



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.

B005-212

AutoDELFIA®

Neonatal IRT kit

Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto

Instrucciones de uso. Reactivos para 1152 ensayos

Fabricante:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia

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* / Para uso diagnóstico *in vitro* / Medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik



Batch code / Code du lot / Chargenbezeichnung / Código de lote / Codice di lotto / Número do lote / Batchcode



Packing number / Numéro d'emballage / Packnummer / Número de envase / Numero confezioni / Número de embalagem / Emballagenummer



Catalog number / Référence du catalogue / Bestellnummer / Número de catálogo / Riferimento di catalogo / Código / Bestillingsnummer



Use by / Utiliser jusqu'au / Verwendbar bis / Fecha de caducidad / Utilizzare entro / Data limite de utilização / Udløbsdato



Temperature limitation / Limites de température / Temperaturbegrenzung / Limitación de temperatura / Limiti di temperatura / 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 / Conteúdo suficiente para <n> testes / Indeholder tilstrækkeligt til "n" test



Consult instructions for use / Consulter la notice d'utilisation / Gebrauchsanweisung beachten / Consúltense las instrucciones de uso / Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar Instruções de uso / Se brugsanvisningen



Manufacturer / Fabricant / Hersteller / Fabricante / Fabbricante / Fabricante / Fabrikant



This way up / Haut / Diese Seite oben / Este lado arriba / Questo lato in alto / Este lado para cima / Denne side op



Recyclable / Recyclable / Recyclebar / Reciclable / Riciclabile / Reciclável / Genanvendeligt

AutoDELFI[®] 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 utilizando el sistema automático de inmunoensayo 1235 AutoDELFI[®].

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 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 ($\Delta F508$) (2,3). Existe una diferencia en la frecuencia de la $\Delta F508$ 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 AutoDELFI IRT Neonatal 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).

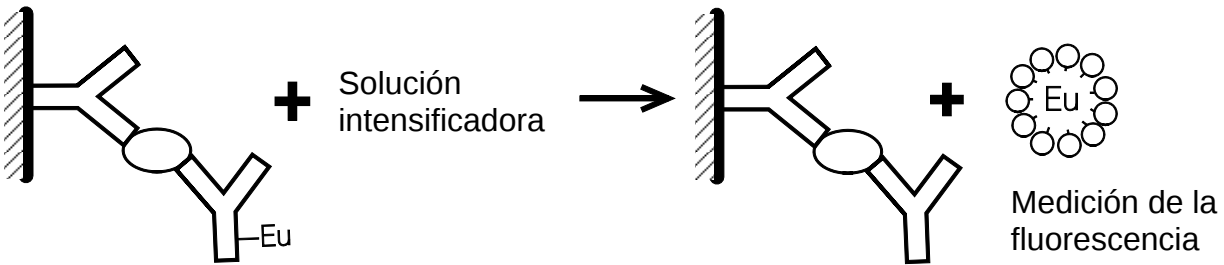
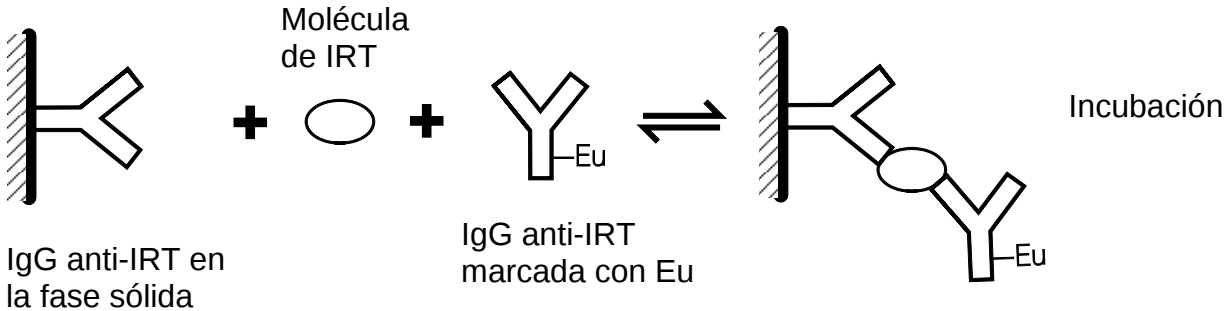
Lecoq *et al.* (14) han propuesto que las concentraciones neonatales de IRT están, en parte, determinadas genéticamente. Existe una amplia variación en los niveles de IRT en el momento del nacimiento en los pacientes con FQ, que parece estar relacionada con el genotipo y el fenotipo clínico. Castellani *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 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 AutoDELFIA IRT Neonatal es un ensayo en fase sólida, fluoroinmunoquímico de dos sitios, basado en la técnica directa del sándwich, 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 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 distinto) en el tampón del ensayo. La solución tampón del ensayo eluye el IRT de la sangre seca 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

Cada kit AutoDELFLIA Neonatal IRT contiene reactivos para 1152 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 cassettes de papel de filtro (Whatman, nº 903) con 1 juego de manchas de sangre seca	Almacenar refrigerado en la bolsa original, protegido de la luz y la humedad. 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 cassettes de papel de
filtro (Whatman, nº 903)
con 2 juegos de
manchas de sangre
seca

Almacenar refrigerado en la
bolsa original, protegido de
la luz y la humedad. 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 50–55% y se han calibrado utilizando métodos
gravimétricos.

Factor de conversión: 1 ng/mL de sangre = 2.22 ng/mL de suero (suponiendo un 55 % de
hematócrito)

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

6 viales,
2.4 mL cada uno

+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.

IRT Assay Buffer
(Tampón del ensayo IRT)

3 frascos,
120 mL cada uno

+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.

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)

12 placas

+2—+8 °C hasta la fecha de
caducidad indicada en la
etiqueta.

Barcode labels for the reagent cassette (Etiquetas de código de barras para el cassette de reactivo)	6 unidades	Nota: los códigos de barras son específicos del lote.
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

Este kit AutoDELFIA Neonatal IRT debe utilizarse con el sistema automático de inmunoensayo 1235 AutoDELFIA. El sistema requiere los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallac Oy o de Revvity, Inc. y sus distribuidores.

1. Solución de lavado concentrada (nº de ref. B117-100)
2. Solución intensificadora (nº de ref. B118-100)
3. Cubetas de dilución para dilución del reactivo (nº de ref. 1235-411)
4. Puntas de pipeta (nº de ref. 1235-402)
5. 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)]

Además del sistema automático de inmunoensayo AutoDELFIA, se necesita lo siguiente:

- agua de calidad reactivo para laboratorio clínico (CLRW, CLSI) o agua desionizada equivalente
- papel de filtro que contiene el dispositivo de toma de muestras (tarjeta) que cumpla los reglamentos locales pertinentes

TOMA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

El único tipo de muestras adecuado es la sangre obtenida directamente mediante punción en el talón en un papel de filtro que contiene el dispositivo de toma de muestras.

