



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-56652501-APN-DGA#ANMAT

VISTO el N° EX-2022-56652501-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita la modificación de los productos Médicos para diagnóstico de uso “in vitro” denominados Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015060190), Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015086190), Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015124190) y AFP CalSet II (N° de catálogo: 09227261190) , autorizados por Certificado PM-740-8563.

Que en el mencionado expediente consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase el NUEVO NOMBRE COMERCIAL, NUEVA INDICACIÓN DE USO, NUEVA FORMA DE PRESENTACIÓN, NUEVO PERIODO DE VIDA ÚTIL, NUEVO NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE y NUEVOS RÓTULOS Y MANUAL DE INSTRUCCIONES, que figuran en los Datos Identificatorios Característicos que figuran al pie de la presente, de acuerdo con lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

ARTICULO 2º.- Autorízase los nuevos textos de los proyectos de rótulos y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2022-66061905-APN-INPM#ANMAT .

ARTICULO 3º.-Practíquese la atestación del certificado N° PM-740-8563, cuando el mismo se encuentre acompañado de la presente disposición.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica la modificación del producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.-

DATOS CARACTERISTICOS

NUEVO NOMBRE COMERCIAL: 1) Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015060190), 2) Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015086190), 3) Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015124190) y 4) AFP CalSet II (N° de catálogo: 09227261190).

NUEVA INDICACIÓN DE USO: Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la α 1-fetoproteína en suero y plasma humanos. El test ha sido concebido: ■ Como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). ■ Como ayuda en el manejo de pacientes con tumores no seminomatosos de células germinales. ■ En combinación con otros parámetros a fin de evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). Para diagnosticar aberraciones cromosómicas se requieren análisis adicionales. Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores cobas e. 1) Está previsto para su uso en los analizadores cobas e 411, cobas e 601, cobas e 602. 2) Está previsto para su uso en los analizadores cobas e 601 y cobas e 602 3) Está previsto para su uso en los analizadores cobas e 402 y cobas e 801. 4) AFP CalSet II sirve para calibrar el test cuantitativo Elecsys AFP en los inmunoanalizadores cobas e.

NUEVA FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) Envases conteniendo 1 (UNO) pack integral de reactivos para 100 determinaciones. El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como AFP y contiene: M Micropartículas

recubiertas de estreptavidina (1 vial x 6.5 ml), R1 Anticuerpos anti-AFP~biotina (1 vial x 10 ml), R2 Anticuerpos anti-AFP~Ru(bpy) (1 vial x 10 ml). 2) Envases conteniendo 1 (UNO) pack integral de reactivos para 200 determinaciones. El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como AFP y contiene: M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (1 vial x 12 ml), R1 Anticuerpos anti-AFP~biotina (1 vial x 17 ml), R2 Anticuerpos anti-AFP~Ru(bpy) (1 vial x 17 ml). 3) Envases conteniendo 1 (UNO) pack integral de reactivos para 300 determinaciones. El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como AFP y contiene: M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (1 vial x 14.1 ml), R1 Anticuerpos anti-AFP~biotina (1 vial x 19.7 ml), R2 Anticuerpos anti-AFP~Ru(bpy) (1 vial x 19.7 ml). 4) Envases conteniendo: AFP Cal1: 2 frascos x 1.0 ml y AFP Cal2: 2 frascos x 1.0 ml.

NUEVO PERIODO DE VIDA ÚTIL: 1) a 3) 21 (VEINTIUNO) meses y 4) 29 (VEINTINUEVE) meses.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: No modifica.

NUEVO NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: 1) a 4) ROCHE DIAGNOSTICS GmbH.
Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA)

Nº EX-2022-56652501-APN-DGA#ANMAT

AM

PROYECTO DE ROTULO

1. Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015060190)

Rótulos externos:

Elecsys AFP

cobas e analyzers

H317,H412
P261,P273,P280
P333+P313,P362+P364
P501



REF 09015060190

CONTENT  100

M 6.5 mL
R1 10 mL
R2 10 mL



COBAS, COBAS E
and ELECSYS are
trademarks of Roche.

 Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

07020295001(1) Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN
Made in Germany

IVD  0123  2-8 °C

01  dialog.roche.com



Elecsys AFP

REF 09015060190

For USA: **CONTENT**

- M** Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL
- R1** Biotinylated monoclonal anti-AFP antibodies (mouse) 4.5 mg/L
- R2** Monoclonal anti-AFP antibodies (mouse) labeled with ruthenium complex 12.0 mg/L

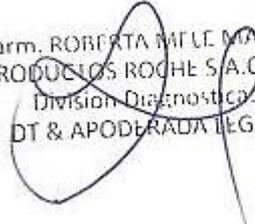


Rx only

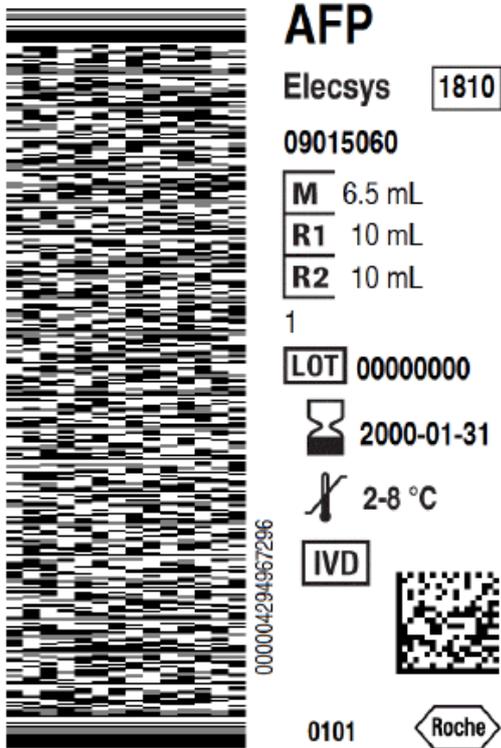
01



Farm. ROBERTA MIGUE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A.C.e.I.
Division Diagnostico
DT & APODERADA LEGAL



Rótulos internos:

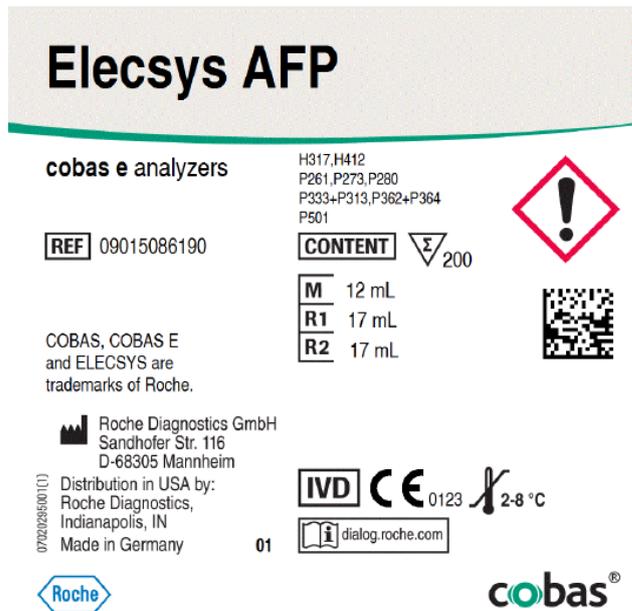


AFP
Elecsys 1810
09015060
M 6.5 mL
R1 10 mL
R2 10 mL
1
LOT 00000000
⌚ 2000-01-31
🌡️ 2-8 °C
IVD 
0101 

000004294967296

2) Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015086190)

Rótulos externos:



Elecsys AFP

cobas e analyzers

REF 09015086190

COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN
Made in Germany

0720295001(1) 01

H317,H412
P261,P273,P280
P333+P313,P362+P364
P501

CONTENT  200

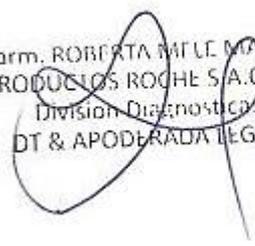
M 12 mL
R1 17 mL
R2 17 mL

IVD  0123  2-8 °C

Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. Q. e. l.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL



AFP

REF (240)09015086190

GTIN
(01)07613336172018

UDI



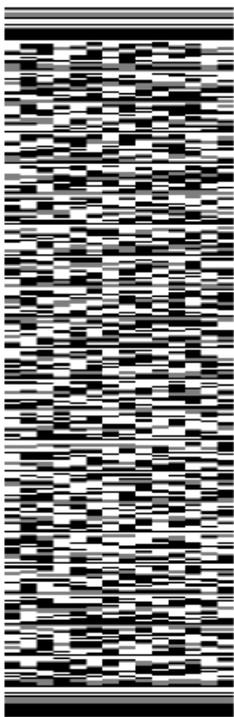
LOT (10)00000000

 2000-01-31

 2000-01-01

01 

Rótulos internos:



AFP

Elecsys 134

09015086

M 12 mL

R1 17 mL

R2 17 mL

1

LOT 00000000

 2000-01-31

 2-8 °C

IVD



0101 

000004294967296

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A.C e I.
 División Diagnóstico
 DT & APODERADA LEGAL

3) Elecsys AFP (N° de catálogo: 09015124190)

Rótulos externos:

Elecsys AFP

cobas e analyzers

H317,H412
P261,P273,P280
P333+P313,P362+P364
P501

REF 09015124190

CONTENT Σ 300

R1 19.7 mL
R2 19.7 mL
M 14.1 mL

COBAS, COBAS E
and ELECSYS are
trademarks of Roche.

 Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

07202791001 (1) Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN
Made in Germany

IVD **CE** 0123 λ 2-8 °C

 dialog.roche.com

01



cobas[®]



Elecsys AFP

REF 09015124190

For USA: **CONTENT**

- M** Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL
 - R1** Biotinylated monoclonal anti-AFP antibodies (mouse) 4.5 mg/L
 - R2** Monoclonal anti-AFP antibodies (mouse) labeled with ruthenium complex 12.0 mg/L
- 

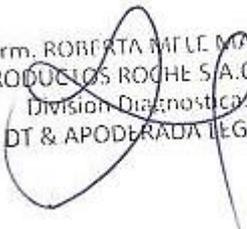
Rx only

01



Rótulos internos:

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL



AFP

09015124190

R1
R2
M



IVD

LOT

00000000



2000-01-31

01

AFP

1310209

Σ 300



2-8 °C

H317
H412



07189567001(2)

01



4) AFP CalSet II (N° de catálogo: 09227261190)

Rótulos externos:

AFP CalSet II

cobas e analyzers

H317,H412
P261,P273,P280
P333+P313,P362+P364
P501



REF 09227261190

CONTENT

Cal1 → 2 x 1.0 mL

Cal2 → 2 x 1.0 mL



COBAS, COBAS E
and ELECSYS are
trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

(1)0009562020(2)
Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN
Made in Germany

IVD CE 0123 2-8 °C

dialog.roche.com

01



cobas®

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica.
DT & APODERADA LEGAL

AFP CalSet II

For USA: **CONTENT**

- Cal1** AFP (human, from cell culture) in a human serum matrix
- Cal2** AFP (human, from cell culture) in a human serum matrix

REF (240)09227261190

LOT (10)00000000

 2000-01-31

 2000-01-01

GTIN (01)07613336180242

Rx only

01 

UDI



Rótulos internos:



AFP Cal1
Elecsys
09227261
IVD  01  → 1.0 mL
2-8 °C
 **LOT** 00000000  2000-01-31

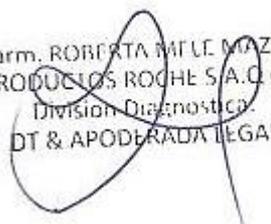


AFP Cal2
Elecsys
09227261
IVD  01  → 1.0 mL
2-8 °C
 **LOT** 00000000  2000-01-31

Sobre-rótulo local

DT.: Farm. R. Mele Mazza.
Productos Roche S.A.Q. e I.
(División Diagnóstica).
Otto Krause 4211 (CP1667)
Bs As, Arg. Producto autorizado
por ANMAT PM-740-8563
Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
División Diagnóstica
DT & APODERADA LEGAL



REF 09227261190

→ 4 x 1.0 mL

Español

Uso previsto

AFP CalSet II sirve para calibrar el test cuantitativo Elecsys AFP en los inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

AFP CalSet II es un suero humano liofilizado con AFP humana añadida (de cultivo celular) en dos intervalos de concentración.

El CalSet puede combinarse con todos los lotes de reactivos.

Reactivos - Soluciones de trabajo

AFP Cal1: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de calibrador 1

AFP Cal2: 2 frascos, cada uno para 1.0 mL de calibrador 2

AFP (humana, de cultivo celular) en dos intervalos de concentración (aproximadamente 5 UI/mL o 6 ng/mL y aproximadamente 50 UI/mL o 60 ng/mL) en una matriz de suero humano.

Analizadores **cobas e 402** y **cobas e 801**: los valores exactos del calibrador específicos del lote están codificados en el código de barras electrónico y disponibles a través de **cobas link**.

Los demás analizadores: los valores exactos de los calibradores son específicos del lote y se encuentran en el código de barras o en la hoja de código de barras del calibrador adjunta o disponible en formato electrónico.

Valores del calibrador

Trazabilidad: el test Elecsys AFP ha sido estandarizado frente al primer estándar de referencia IRP 72/225 de la OMS.

Medidas de precaución y advertencias

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

Residuos infecciosos o microbiológicos:

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

Peligros ambientales:

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

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

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



Atención

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

Prevención:

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

P273 Evitar su liberación al medio ambiente.

