Después de usarlas, colocar las pipetas Eppendorf Multipette en el soporte, sin separar la punta.

Cuando se use el DELFIA Plate Dispense y el DELFIA Dispense Unit se debe consultar su manual.

CÁLCULO DE RESULTADOS

El sistema DELFIA incorpora programas para el proceso de datos, y los resultados se obtienen impresos con una curva de calibración, concentraciones de las muestras, etc. (ver información más detallada en el manual del fluorímetro o en el manual del MultiCalc).

Calibración

En cada placa debe realizarse una curva completa de calibración.

Control de calidad

Se recomienda el uso de muestras de control para cerciorarse de la validez de los resultados día a día. Al menos un control debe estar cerca del límite de decisión clínica. Los controles deben procesarse de la misma manera que las muestras. El kit incluye controles a tres niveles distintos. Estos controles deben procesarse en cada ensayo; si el ensayo incluye más de una placa, procesar controles en cada placa. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo y valor medio aceptables. La media establecida debe estar en $\pm 20\%$ 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 (33). Asegúrese de que se cumplan los requisitos locales y nacionales aplicables.

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 inmunoensayo en manchas de sangre DELFIA Neonatal IRT debe utilizarse únicamente como una ayuda a otros procedimientos médicos establecidos, y sus resultados deben interpretarse en combinación con otros datos clínicos de que disponga el facultativo.

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 taladradas 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

No deben aplicarse al papel de filtro muestras de sangre con EDTA o citratos, debido a su efecto quelante sobre el europio.

Ver también la sección "NOTAS DE PROCEDIMIENTO".

VALORES ESPERADOS⁴ E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La medición de IRT en las manchas de sangre seca se utiliza como medio para identificar una población de recién nacidos que corren un mayor riesgo de tener FQ y debe seleccionarse para una segunda etapa de prueba. La identificación se basa en el uso de un valor de corte fijo o un percentil de la población. Los niveles de corte de IRT debe determinarlos cada laboratorio de cribado de recién nacidos para conseguir la sensibilidad y especificidad del cribado y deben evaluarse periódicamente (34).

Existen varios protocolos de cribaje que utilizan la IRT como el principal analito en el cribaje neonatal de la FQ. El siguiente diagrama ilustra los distintos algoritmos alternativos para el cribado de FQ descrito por el *American College of Medical Genetics* (Colegio estadounidense de genética médica) (35). Las acciones se muestran en los recuadros en blanco y los resultados en los recuadros sombreados.

⁴ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

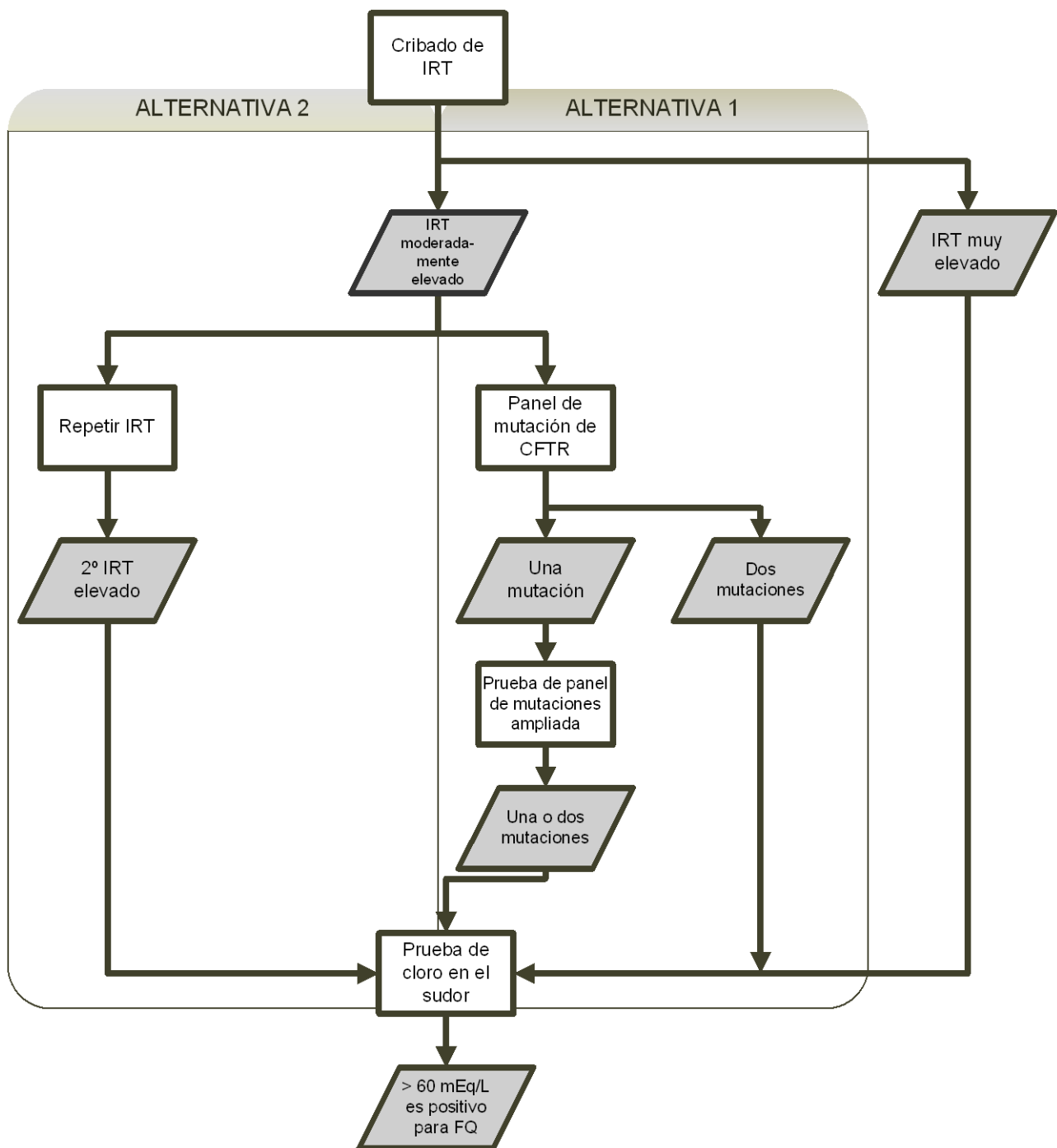


Figura 1. Algoritmos alternativos para el cribado de FQ en recién nacidos. Modificado a partir del documento orientativo del *American College of Medical Genetics* (35).