No utilizar tubos o tubos capilares que contengan EDTA o citrato para recoger la sangre, ya que estos reactivos de anticoagulación afectan al ensayo por su acción quelante en el marcador de europio.

Consulte las normativas de carácter local para conocer los tiempos y las tomas de muestras de cribado adecuados.

Los métodos basados en muestras de sangre seca requieren de una obtención, manipulación y transporte adecuados. La técnica de toma de muestras se describe con detalle en las normas y directrices, como la norma CLSI NBS01-A6 (29). En ellas puede recomendarse el plazo de tiempo en el que debe recogerse la sangre para efectuar un cribado neonatal (la recomendación de la norma CLSI se refiere a la recogida de la muestra en 24 horas después del parto).

La información identificada en el dispositivo de toma de muestras debe completarse completamente.

Algunos laboratorios de cribado pueden solicitar información adicional en el dispositivo de toma de muestras; por ejemplo si el bebé fue pretérmino o postérmino 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. En caso de almacenamiento prolongado, las muestras deben colocarse en bolsas de plástico o aluminio y conservarse congeladas a una temperatura entre -30 y -16 °C (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.

CUIDADOS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

Este kit contiene 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 normas 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.

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

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

Reactivo	Estabilidad una vez reconstituidos
Solución de lavado para el procesador de placas	2 semanas a +2—+25 °C en un recipiente cerrado.

Verter los 250 mL de concentrado de lavado en un recipiente limpio y diluir añadiendo 6000 mL de agua (CLRW, CLSI) (1:25) para obtener una solución de lavado tamponada (pH 7.8).

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Consultar los manuales de 1235 AutoDELFIA para obtener más detalles. Antes de cargar los reactivos, introducir la información específica del lote del kit, que consta en el certificado de control de calidad, en el software de la estación de trabajo de AutoDELFIA.

Antes de usarlos, se debe dejar que los reactivos y las muestras de pacientes alcancen la temperatura ambiente (+19—+25 °C).

Observe que este kit de 12 placas contiene los componentes necesarios para 3 juegos de 4 placas. Cada juego requiere un frasco de solución tampón y un vial de trazador.

El software AutoDELFIA incluye una función denominada 'PreScan'. La finalidad de 'PreScan' es detectar si faltan manchas de sangre en los pocillos antes de que se retiren los discos. Se realiza una medición adicional y, si se sospecha que falta una mancha de sangre, se envía el mensaje de error 'Es posible que falte una mancha de sangre' (Blood spot possibly missing). En ese caso, debe volver a analizarse la muestra o las muestras. Consulte el manual del instrumento 1235 AutoDELFIA para obtener más detalles.

Calibración

Existen las siguientes opciones para la calibración del ensayo:

- a) una curva de calibración completa por duplicado en la primera placa de cada lote de 4 placas como máximo (misma ID de ensayo)
- b) una curva de calibración completa por duplicado para cada placa

La opción de calibración se selecciona en el software de AutoDELFIA. En el protocolo de cálculo (5 NIRT) del ensayo AutoDELFIA Neonatal IRT se usan los siguientes ajustes:

curve fitting: (ajuste de la curva:)	SPLINE (SMOOTHED)	Comprobar si las concentraciones de los calibradores corresponden a las indicadas en el certificado de control de calidad específico del lote.
x-axis: (eje x:)	LOG	
y-axis: (eje y:)	LOG_B	
calibrators: (calibradores:)	BLANCO (A) Y CALIBRADORES (B-F) POR DUPLICADO	
		Nota: El calibrador A debe estar codificado como “blank”, no como “0”.

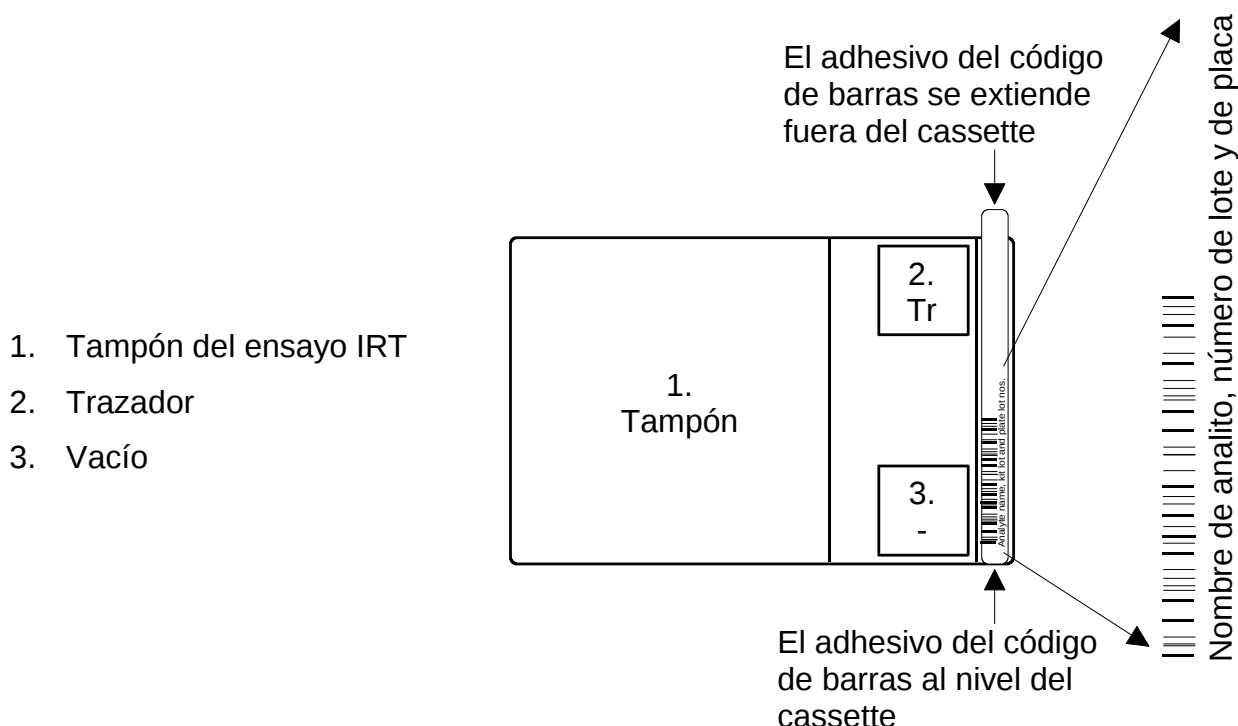
Procedimiento para un kit completo:

Tenga en cuenta que los kits de 12 placas pueden utilizarse como máximo en 6 ensayos diferentes.

Las muestras de sangre seca deben perforarse en las placas por separado, utilizando un taladro automatizado o manual.