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

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

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

Eliminación:

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

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

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Todos los hemoderivados humanos se prepararon exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentan anticuerpos anti-HCV, anticuerpos anti-HIV ni HBsAg. Los métodos de análisis se efectúan con ensayos que han sido aprobados por la FDA o que cumplen con las normas legales aplicables a la puesta en el mercado de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* para uso humano en la Unión Europea.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{1,2}

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

Manipulación

Para la reconstitución, disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 1.0 mL de agua destilada o desionizada y dejar reposar 15 minutos en frasco cerrado. Mezclar cuidadosamente para evitar la formación de espuma.

Transferir los calibradores reconstituidos a los frascos suministrados vacíos, etiquetados y de cierre hermético.

Analizador **cobas e 411**: colocar los calibradores reconstituidos en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos tan pronto como fuera posible y conservar a 2-8 °C en posición vertical.

Debido a posibles efectos de evaporación, se recomienda no efectuar más de 5 procedimientos de calibración por juego de frascos.

Si fuera necesario, congelar en alícuotas; consultar la sección relativa a los analizadores **cobas e 402**, **cobas e 601**, **cobas e 602** y **cobas e 801**.

Analizadores **cobas e 402**, **cobas e 601**, **cobas e 602** y **cobas e 801**: si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, trasvasar las alícuotas de los calibradores reconstituidos a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C o a -20 °C (± 5 °C).

Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

Advertencia para los analizadores **cobas e 402**, **cobas e 602** y **cobas e 801**: las etiquetas de los viales y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. Gire la tapa del vial 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Coloque el vial en el analizador de la manera habitual.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los calibradores liofilizados permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad de los calibradores reconstituidos:	
a -20 °C (± 5 °C)	12 semanas (congelar sólo una vez)
o a 2-8 °C	6 semanas
en el analizador cobas e 411 , a 20-25 °C	hasta 5 horas
en los analizadores cobas e 402 , cobas e 601 , cobas e 602 y cobas e 801 , a 20-25 °C	utilizar una sola vez

Conservar los calibradores **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A.C. e I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Material suministrado

- AFP CalSet II, tarjeta de código de barras, 4 frascos vacíos y etiquetados de cierre hermético, 2 x 6 etiquetas de frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF]** 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Inmunoanalizadores **cobas e** y los reactivos del test Elecsys AFP
- Agua destilada o desionizada

Para otros materiales, véase el manual del operador y la metodología del test.

Realización del test

Colocar los calibradores reconstituidos en frascos compatibles con el sistema y provistos de etiquetas con código de barras en la zona de las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Antes de proceder al análisis, asegúrese de que los calibradores tengan una temperatura de 20-25 °C.

Referencias bibliográficas

- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

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

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

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

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

Símbolos

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

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

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics

0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

REF		Σ	SYSTEM
09015060190	09015060500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Español

Información del sistema

Analizador **cobas e 411**: número de test 1810

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: código de aplicación 134

Advertencia

El valor del AFP de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de AFP empleado. Los valores de AFP de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse entre sí de forma directa y dan lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico. En caso de cambiar el método de determinación de AFP durante el control del tratamiento, los valores del mismo deben confirmarse en el período de transición mediante mediciones paralelas de ambos métodos.

Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la α_1 -fetoproteína en suero y plasma humanos.

El test ha sido concebido:

- Como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC).
- Como ayuda en el manejo de pacientes con tumores no seminomatosos de células germinales.
- En combinación con otros parámetros a fin de evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). Para diagnósticos aberraciones cromosómicas se requieren análisis adicionales.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

La alfa1-fetoproteína (AFP) es una glucoproteína similar a la albúmina con un peso molecular de aproximadamente 70 kDa. Se sintetiza en la vesícula blastodérmica durante la vida fetal, en las células hepáticas no diferenciadas así como en el tracto gastrointestinal fetal.^{1,2}

Los tumores que sintetizan AFP son principalmente tumores testiculares no seminomatosos de células germinales (NSGCT, por sus siglas en inglés), tumores del saco vitelino de ovario o carcinomas hepatocelulares. La AFP, determinada junto con la hCG+ β y otros parámetros, es también un parámetro importante en la evaluación de riesgo de la trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo.³

Cáncer de testículo

El seguimiento cuidadoso de los marcadores tumorales séricos AFP y gonadotropina coriónica humana (hCG) es esencial en el manejo de pacientes con tumores de células germinales porque estos marcadores constituyen importantes indicadores pronósticos para el diagnóstico, sirven para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y se aplican para la detección precoz de recaídas.⁴ Asimismo, la hCG y la AFP son parámetros importantes en la estimación de la tasa de supervivencia de pacientes con NSGCT avanzados. También la National Academy of Clinical Biochemistry recomienda su uso en el manejo de pacientes con dicha enfermedad.⁵