Alternativa 1

El protocolo más común en EE.UU. es la estrategia de cribado IRT/ADN en dos etapas. El cribaje inicial determina la IRT en muestras de sangre seca obtenidas de forma rutinaria. Cuando el nivel de IRT es superior al nivel de corte o percentil fijo seleccionado, se realiza un análisis de mutación del gen de CFTR. El valor de corte utilizado para el análisis de la IRT varía para adaptarse a la población específica en la que se realiza el ensayo.

Alternativa 2

En otra estrategia de cribado IRT/IRT, se pide una segunda muestra de los niños que mostraron originalmente niveles elevados de IRT. En esta segunda muestra se realiza otra determinación de IRT y si continúa elevada, se realiza una prueba de sudor. En ambos casos, los niños que se identifican con un mayor riesgo de presentar FQ deben someterse a un seguimiento para excluir o confirmar la (7,36). Los niveles de IRT disminuyen a medida que aumenta la edad. Se debe utilizar un valor de corte distinto (más bajo) para las muestras obtenidas después de los 30 días de edad (7,37).

En ambas alternativas, el programa de cribado tiene la opción de enviar resultados de IRT muy altos directamente para la prueba de diagnóstico de cloro en el sudor.

Los protocolos de screening y los valores mostrados son únicamente ilustrativos. Cada laboratorio debe establecer su propio protocolo de ensayo y de seguimiento, teniendo en cuenta las normativas nacionales y locales y los recursos disponibles. Se debe recordar que los valores de IRT y la frecuencia de FQ varían en función de la geografía y la demografía local. Por tanto, es importante que cada laboratorio establezca su propio intervalo de referencia y valor de corte a partir de una población de muestra representativa. Algunos laboratorios deciden establecer el nivel de corte del 1% al 5% superior (38). La selección del percentil del nivel de corte depende de los objetivos de sensibilidad y especificidad del programa de cribado. Por ejemplo, la selección de un nivel de corte del 5% de los resultados diarios de IRT, aumenta la sensibilidad del cribado, mientras que la selección de un nivel de corte del 1% reduce el número de muestras enviadas para la segunda etapa de prueba. Puede encontrarse más información sobre los algoritmos de cribado de la fibrosis quística en los informes de la *Cystic Fibrosis Foundation* (Fundación para la fibrosis quística) (34) y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC en sus siglas en inglés) (43).

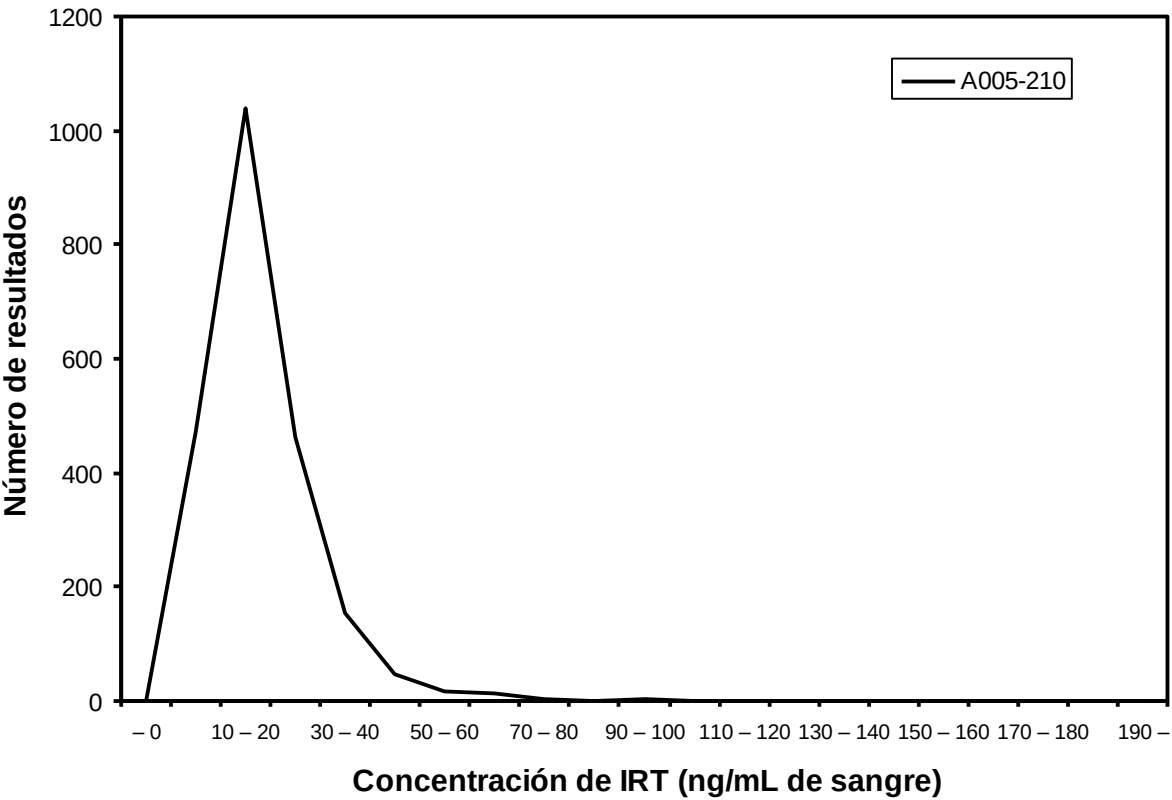
Nota! Debido a posibles diferencias entre los kits disponibles en el mercado, los valores de corte deben establecerse con el kit que se va a utilizar de forma rutinaria.

El fenómeno de hipertripsinemia neonatal transitoria (no asociada a la FQ) se observa principalmente durante los primeros días de vida y es la causa principal de los falsos positivos. También se pueden obtener falsos positivos en neonatos con una puntuación APGAR baja y en los niños afroamericanos. Se ha demostrado que el uso de un ensayo en una segunda fase, ya sea ADN o repetir la IRT en una segunda muestra, reduce el número de falsos positivos. (39,40) Los portadores sanos de mutaciones de la FQ pueden producir un valor falso positivo de IRT, con una tasa de aproximadamente tres veces la de la población general (15). Se sabe que se obtienen valores falsos negativos de IRT en algunos recién nacidos con FQ que presentan íleo con meconio (12,41). Se recomienda realizar la prueba del sudor a todos los recién nacidos con íleo meconial, independientemente de los resultados del cribado (34).