1. Taladrar los calibradores, los controles y las muestras en los pocillos (discos de papel de filtro con un diámetro aproximado de 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.
2. Cargar o crear información de muestras y controles en el software de AutoDELFIA.
3. Establecer programa. Examinar y aprobar el programa para que el orden de procesamiento de las placas sea óptimo.
4. Colocar el adhesivo del código de barras del cassette de reactivo en el mismo tal como se describe a continuación en el punto 5. Note: el extremo derecho debe extenderse fuera del cassette de reactivo para que resulte más fácil retirar el adhesivo.

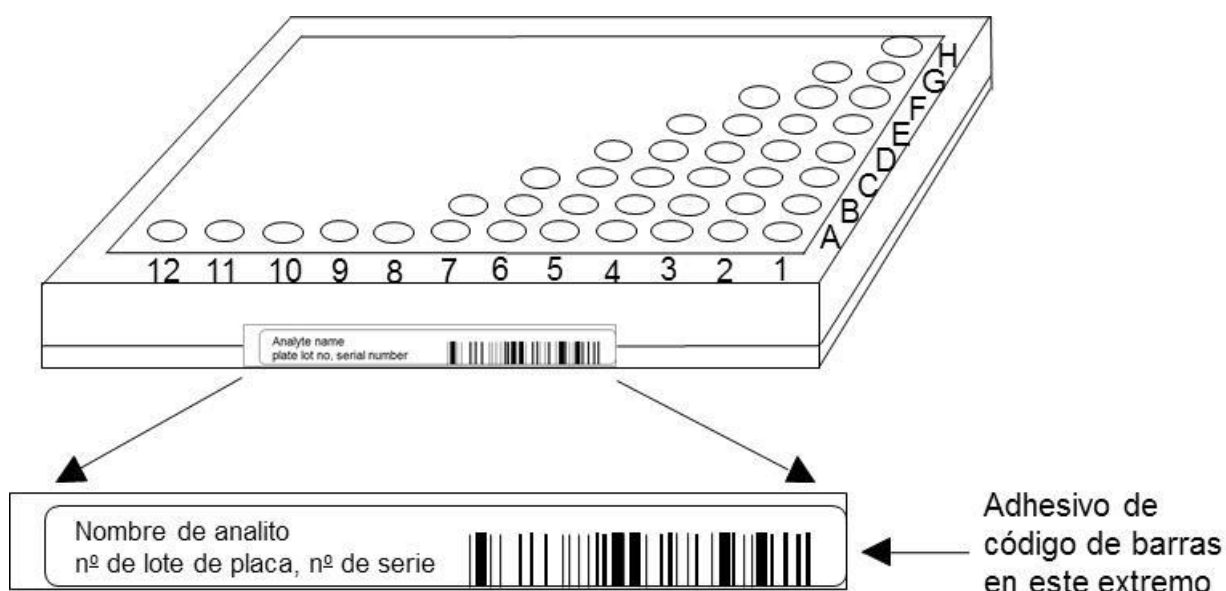
5. Retirar los tapones de los viales de reactivo y colocar los reactivos en el cassette de reactivos tal como muestra la siguiente figura. Colocar el tapón negro sobre el vial de trazador. Cuando se procesen menos de 4 placas, no mezclar ni tirar los tapones del frasco de solución tampón.



6. Carga de reactivo. Colocar los cassettes de reactivo en el rack de reactivos en el orden mostrado en la pantalla.
7. Carga de placa (con los discos de papel filtro). La placa se debe cargar con el código de barras de cara al procesador de placas y se debe colocar cuidadosamente en el portaplacas. Comprobar que todos los pocillos tengan un disco de papel de filtro y que queden planos en el fondo de los pocillos. Confirmar también que el bastidor de la placa esté estable en la posición correcta antes de cargar la placa en el instrumento AutoDELFIA. Las placas que contienen calibradores y controles perforados en los pocillos pueden almacenarse en el instrumento AutoDELFIA durante al menos 8 horas.
8. Inicio del ensayo. Asegúrese que existen suficientes puntas de pipeta y cubetas de dilución en el rack de reactivos tal y como se muestra en la pantalla.
9. Descarga. Descargar las placas, reactivos y consumibles al final del ensayo.
10. Desechar el trazador usado. NO DEBE UTILIZARLO DE NUEVO. Retire las cubetas de dilución usadas del rack de reactivos y las puntas de pipeta usadas de la bandeja de residuos. Cuando se procesen menos de 4 placas, retirar el frasco de solución tampón del cassette de reactivo y colocarlo de nuevo a $+2$ – $+8$ °C. El tiempo de estabilidad en el instrumento del tampón es de 24 horas.

Procedimiento para ensayos con placas incompletas:**Antes del ensayo:**

- Si no se utiliza una placa completa, retire la cantidad de tiras necesarias, colóquelas sobre un bastidor y coloque el adhesivo del código de barras adjunto tal como se muestra en la siguiente figura. Comprobar que el número de serie del adhesivo de código de barras no se está utilizando en ese momento en otras placas del mismo lote de kit. Si así fuera, usar otro adhesivo de código de barras. Si el número de tiras es impar, añada una tira adicional. Debería ser una tira ficticia. 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. Dejar el desecante en el envase. De forma alternativa, guardar las tiras restantes con desecante en una bolsa de plástico que se pueda sellar.
- no mezcle ni tire los tapones del frasco de solución tampón

**Después del ensayo:**

- vuelva a tapar la botella de tampón y almacénela a $+2$ – $+8$ °C
- deseche el trazador utilizado, NO DEBE UTILIZARLO DE NUEVO

El tiempo de estabilidad en el instrumento del tampón es de 24 horas.

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para una utilización eficaz de los kits de AutoDELFIA es necesaria la comprensión absoluta de este folleto, así como también del instrumento de 1235 AutoDELFIA y del software. Los reactivos suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad. No mezclar reactivos iguales de dos kits con distinto número de lote. No usar los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo. No utilizar los viales de trazadores más de una vez.
2. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
3. Es importante evitar la contaminación de europio por el aumento de fluorescencia que comportaría. El cambio del frasco con solución intensificadora debe hacerse con cuidado, evitando tocar el tubo.

CÁLCULO DE RESULTADOS

El sistema 1235 AutoDELFIA incorpora programas para el proceso de datos, y los resultados se obtienen impresos con curvas de calibración, concentraciones de las muestras, etc.

Control de calidad

Se recomienda utilizar el material de control de calidad para garantizar la validez de los resultados diarios. Al menos un control debe estar cerca del límite de decisión clínica. Los controles deben procesarse de la misma manera que las muestras de pacientes. El kit incluye controles a tres niveles distintos. Estos controles deben realizarse en cada ensayo; si el ensayo incluye más de una placa, deben realizarse 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 informar los resultados del paciente 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 ocurre en cualquier prueba de cribado *in vitro*, los datos obtenidos con el inmunoensayo en manchas de sangre AutoDELFIA Neonatal IRT únicamente deben servir de ayuda en otros procedimientos médicos establecidos, y sus resultados deben interpretarse junto con otros datos clínicos de los que disponga el facultativo.