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) frecuentemente es resultado de una enfermedad hepática avanzada que puede desarrollarse en los pacientes con y sin cirrosis.⁶ Desde hace mucho tiempo, la AFP es reconocida como un biomarcador para el CHC y desempeña un papel destacado en el diagnóstico del CHC. Los valores sustancialmente elevados de AFP pueden indicar un carcinoma hepatocelular primario. Se ha mostrado que la concentración de AFP aumenta según el tamaño del tumor.⁷ El diagnóstico del CHC se ha apoyado principalmente en la presencia de características típicas observadas en estudios de imágenes con contraste, la evaluación histopatológica y las concentraciones séricas de AFP.⁸ Si bien la AFP es elevada durante la carcinogénesis hepática, también puede

encontrarse en otros tumores tales como el cáncer testicular, embrionario o gástrico.^{9,10} En los pacientes con CHC, la AFP tiene una sensibilidad del 39 al 65 % y una especificidad del 76 al 94 %.¹¹ La divergencia en la sensibilidad y especificidad de la AFP en los estudios realizados se debe probablemente a una variedad de factores que incluyen etiologías, diseños de estudio y valores de corte diferentes. Ya que la concentración de AFP también aumenta durante el proceso de regeneración hepática, sus valores se encuentran moderadamente elevados en la cirrosis hepática por alcohol y en la hepatitis viral aguda.¹² En varias guías de práctica clínica se recomienda la vigilancia de los pacientes con riesgo de desarrollar CHC mediante ultrasonografía abdominal en combinación con AFP.^{13,14,15}

Trisomía 21

La medición de AFP contribuye a evaluar el riesgo de una trisomía 21 (síndrome de Down) en el segundo trimestre del embarazo si se la evalúa junto con la hCG+ β y con otros parámetros tales como la exacta edad gestacional y el peso materno.³ En las embarazadas con trisomía 21, la concentración de AFP sérica está reducida, mientras que la concentración de hCG+ β sérica constituye aproximadamente el doble de la mediana normal.¹⁶ El riesgo de trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo puede calcularse con un software apropiado (consultar la sección "Materiales requeridos adicionalmente, pero no suministrados") mediante el algoritmo descrito por Cuckle y cols.¹⁷ y los parámetros específicos del test empleado.^{18,19,20,21,22}

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.^a incubación: 10 μ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-AFP y un anticuerpo monoclonal anti-AFP marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.^a incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

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

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como AFP.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:

Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0,72 mg/mL, conservante.

R1 Anticuerpos anti-AFP~biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:
Anticuerpos monoclonales biotinilados anti-AFP (ratón) 4,5 mg/L
tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6,0; conservante.

R2 Anticuerpos anti-AFP~Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 10 mL:

Anticuerpos monoclonales anti-AFP (ratón) marcados con quelato de rutenio 12,0 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6,0; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

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

Residuos infecciosos o microbiológicos:

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

Peligros ambientales:

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

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

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



Advertencia

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

Prevención:

- P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
- P273 Evitar su liberación al medio ambiente.
- P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

- P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
- P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

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

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

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

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

Preparación de los reactivos

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

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores cobas e 411 y cobas e 601	8 semanas

Estabilidad:	
en el analizador cobas e 602	4 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

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

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente de 0.9-1.1 + coeficiente de correlación ≥ 0.95 .

Estabilidad: 5 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 3 veces.

No se ha evaluado si las muestras de plasma son apropiadas para estimar el riesgo de trisomía 21.

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

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

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

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

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 09227261190, AFP CalSet II para 4 x 1.0 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker para 4 x 3.0 mL o [REF] 11731416190, PreciControl Universal para 4 x 3.0 mL
- [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**

Para calcular el riesgo de trisomía 21:

- Un software adecuado, como p. ej. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia monousuario o [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia multiusuario

- [REF] 03271749190, Elecsys HCG+ β , 100 pruebas
- [REF] 03302652190, HCG+ β CalSet para 4 x 1 mL

Material adicional para el analizador **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- [REF] 11933159001, Adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCES ROCHE S.A.C. e.l.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Materiales adicionales para todos los analizadores:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

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

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al primer estándar de referencia IRP 72/225 de la OMS.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

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

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

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (si se utiliza el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Tumor Marker o PreciControl Universal.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

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

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

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

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

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en UI/mL, ng/mL, kUI/L o adicionalmente en UI/L en los analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**.