La exploración de IRT, en combinación con un análisis de mutaciones como segunda prueba permite identificar a los portadores de la fibrosis quística. Algunas personas consideran esto como una ventaja, ya que permite proporcionar asesoramiento genético (8). Otros consideran que la detección de los portadores es una desventaja debido a la ansiedad que el asesoramiento genético precoz (42) ocasiona en los padres y a los recursos necesarios para proporcionar este asesoramiento (40). Sin embargo, según las directrices, debe proporcionarse una orientación genética a los portadores como parte del programa de cribado para FQ (34).

Distribución de los resultados

Un laboratorio de cribado neonatal analizó 2212 muestras de manchas de sangre obtenidas en cribados rutinarios con el kit A005-210 DELFIA Neonatal IRT. Cada muestra se procesó como un solo replicado. Las distribuciones de IRT se muestran en el gráfico siguiente:



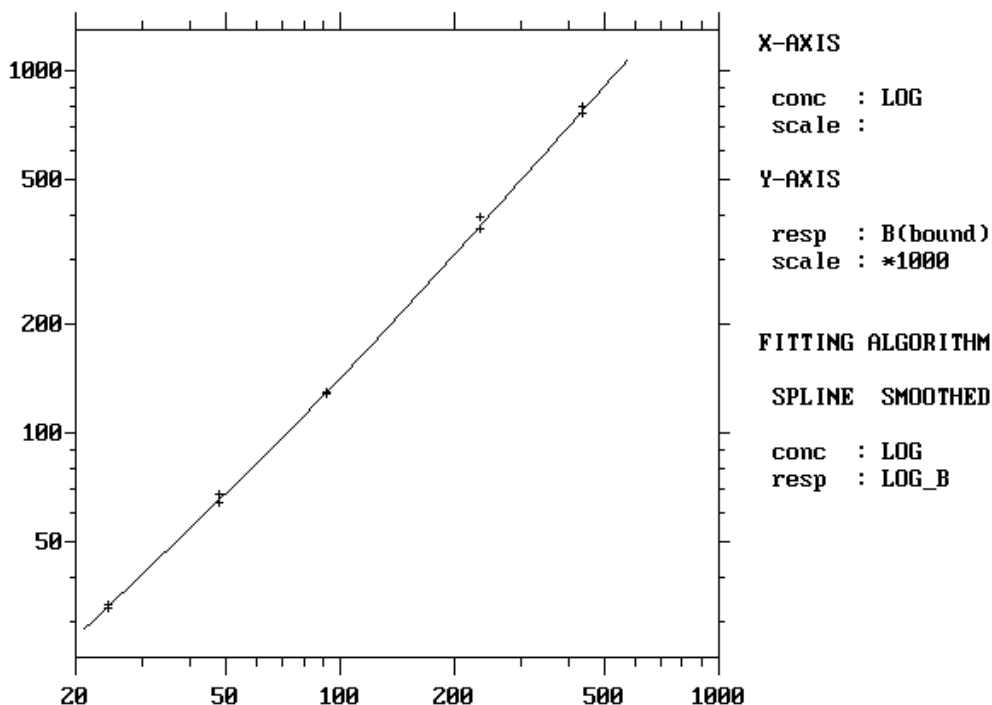
La estadística descriptiva se muestra a continuación. Como ejemplo se incluyen los valores de los percentiles 95, 96, 97, 98 y 99.

Kit	n	Media	Mediana	Valores de percentiles				
				95	96	97	98	99
A005-210	2212	18.0	15.5	37.7	39.7	43.3	48.7	57.8

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO

El intervalo de medición del ensayo va de 24 ng/mL a 500 ng/mL.

A continuación se muestra una curva de calibración típica obtenida con el ensayo A005-210 DELFIA Neonatal IRT.



Precisión⁵: La precisión se determinó de acuerdo con el documento EP5-A2 del NCCLS (44).

La variación del ensayo A005-210 DELFIA Neonatal IRT se determinó con manchas de sangre seca sin enriquecer (muestra 1) y enriquecidas (muestras 2 y 3) durante 21 días, en 26 ensayos. En cada ensayo se utilizaron una placa con 4 replicados. Se utilizaron 3 lotes del kit distintos y 3 operadores distintos. Mediante el análisis de la varianza se obtuvieron los siguientes resultados:

Muestra	Valor total medio (ng/mL de sangre)	n	Variación dentro de una placa		Variación dentro del lote		Variación total	
			DE	CV%	DE	CV%	DE	CV%
1	24.3	104	2.1	8.4	2.6	10.5	2.9	11.8
2	62.2	104	4.0	6.5	5.1	8.3	5.2	8.3
3	96.9	104	5.8	6.0	8.0	8.2	8.0	8.3

⁵ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

Límite de blanco⁶: El límite de blanco se determinó de acuerdo con el documento EP17-A del NCCLS (45).

Se encontró que el límite de blanco del ensayo DELFIA Neonatal IRT era 0.43 ng/mL en sangre, si el límite de blanco está determinado como el percentil 95 de la distribución de los valores del blanco (n = 72).

Reacción cruzada⁷: La reacción cruzada del ensayo DELFIA Neonatal IRT se muestra en la tabla siguiente:

Antígeno	Concentración añadida	Concentración aparente de IRT medida
α_2 -macroglobulina	5 mg/mL de sangre	< 4 ng/mL de sangre
α_1 -antitripsina	2 mg/mL de sangre	< 4 ng/mL de sangre
Fosfolipasa PLA ₂	500 ng/mL de sangre	< 4 ng/mL de sangre
Quimotripsina	800 ng/mL de sangre	< 4 ng/mL de sangre
IgG humana	15 mg/mL de sangre	< 4 ng/mL de sangre
Uropepsinógeno	150 ng/mL de sangre	< 4 ng/mL de sangre

Comparación de los métodos⁸: La comparación de los métodos se determinó de acuerdo con el documento EP9-A2 del NCCLS (46).