Se conocen las siguientes causas de resultados anormales en el ensayo analítico:

- muestra que no esté impregnada de sangre uniformemente
- discos de muestras perforados demasiado cerca del borde de la mancha de sangre

- Muestras que se han tomado mal; por ejemplo, si se masajea o aprieta excesivamente el sitio de punción, podría producirse la hemólisis de la muestra o la mezcla de líquidos tisulares con la muestra. Recubrir con sucesivas gotas de sangre la muestra puede incidir en los resultados medidos.
- muestras que se han secado incorrectamente; por ejemplo, muestras que se han calentado o apilado durante el proceso de secado
- la humedad y el vapor o la exposición a la luz solar directa son perjudiciales para la muestra de sangre seca
- manchas de sangre que no se eluyen debido al deterioro de la muestra
- contaminación del papel de filtro de la mancha de sangre por ej. con materia fecal
- la presencia de anticuerpos heterofílicos en la muestra puede interferir en el ensayo

No utilizar tubos o tubos capilares que contengan EDTA o citrato para recoger la sangre, ya que estos reactivos de anticoagulación afectan al ensayo por su acción quelante en el marcador de europio.

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 de cribado (34).

Consultar también la sección "NOTAS DE PROCEDIMIENTO".

VALORES ESPERADOS¹ 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.

¹ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

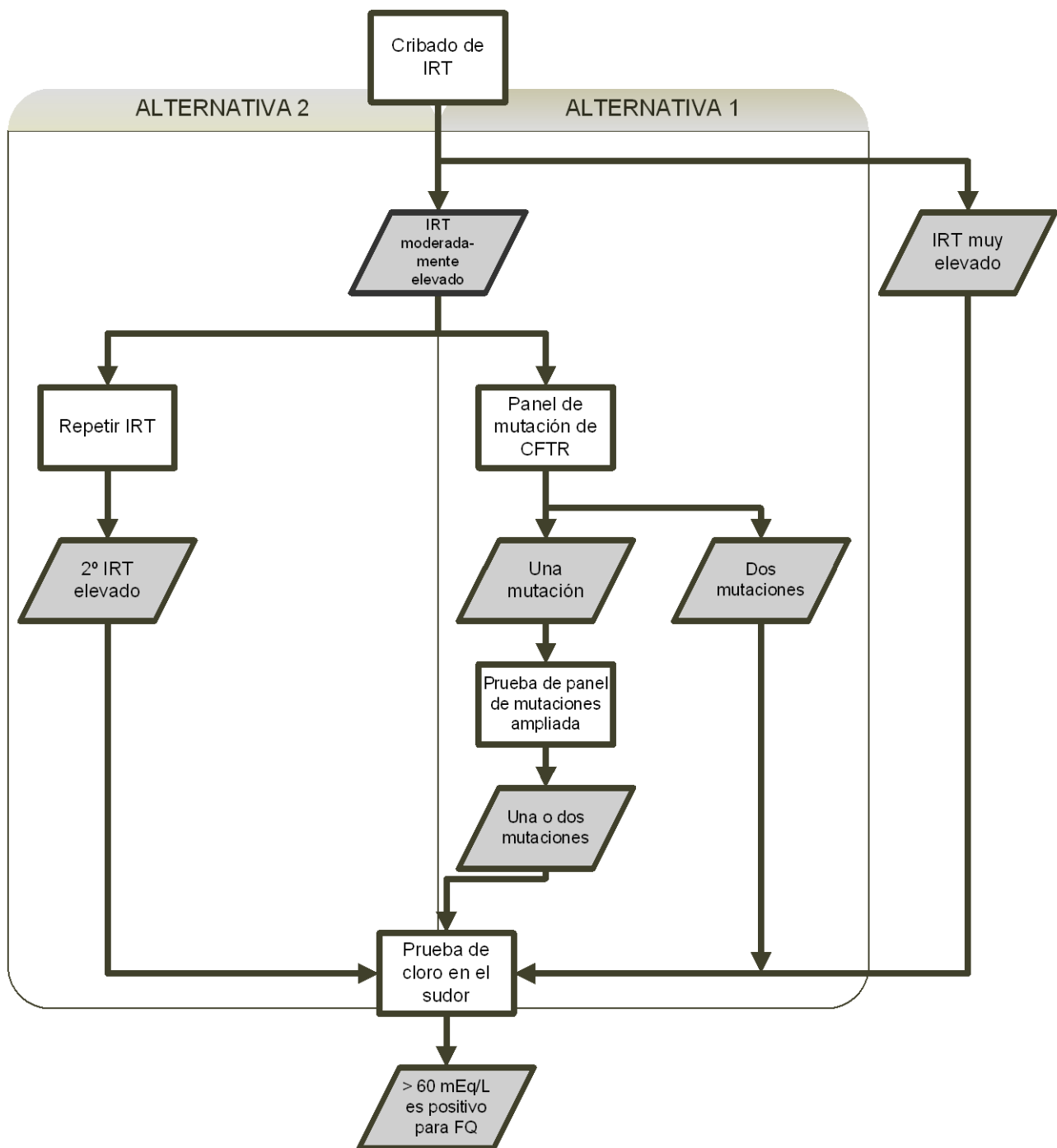


Figura 1. Algoritmos alternativos para el cribado de FQ en recién nacidos. Modificado a partir del documento orientativo del *American College of Medical Genetics* (35).

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 FQ (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 cribado 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 de 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 *European Cystic Fibrosis Foundation* (Fundación europea para la fibrosis quística) (44), la *Cystic Fibrosis Foundation* (Fundación para la fibrosis quística) (34) y los Centros estadounidenses 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. La quimotripsina causa una reacción cruzada débil en el ensayo, por lo que los altos niveles de quimotripsina en la sangre del recién nacido pueden causar falsos positivos para el cribado (consulte la sección CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO / Reacción cruzada). 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 de 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

La distribución de una población de recién nacidos se ha determinado analizando la concentración en 1896 muestras de sangre seca de recién nacidos por medio del kit B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT. Las muestras eran muestras de cribado rutinarias obtenidas de un laboratorio estatal de Estados Unidos. La distribución se muestra en el siguiente gráfico:

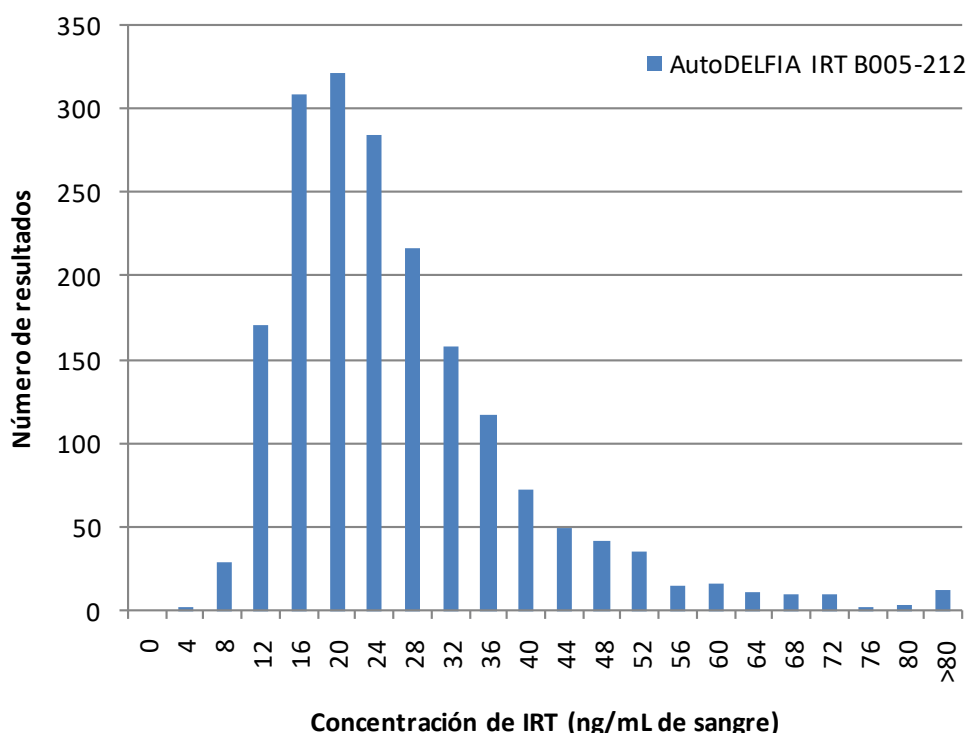


Figura 2. Distribución de los resultados utilizando el kit B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT.

Las estadísticas descriptivas de las muestras y los percentiles de la misma población se muestran a continuación.

Tabla 1. Estadísticas descriptivas del estudio.

Kit	n	Media (ng/mL de sangre)	Mediana (ng/mL de sangre)	Valores de percentiles (ng/mL de sangre)				
				95	96	97	98	99
B005-212	1896	24.8	21.5	50.3	53.6	59.2	64.3	73.3

Notificación de resultados

Se ha demostrado que el intervalo de medición es de 16 ng/mL a 480 ng/mL de sangre. Las muestras con valores inferiores a 16 ng/mL de sangre deben calificarse como "inferiores a 16 ng/mL de sangre". Estos resultados no deben considerarse exactos, pero sí pueden considerarse negativos para el cribado IRT.

Las muestras con valores superiores a 480 ng/mL de sangre deben calificarse como "superiores a 480 ng/mL de sangre". Estos resultados no deben considerarse exactos, pero sí pueden considerarse positivos para el cribado IRT.

RENDIMIENTO DEL CRIBADO²

El kit B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT se comparó con el kit B005-112 AutoDELFIA Neonatal IRT midiendo la concentración de IRT en 1896 muestras de cribado rutinarias de un laboratorio estatal de Estados Unidos.

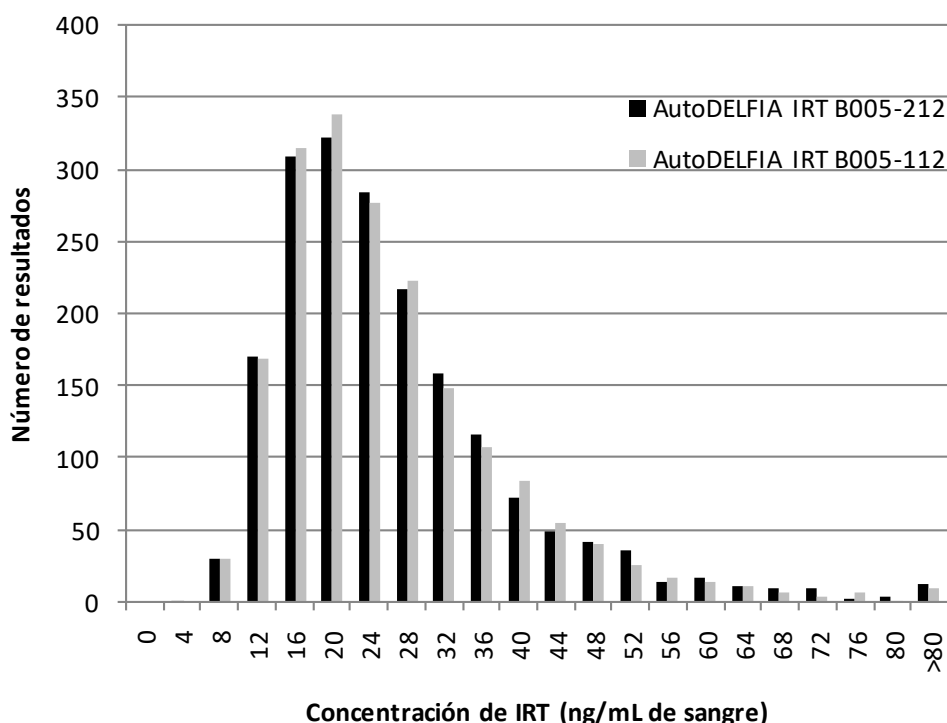


Figura 3. Distribución de los resultados del kit B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT con respecto a los del kit B005-112 AutoDELFIA Neonatal IRT.

² Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

Tabla 2. Estadísticas descriptivas del estudio.

Kit	n	IRT (ng/mL de sangre)						
		Media	Mediana	95%	96%	97%	98%	99%
B005-212	1896	24.8	21.5	50.3	53.6	59.2	64.3	73.3
B005-112	1896	24.5	21.2	48.9	52.0	56.6	61.3	71.6

Utilizando los datos de muestras no afectadas, los valores de corte de los kits B005-212 AutoDELFIA IRT y B005-112 AutoDELFIA Neonatal IRT se determinaron calculando las concentraciones de IRT correspondientes a los percentiles de población 95 y 99.

Los resultados del cribado que incluyen las muestras de cribado retrospectivo diagnosticadas de FQ, se muestran en las siguientes tablas.

Un total de 20 muestras de casos de FQ confirmados era disponible para el estudio. Todas eran muestras retrospectivas y se identificaron como positivas en ambos métodos.