Factores de conversión: UI/mL x 1.21 = ng/mL
ng/mL x 0.83 = UI/mL

Limitaciones del análisis - interferencias

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

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1112 μmol/L o ≤ 65 mg/dL
Hemoglobina	≤ 1.37 mmol/L o ≤ 2200 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L o ≤ 1200 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1500 UI/mL

Criterio: recuperación ± 0.4 UI/mL del valor inicial para muestras ≤ 4 UI/mL, dentro de ± 10 % del valor inicial para muestras > 4 UI/mL.

Sin efecto high-dose hook con concentraciones de AFP de hasta 1 millón de UI/mL o resp. 1.21 millón de ng/mL.

Se analizaron in vitro 26 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

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

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

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.75-1000 UI/mL o 0.908-1210 ng/mL (definido por el Límite de Blanco y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Blanco se indican como < 0.75 UI/mL o < 0.908 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 1000 UI/mL o > 1210 ng/mL (diluidos a 1:50 respectivamente hasta 50000 UI/mL o bien 60500 ng/mL).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.75 UI/mL (o 0.91 ng/mL)

Límite de Detección = 1.5 UI/mL (o 1.82 ng/mL)

Límite de Cuantificación = 2.25 UI/mL (o 2.72 ng/mL)

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

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

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

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación para la precisión intermedia de ≤ 20 %.

Dilución

Las muestras con concentraciones de AFP superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal 2. Se recomienda una dilución a 1:50 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser > 18 UI/mL (> 21.8 ng/mL).

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

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PROD. DIOS ROCHE S.A. e l.
Distribución Diagnóstico
RADA LEGAL

Valores teóricos

Véase a continuación los resultados de los siguientes estudios efectuados con el test Elecsys AFP:

a) Estudio multicéntrico efectuado con el analizador Elecsys 2010 de septiembre de 1997 y estudio de referencia realizado en Alemania y Francia, datos evaluados en septiembre de 1998.

Los siguientes valores de AFP se encontraron en las muestras séricas de 646 individuos sanos:

≤ 5.8 UI/mL o bien ≤ 7.0 ng/mL para el 95 % de los resultados.

Valores de la mediana de AFP por semanas de embarazo completas (definidas como semanas completas contando a partir del comienzo del último período menstrual):

Semanas	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
UI/mL	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
ng/mL	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

b) Estudio multicéntrico de determinación de los valores de referencia para evaluar el riesgo de trisomía 21 en suero materno (estudio N° B01P019).

Se evaluaron los valores séricos de un total de 1753 embarazadas (semanas de gestación relevantes: 14 a 18).

Las determinaciones efectuadas con el test Elecsys HCG+β y el test Elecsys AFP se llevaron a cabo en 5 centros clínicos de Bélgica, Francia y Alemania.

Se indica la edad gestacional en días de cada muestra determinada por ultrasonido. A partir de un análisis de regresión log-lineal de los 1753 valores de AFP frente a la edad gestacional se calcularon los siguientes valores de la mediana para la mitad de las respectivas semanas (por ejemplo, semana 14 + 3 días):

Semanas	14	15	16	17	18
UI/mL	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
ng/mL	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Nota: para el análisis prenatal se recomienda volver a evaluar los valores de la mediana periódicamente (cada 1 a 3 años) y siempre que se efectúen cambios metodológicos.

No se ha verificado la transferibilidad de los valores de referencia a muestras de plasma.

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

Elecsys AFP como ayuda en el diagnóstico de CHC

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico (estudio No. RD002542 y RD002543 de Roche) para evaluar el funcionamiento clínico del ensayo Elecsys AFP como ayuda en el diagnóstico del CHC. Este estudio incluyó a 376 pacientes con enfermedad hepática de los cuales 168 tenían CHC y 208 una enfermedad hepática sin diagnóstico de CHC (grupo de control).

	Edad mediana	Sexo (masculino, %)	Raza				
			asiática (%)	caucásica (%)	negra (%)	otros (%)	faltante (%)
Control	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
CHC	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

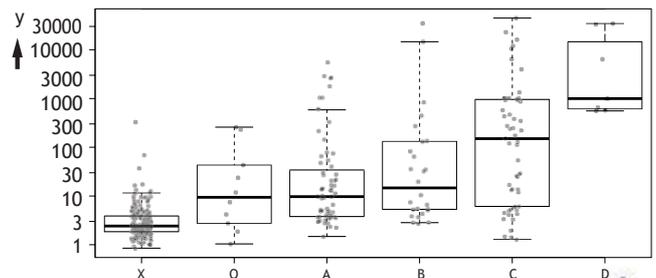
a) Intervalo de concentración de AFP en los casos de CHC en comparación con los controles