Se comparó el kit A005-A10 DELFIA Neonatal IRT (y) con el kit A005-110 DELFIA Neonatal IRT (x) utilizando muestras de manchas de sangre obtenidas en cribados rutinarios dentro del intervalo de 24–328 ng/mL en sangre. La correlación fue:

$$y = 0.94x + 2.87; \quad r = 0.97 \quad (n = 500)$$

Se determinaron los valores de corte de IRT por percentil tanto para el kit A005-210 DELFIA Neonatal IRT como para el kit A005-110 DELFIA Neonatal IRT analizando 2212 muestras de sangre seca en papel de cribado rutinarias de recién nacidos. Cada muestra se procesó como un solo replicado. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

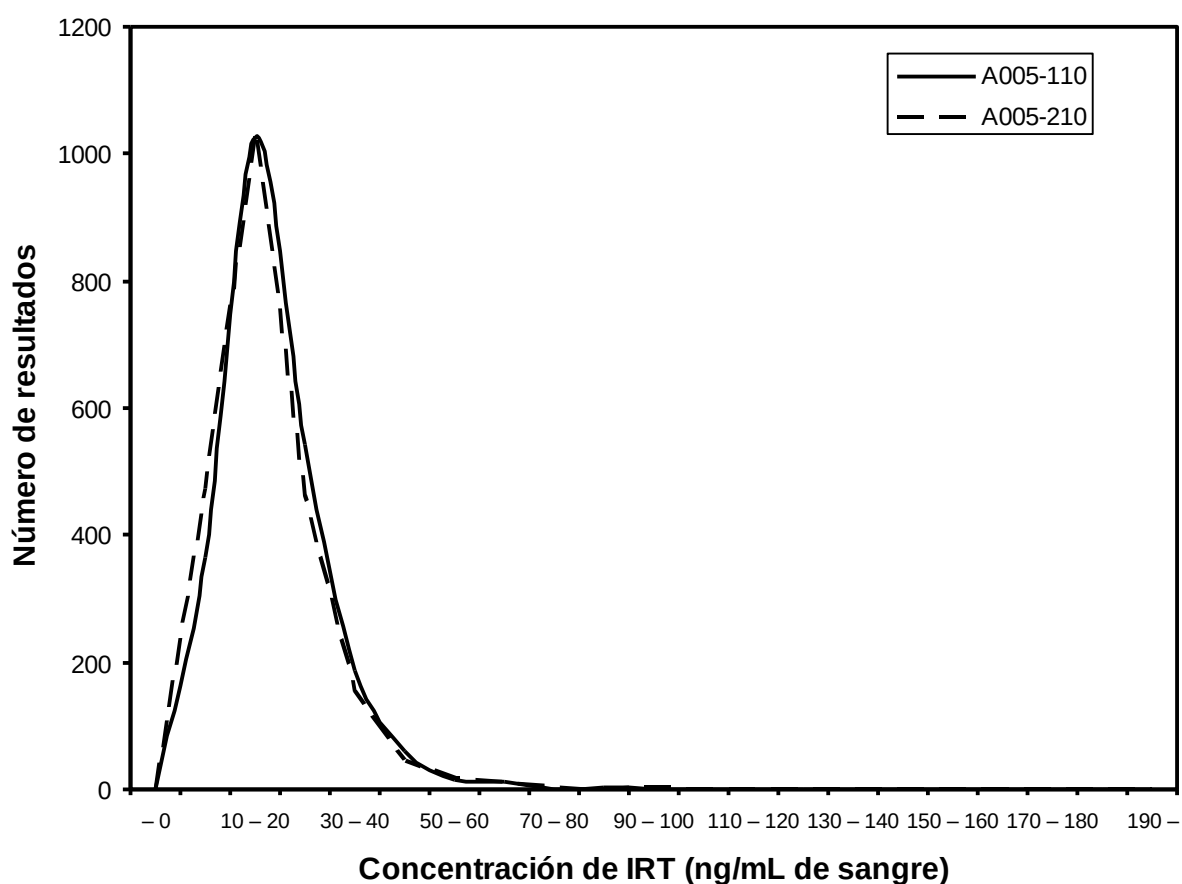
Kit	n	Media (ng/mL)	Mediana (ng/mL)	Valores de percentiles				
				95	96	97	98	99
A005-110	2212	19.2	16.9	37.3	40.5	42.9	46.3	58.0
A005-210	2212	18.0	15.5	37.7	39.7	43.3	48.7	57.8

⁶ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

⁷ ver arriba

⁸ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

Las distribuciones de IRT se muestran en el gráfico siguiente:



En las tablas a continuación se presentan los resúmenes de cribado para los que se utilizaron los percentiles 95, 97 y 99. Las muestras utilizadas en el estudio incluían 2263 muestras de sangre seca de recién nacidos (2212 muestras de sangre seca de cribado rutinarias y 51 muestras retrospectivas, 17 de las cuales resultaron ser verdaderos positivos para la fibrosis quística).

En las tablas a continuación, los positivos del cribado (+) son muestras $\geq$ al valor de corte y los negativos del cribado (-) son muestras $<$ valor de corte.

Resumen de cribado utilizando el percentil 95		Kit A005-110		
		+	-	Total
Kit A005-210	+	130	32	162
	-	35	2066	2101
	Total	165	2098	2263

Cuando se utilizó el percentil 95 como valor de corte para ambos métodos, el porcentaje de concordancia para los positivos fue del 78.8% (130/165) y el porcentaje de concordancia general fue del 97.0% ((130+2066)/2263).

Resumen de cribado utilizando el percentil 97		Kit A005-110		
		+	-	Total
Kit A005-210	+	97	21	118
	-	21	2124	2145
	Total	118	2145	2263

Cuando se utilizó el percentil 97 como valor de corte para ambos métodos, el porcentaje de concordancia para los positivos fue del 82.2% (97/118) y el porcentaje de concordancia general fue del 98.1% ((97+2124)/2263).

Resumen de cribado utilizando el percentil 99		Kit A005-110		
		+	-	Total
Kit A005-210	+	63	8	71
	-	7	2185	2192
	Total	70	2193	2263

Cuando se utilizó el percentil 99 como valor de corte para ambos métodos, el porcentaje de concordancia para los positivos fue del 90.0% (63/70) y el porcentaje de concordancia general fue del 99.3% ((63+2185)/2263).