Tabla 3. Resultados de cribado y diagnóstico real, percentil 95

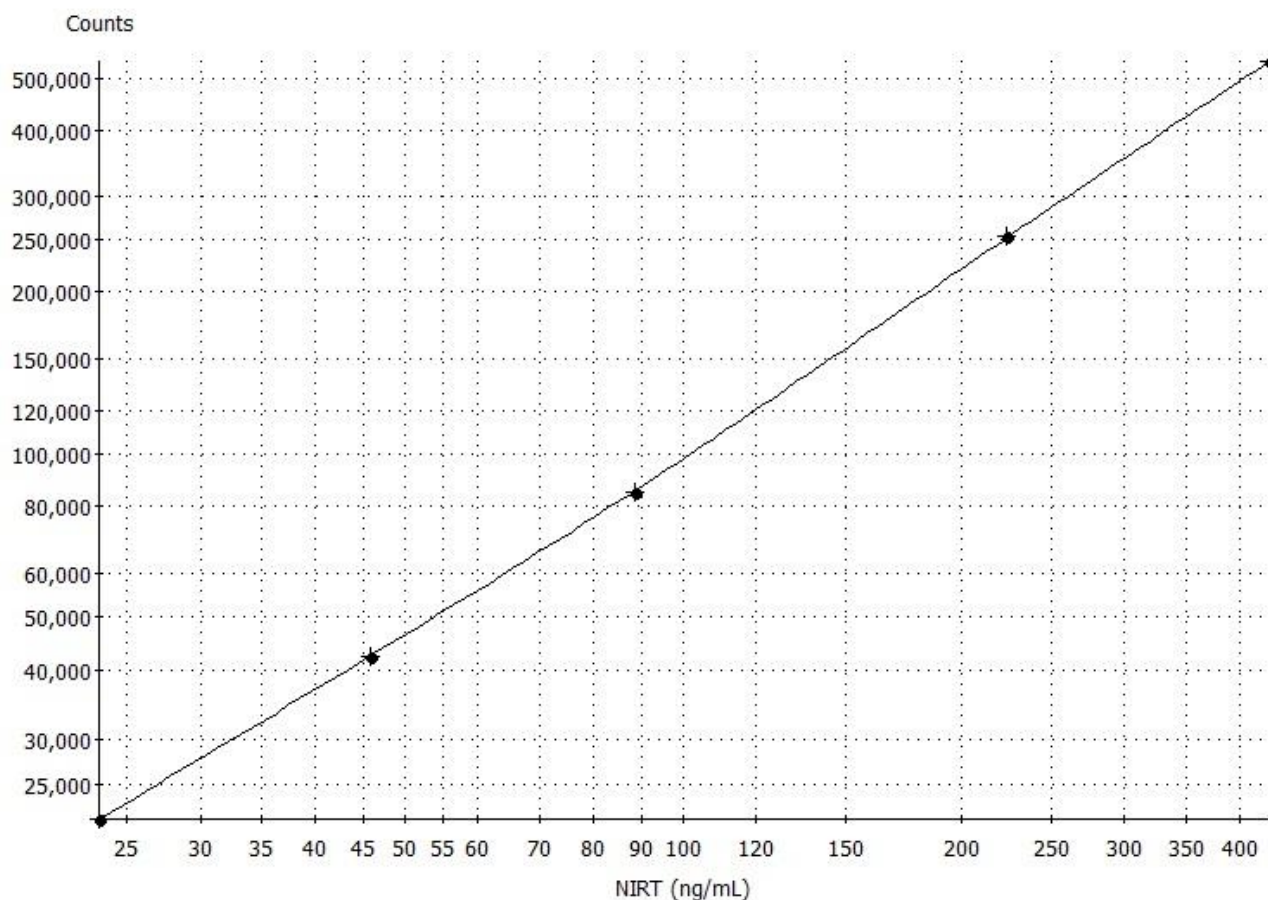
Valor de corte de B005-212 AutoDELFIA IRT 50.3 ng/mL	Valor de corte de B005-112 AutoDELFIA IRT 48.9 ng/mL	Total de individuos	FQ diagnosticada	FQ no diagnosticada
+	+	102	20	82
+	-	14	0	14
-	+	14	0	14
-	-	1786	0	1786
Total		1916	20	1896

Tabla 4. Resultados de cribado y diagnóstico real, percentil 99

Valor de corte de B005-212 AutoDELFIA IRT 73.3 ng/mL	Valor de corte de B005-112 AutoDELFIA IRT 71.6 ng/mL	Total de individuos	FQ diagnosticada	FQ no diagnosticada
+	+	35	20	15
+	-	5	0	5
-	+	5	0	5
-	-	1871	0	1871
Total		1916	20	1896

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO³

A continuación se muestra una curva de calibración típica obtenida con el ensayo B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT.



Precisión: La precisión se determinó de acuerdo con el documento EP5-A2 del CLSI/NCCLS (45).

La variación del ensayo B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT se determinó con manchas de sangre seca sin enriquecer (muestra 1) y enriquecidas durante 14 días, en 21 ensayos con 8 replicados (4 por placa). Se utilizaron un lote del kit y 3 sistemas AutoDELFIA. Mediante el análisis de la varianza se obtuvieron los siguientes resultados:

³ Estudios realizados en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

Tabla 5. Datos de precisión IRT al emplear una curva de calibración completa en cada placa:

Muestra	Concentración media de IRT (ng/mL de suero)	n	Variación dentro de una placa		Variación total dentro del lote	
			DE	CV%	DE	CV%
1	16.7	168	1.2	7.0	1.5	8.7
2	22.5	168	1.7	7.4	2.2	9.6
3	48.0	168	3.6	7.6	4.4	9.1
4	104	168	7.3	7.1	8.3	8.0
5	247	168	19.0	7.7	20.5	8.3
6	401	168	27.8	6.9	33.8	8.4
7	449	168	34.3	7.6	42.2	9.4

Tabla 6. Datos de precisión IRT al emplear una curva de calibración completa para cada lote de 4 placas:

Muestra	Concentración media de IRT (ng/mL de suero)	n	Variación dentro de una placa		Variación total dentro del lote	
			DE	CV%	DE	CV%
1	16.7	168	1.3	7.8	1.5	8.8
2	22.5	168	1.8	7.9	2.1	9.4
3	48.4	168	3.7	7.6	4.3	8.9
4	104	168	7.3	7.0	8.3	8.0
5	247	168	19.5	7.9	20.4	8.3
6	400	168	28.7	7.2	32.5	8.1
7	448	168	34.9	7.8	41.2	9.2

Límite inferior de detección: Los límites de blanco y detección se determinaron de acuerdo con el documento EP17-A del CLSI/NCCLS (46).

Se encontró que el límite de blanco (LoB) del ensayo AutoDELFIA Neonatal IRT era 0.53 ng/mL de sangre, si el límite de blanco está determinado como el percentil 95 de la distribución de los valores del blanco (n = 144). El límite de detección (LoD) es de 2.9 ng/mL de sangre basado en 576 determinaciones de cuatro muestras de nivel bajo.

Reacción cruzada: La reacción cruzada se determinó de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI (49).

En la siguiente tabla se recoge la reacción cruzada con otras sustancias.