La tabla y la gráfica siguientes indican el intervalo de concentración de AFP en las muestras de pacientes con CHC estadificados según la clasificación clínica de cáncer de hígado de Barcelona (BCLC)²³ en comparación con controles. Para los 168 pacientes con un diagnóstico de CHC, la concentración de AFP aumentó con la progresión de la enfermedad especialmente en el estadio tardío. Las concentraciones de la tabla se indican en UI/mL y ng/mL y las concentraciones de la gráfica se indican en UI/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

Estado de la enfermedad	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75 ^{d)}
Control ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Temprano (estadios 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
BCLC estadio 0	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
BCLC estadio A	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Tardío (estadios B, C y D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
BCLC estadio B	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
BCLC estadio C	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
BCLC estadio D	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	-

b) No calculado si el número de muestras era igual o inferior a 20

c) En la siguiente representación gráfica, este grupo se designa con una "X"



x ---> X: control; O: estadio 0; A: estadio A; B: estadio B; C: estadio C; D: estadio D
y ---> AFP (UI/mL)

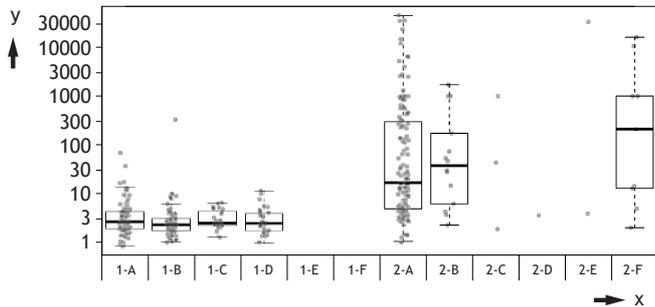
b) Concentración de AFP y etiología de la enfermedad

La concentración de AFP según etiología para los dos grupos de pacientes (control, 1-A a 1-F y CHC, 2-A a 2-F) se muestra en la tabla y gráfica siguientes. Las concentraciones de la tabla se indican en UI/mL y las concentraciones de la gráfica se indican en UI/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

Grupo	Etiología ^{d)}	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75
1-A	Cirrosis	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Hepatitis B	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Hepatitis C	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	NASH ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	ALD ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Otras	0	-	-	-	-
2-A	Cirrosis	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Hepatitis B	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-

Grupo	Etiología ^{d)}	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75
2-C	Hepatitis C	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	NASH	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	ALD	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Otras	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

- d) Todas las etiologías son no cirróticas, con excepción de la propia cirrosis
- e) Esteatohepatitis no alcohólica
- f) Enfermedad hepática alcohólica



y ----> AFP (UI/mL)

C) Funcionamiento clínico del test Elecsys AFP para la detección del CHC

A continuación, se muestran la sensibilidad y especificidad del test Elecsys AFP en la detección del CHC a un punto de corte de 165 UI/mL (200 ng/mL) y de 16.5 UI/mL (20 ng/mL) y los resultados del análisis ROC (receiver operating characteristic).

		CHC, en total	CHC, estadio temprano ^{g)}	CHC, estadio tardío ^{h)}
AFP punto de corte 200 ng/mL	Sensibilidad (IC del 95 % ⁱ⁾)	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Especificidad (IC del 95 %)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP punto de corte 20 ng/mL	Sensibilidad (IC del 95 %)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Especificidad (IC del 95 %)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC ABC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

- g) Estadios BCLC 0, A
- h) Estadios BCLC B, C, D
- i) Intervalo de confianza
- j) Área bajo la curva

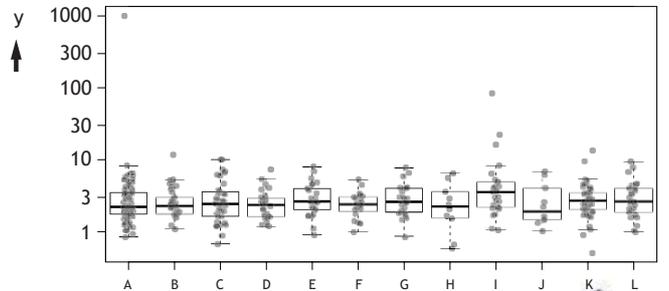
d) Valores de AFP en diferentes enfermedades benignas y malignas

La tabla y la gráfica siguientes muestran la concentración de AFP en UI/mL (ng/mL) en un panel de muestras de pacientes con hepatopatía benigna, trastorno inmunológico o una enfermedad maligna que no sea CHC (N total 397; edad mediana 54 años, 58 % femeninas, 39 % asiáticos y 61 % caucásicos).