Las concentraciones de IRT de las 17 muestras de fibrosis quística verdadera utilizadas en el estudio fueron las que se muestran en la tabla a continuación:

Concentraciones de IRT de las muestras positivas verdaderas		
Nº de muestra	Kit A005-210 (ng/mL)	Kit A005-110 (ng/mL)
1	250	231
2	130	129
3	176	202
4	71.4	68.6
5	183	177
6	197	177
7 *	49.3	47.2
8	82.9	84.9
9 *	42.1	51.7
10	248	250
11	77	83.1
12	124	99.8
13	328	326
14	123	121
15	216	258
16	103	133
17	190	213

* *Meconium ileus*

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

Linealidad⁹: La linealidad se determinó de acuerdo con el documento EP6-A del NCCLS (47).

Para los ensayos A005-210 DELFIA Neonatal IRT se ha demostrado que el método es lineal de 15 ng/mL a 620 ng/mL.

Efecto "hook"¹⁰: No presenta ningún efecto "hook" hasta concentraciones de 40 000 ng/mL de IRT.

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.

⁹ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

¹⁰ ver arriba

REFERENCIAS

1. Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B.-S., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J.-L., Dgumm, M.L., Iannuzzi, M.C., Collins, F.S. and Tsui, L.-C. (1989): Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* **245**, 1066–1073.
2. Kerem, B.-S., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M. and Tsui, L.-C. (1989): Identification of cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* **245**, 1073–1080.
3. Rommens, J.M., Iannuzzi, M.C., Kerem, B.-S. et al. (1989): Identification of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene: chromosome walking and jumping. *Science* **245** 1059–1065.
4. The cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium (1994): Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum. Mutat.* **4**, 167–177.
5. NCCLS (2000): Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Analysis; Approved Guideline – Second Edition. NCCLS document C34-A2. NCCLS, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
6. Crossley, J.R., Elliot, R.P. and Smith, P.A. (1979): Dried blood-spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* **1**, 472–474.
7. Hammond, K.B., Abman, S.H., Sokol, R.J. and Accurso, F.J. (1991): Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *NEJM* **325**, 769–774.
8. Farrell, P.M., Kosorok, M.R., Laxova, A., Shen, G., Kosciak, R.E., Bruns, W.T., Splaingard, M. and Mischler, E.H. (1997): Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *NEJM* **337**, 963–999.
9. Ranieri, E., Ryall, R.G., Morris, C.P., Nelson, P.V., Carey, W.F., Pollard, A.C. and Robertson, E.F. (1991): Neonatal screening strategy for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis. *BMJ* **302**, 1237–1240.
10. Wilcken, B., Wiley, V., Sherry, G. and Bayliss, U. (1995): Neonatal screening for cystic fibrosis: A comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *J. Pediatr.* **127**, 965–970.
11. Ferec, C., Verlingue, C., Parent, P., Morin, J.F., et al. (1995): Neonatal screening for cystic fibrosis: Result of a pilot study using both immunoreactive trypsinogen and cystic fibrosis gene mutation analysis. *Hum. Genet.* **96**, 542–548.
12. Heeley, A.F. and Bangert, S.K. (1992): The neonatal detection of cystic fibrosis by measurement of immunoreactive trypsin in blood. *Ann. Clin. Biochem.* **29**, 361–376.
13. Figarella, C. and Carrere, J. (1994): The evolution of pancreatic disease in cystic fibrosis. In *Cystic Fibrosis - Current topics*, Vol 2. Eds. J.A. Dodge, D.J.H. Brock and J.H. Widdicombe. John Wiley, Chichester, UK. pp. 255–275.

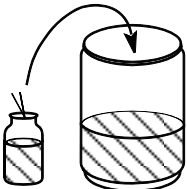
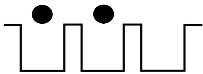
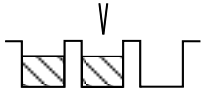
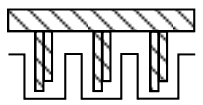
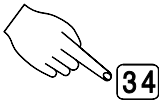
14. Lecoq, I., Brouard, J., Laroche, D., Ferec, C. and Travert, G. (1999): Blood immunoreactive trypsinogen concentrations are genetically determined in healthy and cystic fibrosis newborns. *Acta Pediatr.* **88**, 338–341.
15. Castellani, C., Benetazzo, M.G., Bonizzato, A., Pignatti, P.F. and Mastella, G. (1999): Cystic fibrosis mutations in heterozygous newborns with hypertrypsinemia and low sweat chloride. *Am. J. Hum. Genet.* **64**, 303–304.
16. Waters, D.L., Wilcken, B., Irwig, L., Van Asperen, P., Mellis, C., Simpson, J.M., Brown, J. and Gaskin, K.J. (1999): Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood.* **80**, F1–F7.
17. Dankert-Roelse, J.E. and J Te Meerman, G. (1995): Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* **50**, 712–718.
18. Shwachman, H., Redmond, A. and Kon-Taik, K. (1970): Studies in cystic fibrosis: Report of 130 patients diagnosed under 3 months of age over a 20-year period. *Pediatrics* **46**, 335–343.
19. Orenstein, D.M., Boat, T.F., Stern, R.C., Tucker, A.S., Charnock, E.L., Matthews, L.W. and Doershuk, C.F. (1977): The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* **131**, 973–975.
20. Green, M.R. and Weaver, L.T. (1994): Early and late outcome of cystic fibrosis screening. *J. Royal Soc. Med.* **87** (Suppl. 21), 5–10.
21. Giglio, L., Candusso, M., D'Orazio, C., Mastella, G. and Faraguna, D. (1997): Failure to thrive: The earliest feature of cystic fibrosis in infants diagnosed by neonatal screening. *Acta Pediatr.* **86**, 1162–1165.
22. Krebs, N.F., Sontag, M., Accurso, F.J. and Hambidge, K.M. (1998): Low plasma zinc concentrations in young infants with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **133**, 761–764.
23. Wilfond, B.S., Farrell, P.M., Laxova, A. and Mischler, E. (1994): Severe hemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screening. *Clin. Pediatr.* **33**, 2–7.
24. Van Egmond, A.W.A., Kosorok, M.R., Koscik, R., Laxova, A. and Farrell, P.M. (1996): Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* **63**, 746–752.
25. Bowling, F., Cleghorn, G., Chester, A., Curran, J., Griffin, B., et al. (1998): Neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* **63**, 196–198.
26. Farrell, P.M., Shen, G., Splaingard, M., Colby, C.E., Laxova, A., Kosorok, M.R., Rock, M.J. and Mischler, E.H. (1997): Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* **100** (5): E2.
27. Soini, E. and Kojola, H. (1983): Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates - a new generation of nonisotopic immunoassays. *Clin. Chem.* **29**, 65–68.