Sustancia	Concentración añadida	Concentración aparente de IRT medida	Reacción cruzada %
$\alpha 2$ -macroglobulina	5 mg/mL de sangre	< 2.9 ng/mL de sangre	< 0.1
$\alpha 1$ -antitripsina	2 mg/mL de sangre	< 2.9 ng/mL de sangre	< 0.1
Fosfolipasa A2	500 ng/mL de sangre	< 2.9 ng/mL de sangre	< 0.1
Quimotripsina	800 ng/mL de sangre	5.9 ng/mL de sangre	0.7
IgG humana	15 mg/mL de sangre	< 2.9 ng/mL de sangre	< 0.1
Pepsinógeno	150 ng/mL de sangre	< 2.9 ng/mL de sangre	< 0.1
Factor I del complemento	35 μ g/mL de sangre	< 2.9 ng/mL de sangre	< 0.1

Interferencia: Se evaluó el ensayo del kit AutoDELFIA Neonatal IRT para comprobar la interferencia de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI (49).

Las muestras ictericas (bilirrubina no conjugada igual o inferior a 171 μ mol/L, equivalente a 10 mg/dL en sangre y bilirrubina conjugada igual o inferior a 197 μ mol/L, equivalente a 16.6 mg/dL en sangre), lipémicas (Intralipid⁴ igual o inferior a 15 mg/mL en sangre) y hemolíticas (hemoglobina adicional igual o inferior a 1 g/dL en sangre) no interfieren con el ensayo.

Comparación de los métodos: La comparación de los métodos se determinó de acuerdo con el documento EP9-A2 del CLSI/NCCLS (47).

El kit B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT (y) se comparó con el kit B005-112 AutoDELFIA Neonatal IRT (x) utilizando muestras de manchas de sangre enriquecidas y obtenidas en cribados rutinarios, mediciones simples, siendo el intervalo en el kit B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT de 16.3–439 ng/mL en sangre. La correlación a partir de la regresión Deming ponderada se determinó del siguiente modo:

ng/mL de sangre: $y = 0.99x + 0.07$; 95% CI: pendiente (0.95;1.02), intercepción (-1.15;1.28) (n = 231)

Linealidad: La linealidad se determinó de acuerdo con el documento EP6-A del CLSI/NCCLS (48).

Para el kit B005-212 AutoDELFIA Neonatal IRT se ha demostrado que el método es lineal de 16 ng/mL de sangre a 480 ng/mL de sangre.

⁴ Intralipid es una marca registrada de Fresenius Kabi AB.

Efecto "hook": 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.

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., Kosciuk, 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. CLSI (2013): Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Sixth Edition; CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
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 in clinical chemistry. *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 <https://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., Kosciuk, 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. Castellani, C., Southern, K.W., Brownlee, K., Dankert Roelse, J., Duff, A., Farrell, M., Mehta, A., Munck, A., Pollitt, R., Sermet-Gaudelus, I., Wilcken, B., Ballmann, M., Corbetta, C., de Monestrol, I., Farrell, P., Feilcke, M., Férec, C., Gartner, S., Gaskin, K., Hammermann, J., Kashirskaya, N., Loeber, G., Macek, M. Jr., Mehta, G., Reiman, A., Rizzotti, P., Sammon, A., Sands, D., Smyth, A., Sommerburg, O., Torresani, T., Traver, G., Vernooij, A., and Elborn, S. (2009): European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J. Cyst. Fibros.* **8**, 153–173.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Clinical and Laboratory Standards Institute (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline–Second Edition. CLSI document EP7-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.

AutoDELFIA® Neonatal IRT kit

Resumen del protocolo de ensayo de AutoDELFIA

<u>USUARIO</u>	<u>AutoDELFIA</u>
Introducir la información específica del lote del kit del Certificado de CC	
Comprobar/rellenar los consumibles	
Perforar los calibradores, los controles y las muestras en los pocillos	
Cargar o crear información de la placa	
Establecer programa	
Cargar reactivos	
Cargar las placas (comprobar que todos los pocillos tengan un disco)	
Arrancar ensayo	Diluir el trazador (1:50)
	Dispensar la dilución de trazador (200 µL/pocillo)
	Incubación (2 h)
	Medición PreScan
	Eliminación de discos
	Lavar (x 6)
	Dispensar la solución intensificadora (200 µL/pocillo)
	Agitación/Incubación (11 min.)
	Medición
<u>Después del ensayo:</u>	
Descargar placas	
Descargar reactivos	

RECUERDE:

Asegúrese que los reactivos están en sus posiciones correctas en el cassette de reactivo
Los cassettes de reactivo y las placas deben estar etiquetados con sus correspondientes códigos de barras
Debe hacerse una curva de calibración completa por cada lote de 4 placas

AutoDELFIA® Neonatal IRT kit B005-212
Etiquetado del dispositivo

Etiquetado del envase exterior

1 Etiqueta del kit

Dimensiones de la etiqueta 185 x 107,9 mm (Nº de artículo B005-212-500)

AutoDELFIA® Neonatal IRT kit	B005-212
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 immunoreaktivem 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 immunoreaktivt trypsin (IRT) i torkade blodprov / Til kvantitativ bestemmelse af immunoreaktivt trypsin (IRT) på blodspot / Флюоресцентный 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 Kalibratoren (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 (sangre 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 kvalitetskontrollattesten, 8 kassetter / Калибраторы неонатальный ИРТ (высушенная человеческая кровь): 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 (sangre 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 kvalitetskontrollattesten, 6 kassetter / Контроли неонатальный ИРТ (высушенная человеческая кровь): Концентрации в сертификате контроля качества, 6 кассет	
Anti-IRT-Eu (mouse), 6 vials / Anti-IRT-Eu (souris), 6 flacons / Anti-IRT-Eu (Maus), 6 Fläschchen / Anti-IRT-Eu (ratón), 6 viales / Anti-IRT-Eu (topo), 6 flaconi / Anti-IRT-Eu (camundongo), 6 frascos / Anti-IRT-Eu (mus), 6 flaskor / Anti-IRT-Eu (mus), 6 glas / Анти-ИРТ меченые Eu (мышинный), 6 пробирок ~50 µg/mL, 2.4 mL	
IRT Assay Buffer, 3 bottles / Solution tampon IRT, 3 bouteilles / IRT Testpuffer, 3 Flaschen / Tampón del ensayo IRT, 3 frascos / Tampone IRT, 3 bottiglie / Tampão do ensaio de IRT, 3 frascos / IRT-analysbuffert, 3 flaskor / IRT-assay-buffer, 3 flasker / Буферный раствор ИРТ, 3 флакона 120 mL	
Anti-IRT Microtitration Strips (mouse), 8 x 12 wells, 12 plates / Bandes de puits de microtitration anti-IRT (souris), 8 x 12 puits, 12 plaques / Anti-IRT Mikrotiterstreifen (Maus), 8 x 12 Wells, 12 Platten / Tiras para microtitulación anti-IRT (ratón), 8 x 12 pocillos, 12 placas / Strisce microtitre anti-IRT (topo), 8 x 12 pozzetti, 12 piastre / Tiras de microtitulação anti-IRT (camundongo), 8 x 12 poços, 12 placas / Anti-IRT mikrotiterstrips (mus), 8 x 12 brunnar, 12 plattor / Anti-IRT Mikrotiter-strips (mus), 8 x 12 brønde, 12 plader / Микротитровальные полоски Анти-ИРТ (мышинный), 8 x 12 пунок, 12 микропланшет	
    Reg MS (Brasil): 10298910032 Resp. Técnica: Silvia Claudia A. Bello, CRF-SP 15578 Неонатал Иммунореактивный Трипсин (ИРТ) АвтоДЕЛФИЯ 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 80 x 35 mm (Nº de artículo 13408367)