28. Hemmilä, I., Dakubu, S., Mikkala, V-M., Siitari, H. and Lövgren, T. (1984): Europium as a label in time-resolved immunofluorometric assays. *Anal. Biochem.* **137**, 335–343.
29. 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.
30. Kirby, L.T., Applegarth, D.A, Davidson, A.G.F., Wong, L.T.K. and Hardwick, D.F. (1981): Use of a dried blood spot in immunoreactive trypsin assay for detection of cystic fibrosis in infants. *Clin. Chem.* **27**, 678–680.
31. Borgström, A. Sveger, T., Lindberg, T., Kollberg and H. Larsson, A. (1982): Immunoreactive trypsin screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr. Scand.* **71**, 621–624.
32. Nadeau F.L., Makowshi, G.S., Hopfer S.M., Naylor E.W., Polana, P.A. (1995): Neonatal cystic fibrosis screening: Implications of apparent seasonal variations in immunoreactive trypsinogen (IRT) concentration. *Proc 11th National Neonatal Screening Symp.*, 200–201.
33. Westgard, J.O., Barry, P.L., Hunt, M.R., and Groth T. (1981): A multi-rule Shewhart chart for quality control. *Clin. Chem.* **27**, 493–501.
34. Comeau, A.M., Accurso, F.J., White, T.B., Campbell, P.W.,III, Hoffman, G., Parad, R.B., Wilfond, B.S., Rosenfeld, M., Sontag, M.K., Massie, J., Farrell, P.M. and O'Sullivan, B.P. (2007): Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics* **119**, 495–518.
35. Newborn Screening ACT Sheets and Algorithms. 05.05.2023 American College of Medical Genetics www.acmg.net/PDFLibrary/Cystic-Fibrosis-ACT-Sheet.pdf.
36. Ranieri, E., Lewis, B.D., Morris, C.P. and Wilcken, B. (1996): Neonatal screening using combined biochemical and DNA-based techniques. In *Cystic Fibrosis - Current Topics*, Vol 3. Eds. J.A. Dodge, D.J.H. Brock and J.H. Widdicombe. John Wiley, Chichester, UK. pp. 181–206.
37. Rock, M.J., Mischler, E.H., Farrell, P.M., Bruns, W.T., Hassemer, D.J., Laessig, R.H. and Wei, L.J. (1990): Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by the age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics* **85**, 1001–1007.
38. Kaye, C.I. and the Committee on Genetics (2006): *Pediatrics* **118**, 934–963 <https://publications.aap.org/pediatrics/article/118/3/e934/69364/Newborn-Screening-Fact-Sheets>.
39. Rock, M.J., Mischler, E.H., Farrell, P.M., Bruns, W.T., Hassemer, D.J., and Laessig, R.H. (1989): Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false positive screening test. *Pediatr. Pulmonol.*, **6**, 42–48.

40. Gregg, R.G., Simantel, A., Farrell, P.M., Kosciak, R.E., Kosorok, M.R., Laxova, A., Laessig, R.H., Hoffman, G.L., Hassemer, D.J., Mischler, E.H., Splaingard, M. (1997): Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics*, **99** (6), 819–824.
41. Rusakow, L.S., Abman, S.H., Sokol, R.J. et al. (1993): Immunoreactive trypsinogen levels in infants with cystic fibrosis complicated by meconium ileus. *Screening* **2**, 13–18.
42. Wilcken, B. (1993): Newborn screening for cystic fibrosis: Its evolution and a review of the current situation. *Screening* **2**, 43–62.
43. Grosse, S.D., Boyle, C.A., Botkin, J.R., Comeau, A.M., Kharrazi, M., Rosenfeld, M., and Wilfond, B.S. (2004): Newborn Screening for Cystic Fibrosis. Evaluation of Benefits and Risks and Recommendations for State Newborn Screening Programs. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5313a1.htm>.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

DELFLIA® Neonatal IRT kit

Protocolo resumido

Diluir el trazador (véase la tabla)		Tiras	Solución madre de trazador (µL)	Tampón (mL)
		4	240	12
		8	480	24
		12	680	34
		16	880	44
		20	1080	54
		24	1280	64
		28	1480	74
		32	1680	84
Taladrar calibradores, controles y muestras				
Añadir trazador diluido		200 µL		
Incubar*		10 min. agitación rápida + toda la noche entre +2 y +8°C		
Retirar los discos y lavar*		Programa 05 (x 6)		
Intensificar		200 µL, 5 min. agitación lenta		
Leer		KIT 34 (Comprobar las concentraciones de los calibradores en el certificado de CC)		

DELFLIA es una marca registrada de Revvity, Inc.

* No mantener las placas a temperatura ambiente innecesariamente.

DELFLA® Neonatal IRT kit A005-210
Etiquetado del dispositivo

Etiquetado del envase exterior

1 Etiqueta del kit

Dimensiones de la etiqueta 107,9 × 185 mm (Ref. A005-210-500)

DELFLA® Neonatal IRT kit

A005-210

For the quantitative determination of immunoreactive trypsin (IRT) in dried blood / Pour la détermination quantitative de la trypsine immunoréactive (IRT) dans le sang séché / Für die quantitative Bestimmung von immunreaktivem Trypsin (IRT) in getrocknetem Blut / Para la determinación cuantitativa de la tripsina immunoreactiva (IRT) en sangre seca / Per la quantizzazione della tripsina immunoreattiva (IRT) in sangue essiccato / Para determinação quantitativa da tripsina immunoreactiva (IRT) no sangue seco / För kvantitativ bestämning av immunreaktivt trypsin (IRT) i torkade blodprov / Til kvantitativ bestemmelse af immunreaktivt trypsin (IRT) på blodspot / Флуоресцентный иммунный анализ с разрешением по времени для количественного определения иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови

Neonatal IRT Calibrators (dried human blood): concentrations on QC certificate, 8 cassettes / Calibreurs IRT (sang humain séché): concentrations sur le certificat QC, 8 cassettes / IRT Kalibratorer (getrocknetes Humanblut): Konzentrationen auf dem QC-Zertifikat, 8 Kassetten / Calibradores de IRT (sangre humana seca): concentraciones en el certificado de CC, 8 cassettes / Calibratori IRT (sangue umano essiccato): concentrazioni sul certificato QC, 8 strisce / Calibradores de IRT (sangue seco humano): concentrações no certificado de QC, 8 cassetes / IRT-kalibratorer (intorkat human blod): koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, 8 kassetter / IRT-kalibratorer (tørret human blod): koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, 8 kassetter / Концентрации в сертификате контроля качества, 8 кассет

Neonatal IRT Controls (dried human blood): concentrations on QC certificate, 6 cassettes / Contrôles IRT (sang humain séché): concentrations sur le certificat QC, 6 cassettes / IRT Kontrollen (getrocknetes Humanblut): Konzentrationen auf dem QC-Zertifikat, 6 Kassetten / Controles de IRT (sangre humana seca): concentraciones en el certificado de CC, 6 cassettes / Controlli IRT (sangue umano essiccato): concentrazioni sul certificato QC, 6 strisce / Controles de IRT (sangue seco humano): concentrações no certificado de QC, 6 cassetes / IRT-kontroller (intorkat human blod): koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, 6 kassetter / IRT-kontroller (tørret human blod): koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, 6 kassetter / Концентрации в сертификате контроля качества, 6 кассет

Anti-IRT-Eu (mouse), 3 vials / Anti-IRT-Eu (souris), 3 flacons / Anti-IRT-Eu (Maus), 3 Fläschchen / Anti-IRT-Eu (ratón), 3 viales / Anti-IRT-Eu (topo), 3 flaconi / Anti-IRT-Eu (camundongo), 3 frascos / Anti-IRT-Eu (mus), 3 flaskor / Anti-IRT-Eu (mus), 3 glas / Анти-ИРТ меченые Eu (мышинный), 3 пробирки

~50 µg/mL, 2.4 mL

Wash Concentrate, 1 bottle / Solution de lavage concentrée, 1 bouteille / Waschkonzentrat, 1 Flasche / Solución de lavado concentrada, 1 frasco / Concentrato di lavaggio, 1 bottiglia / Solução de lavagem concentrada, 1 frasco / Tvättkoncentrat, 1 flaska / Vaskekonzentrat, 1 flaske / Промывочный концентрат, 1 флакон

250 mL

IRT Assay Buffer, 1 bottle / Solution tampon IRT, 1 bouteille / IRT Testpuffer, 1 Flasche / Tampón del ensayo IRT, 1 frasco / Tampone IRT, 1 bottiglia / Tampão do ensaio de IRT, 1 frasco / IRT-analysbuffert, 1 flaska / IRT-assay-buffer, 1 flaske / Буферный раствор ИРТ, 1 флакон

250 mL

Enhancement Solution, 1 bottle / Solution de développement, 1 bouteille / Enhancement-Lösung, 1 Flasche / Solución intensificadora, 1 frasco / Soluzione Enhancement, 1 bottiglia / Solução enhancement, 1 frasco / Enhancement-løsning, 1 flaska / Enhancement-opløsning, 1 flaske / Раствор-усилитель, 1 флакон

250 mL

Anti-IRT Microtitration Strips (mouse), 8 x 12 wells, 10 plates / Bandes de puits de microtitration anti-IRT (souris), 8 x 12 puits, 10 plaques / Anti-IRT Mikrotiterstreifen (Maus), 8 x 12 Wells, 10 Platten / Tiras para microtitulación anti-IRT (ratón), 8 x 12 pocillos, 10 placas / Strisce microtitre anti-IRT (topo), 8 x 12 pozzetti, 10 piastre / Tiras de microtitulação anti-IRT (camundongo), 8 x 12 pocos, 10 placas / Anti-IRT mikrotiterstrips (mus), 8 x 12 brunnar, 10 plattor / Anti-IRT Mikrotiter-strips (mus), 8 x 12 brønde, 10 plader / Микротитровальные полоски Анти-ИРТ (мышинный), 8 x 12 пунж, 10 микропланшет



REACH/22/39/1

Reg MS (Brasil) 10298910032
Resp. Técnica: Silvia Claudia A. Bello,
CRF-SP 15578

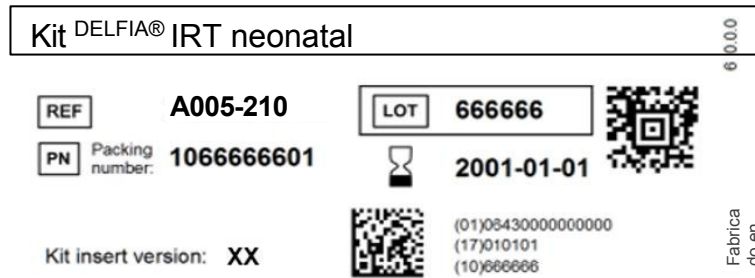
Неонатал Иммунореактивный Трипсин (ИРТ) ДЕЛФИЯ
РУ №ФСЗ 2010/06071 от 25.01.2010 г.
Для диагностики IN VITRO

2 Etiqueta específica del lote del kit adherida al paquete del kit

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)



3 Envase del dispositivo

Dimensiones interiores (ancho × largo × alto) 280 × 173 × 146 mm (ref. 11550356)



La siguiente información sobre el distribuidor y el fabricante está preimpresa en el paquete 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.

Dimensiones de la etiqueta 60 × 85 mm (Ref. 13404482)

DELFLA® / AutoDELFLA®	
Anti-IRT Microtitration Strips	
8 x 12 wells / puits / Wells / pocillos / pozzetti / poços / brunnar / brønde	
IVD	
2°C  8°C	 Wallac Oy Turku, Finland 4
 Exp.date	LOT Lot no.

Dimensiones de la etiqueta 60 × 85 mm (Nº de artículo 13405905, bolsa)

Neonatal IRT kit	
Calibrators A-F	
(dried human blood / sang humain séché / getrocknetes Humanblut / sangre humana seca / sangue umano essiccato / sangue seco humano / intorkat humant blod / tørret humant blod)	
IVD	
2°C  8°C	 Wallac Oy Turku, Finland
 Exp.date	LOT Lot no.