3 Envase del dispositivo

Dimensiones interiores (ancho x largo x alto) 280 x 173 x 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 85 x 60 mm (Artículo nº 13404482)

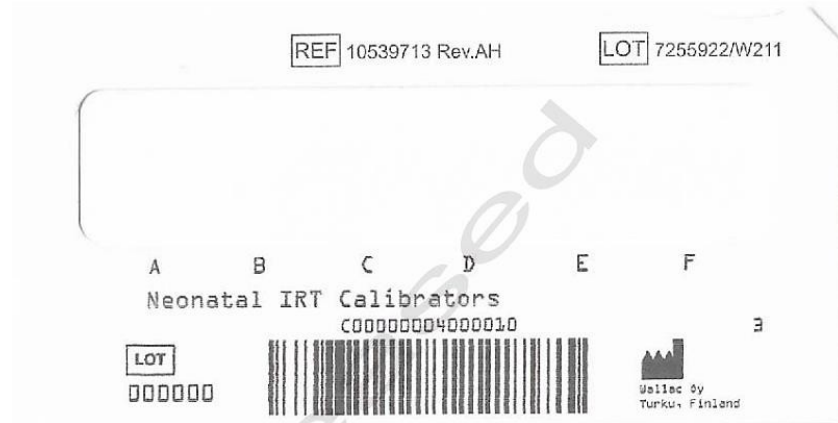
DELfIA® / AutoDELfIA®	
Anti-IRT Microtitration Strips	
8 x 12 wells / puits / Wells / pocillos / pozzetti / poços / brunnar / brønde	
IVD	
 2°C – 8°C	 Wallac Oy Turku, Finland
 Exp.date	LOT Lot no.

Dimensiones de la etiqueta 60 x 85 mm (artículo nº 13405905, bolsa)

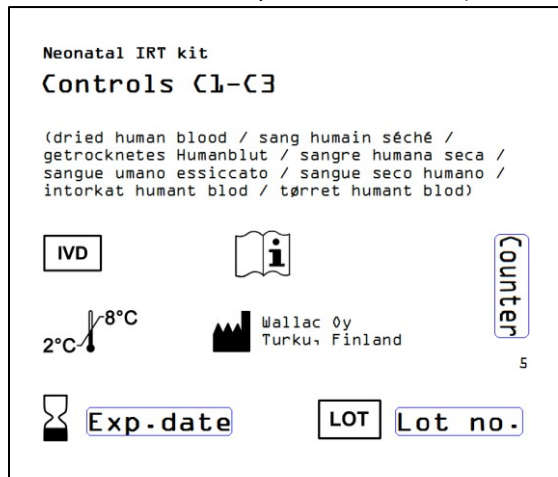
Neonatal IRT kit	
Calibrators A-F	
(dried human blood / sang humain séché / getrocknetes Humanblut / sangre humana seca / sangue umano essiccato / sangue seco humano / intorkat humant blod / tørret humant blod)	
IVD	
 2°C – 8°C	 Wallac Oy Turku, Finland
 Exp.date	LOT Lot no.

Counter

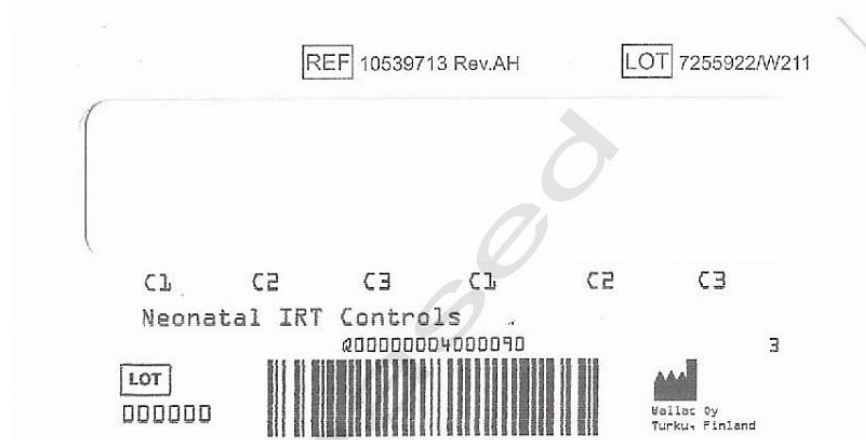
Dimensiones de la etiqueta 108 x 53,2 mm (Nº de artículo 13407949, casete)



Dimensiones de la etiqueta 60 x 85 mm (Nº de artículo 13405906, bolsa)

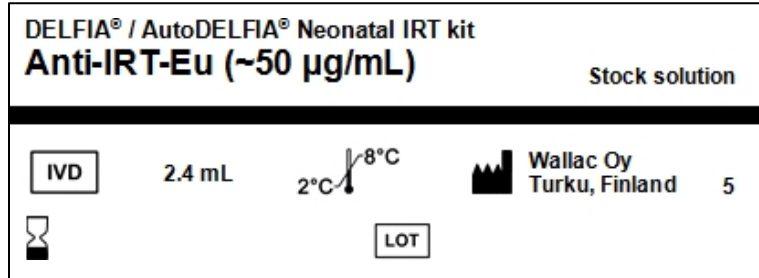


Dimensiones de la etiqueta 108 x 53,2 mm (artículo nº 13407950, casete)

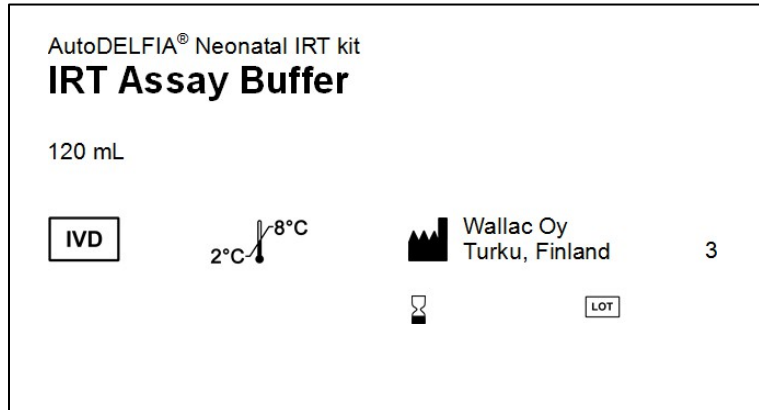


Dimensiones de la etiqueta 50 x 18 mm (Nº de artículo 13404483)

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



Dimensiones de la etiqueta 95 x 50 mm (Nº de artículo 13404484)



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.