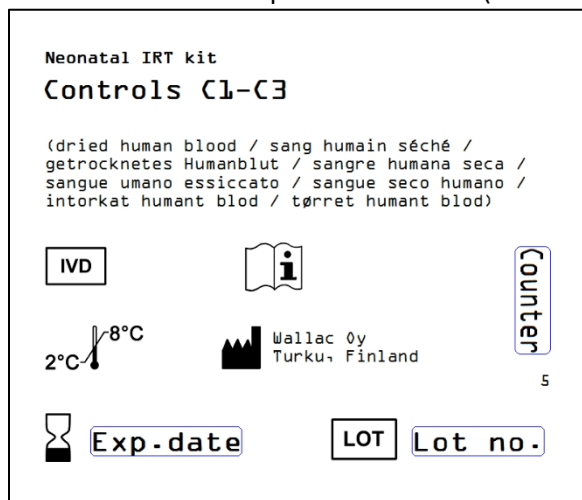
Counter

6

Dimensiones de la etiqueta 53,2 × 108 mm (Nº de artículo 13407949, casete)



Dimensiones de la etiqueta 60 x 85 mm (Artículo nº 13405906, bolsa)

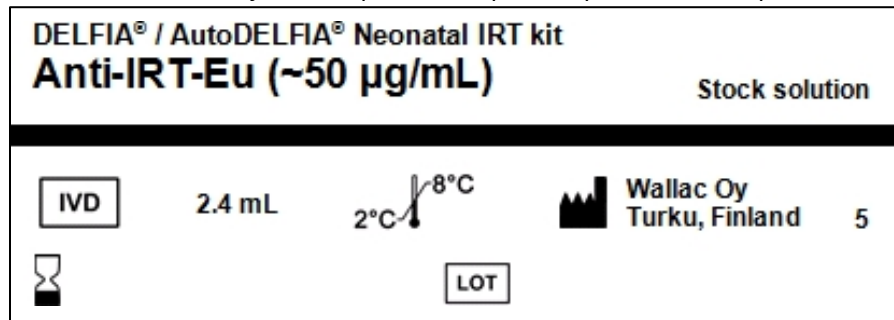


Dimensiones de la etiqueta 53,2 × 108 mm (Nº de artículo 13407950, casete)

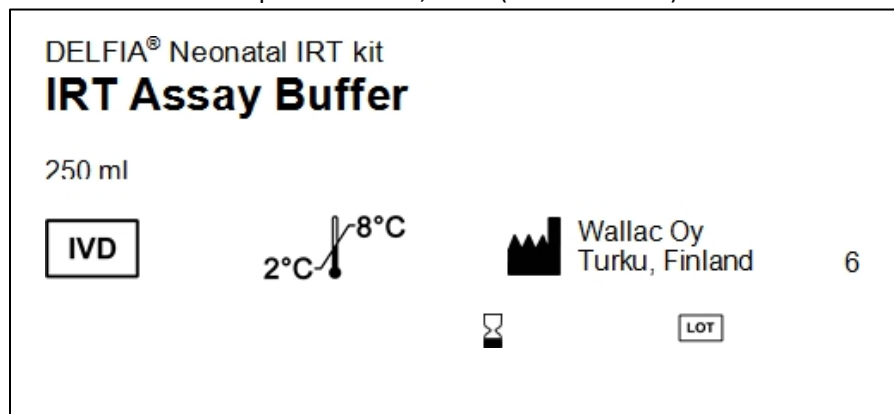


Dimensiones de la etiqueta 18 × 50 mm (Ref. 13404483)

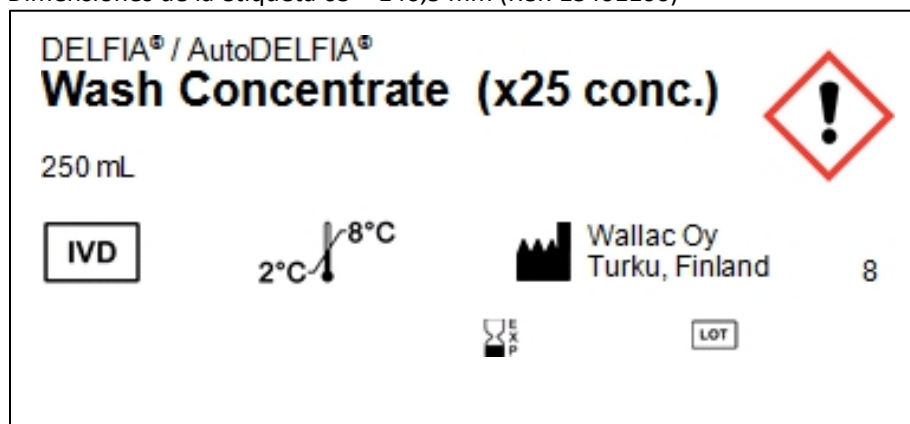
Nota: La banda naranja está impresa en la parte superior de la etiqueta



Dimensiones de la etiqueta 65 × 140,5 mm (Ref. 13402037)

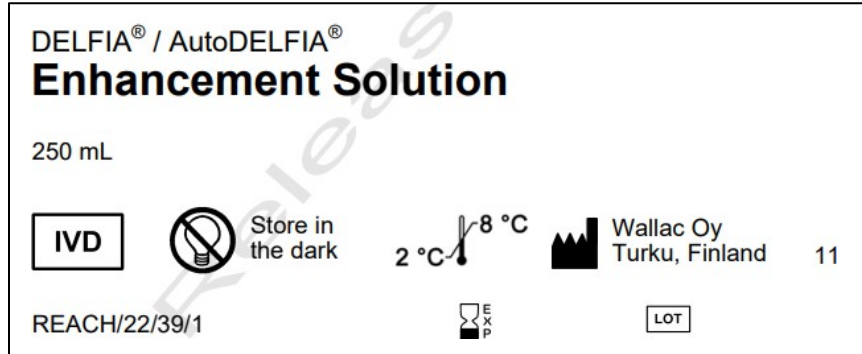


Dimensiones de la etiqueta 65 × 140,5 mm (Ref. 13401106)



Dimensiones de la etiqueta 65 × 140,5 mm (Ref. 13400813)

Nota: La banda naranja está impresa en la parte superior y central de la etiqueta.



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.