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Media ± (DE)	Mediana	Percentil 25-75
A	Hepatopatías benignas ^{k)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Artritis reumatoide	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Media ± (DE)	Mediana	Percentil 25-75
C	Enfermedad de Crohn	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Colitis ulcerosa	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Otras enfermedades autoinmunes ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Cáncer pulmonar	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Cáncer de mama	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Cáncer renal	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Colangiocarcinoma	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Cáncer pancreático	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Otros cánceres gastrointestinales ^{m)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Cánceres ginecológicos ⁿ⁾	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

- k) Enfermedad poliquística hepática, quistes simples, hiperplasia nodular focal, hemangioma, adenoma hepatocelular, enfermedad hepática alcohólica no cirrótica
- l) Lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune
- m) Cáncer colorrectal, gástrico y esofágico
- n) Cáncer ovárico, endometrial y cervical



y ----> AFP (ng/mL)

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 411									
Muestra	Repetibilidad				Precisión intermedia				
	Valor medio		DE		CV		DE		CV
	UI/mL	ng/mL	UI/mL	ng/mL	%	UI/mL	ng/mL	%	
SH ^{o)} 1	1.61	1.95	0.097	0.117	6.0	0.131	0.159	8.1	
SH 2	2.14	2.59	0.074	0.090	3.5	0.160	0.194	7.5	

Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A.C. e I.
DIVISION Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Analizador cobas e 411								
Muestra	Valor medio		Repetibilidad			Precisión intermedia		
	UI/mL	ng/mL	DE	CV	DE	CV	DE	CV
SH 3	5.29	6.40	0.161	0.195	3.0	0.287	0.347	5.4
SH 4	16.1	19.5	0.441	0.534	2.7	0.864	1.05	5.4
SH 5	160	194	4.18	5.06	2.6	7.83	9.47	4.9
SH 6	460	557	12.2	14.8	2.7	22.3	27.0	4.8
SH 7	943	1141	20.9	25.3	2.2	48.4	58.6	5.1
PC TM ^{p)} 1	7.45	9.01	0.162	0.196	2.2	0.391	0.473	5.2
PC TM 2	71.2	86.2	1.98	2.40	2.8	3.86	4.67	5.4
PC U ^{q)} 1	10.4	12.6	0.200	0.242	1.9	0.527	0.638	5.1
PC U 2	51.0	61.7	1.07	1.29	2.1	2.68	3.24	5.3

o) SH = Suero humano

p) PC TM = PreciControl Tumor Marker

q) PC U = PreciControl Universal

Analizadores cobas e 601 y cobas e 602								
Muestra	Valor medio		Repetibilidad			Precisión intermedia		
	UI/mL	ng/mL	DE	CV	DE	CV	DE	CV
SH ^{o)} 1	2.15	2.60	0.054	0.065	2.5	0.080	0.097	3.7
SH 2	1.72	2.08	0.051	0.062	3.0	0.073	0.088	4.2
SH 3	5.31	6.43	0.145	0.175	2.7	0.185	0.224	3.5
SH 4	16.0	19.4	0.500	0.605	3.1	0.618	0.748	3.9
SH 5	157	190	4.58	5.54	2.9	5.61	6.79	3.6
SH 6	515	623	15.4	18.6	3.0	19.6	23.7	3.8
SH 7	923	1117	29.1	35.2	3.2	36.2	43.8	3.9
PC TM ^{p)} 1	7.50	9.08	0.164	0.198	2.2	0.255	0.309	3.4
PC TM 2	70.9	85.8	1.31	1.59	1.9	2.45	2.96	3.5
PC U ^{q)} 1	10.7	12.9	0.254	0.307	2.4	0.406	0.491	3.8
PC U 2	52.2	63.2	1.12	1.36	2.1	1.89	2.29	3.6

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys AFP, [REF](#) 09015086190 (analizador **cobas e 601**; y) y el test Elecsys AFP, [REF](#) 04481798190 (analizador **cobas e 601**; x) generó las siguientes correlaciones (en UI/mL):

Número de muestras de suero medidas: 184

Passing/Bablok²⁴

$y = 0.965 + 0.100$

$\tau = 0.985$

Regresión lineal

$y = 0.969x - 0.143$

$r = 0.999$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.1 UI/mL y 966 UI/mL.

Referencias bibliográficas

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.

- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Ardiri A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- 8 Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alphafetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebush H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

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

Símbolos

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

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. O e I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

REF			SYSTEM
09015086190	09015086500	200	cobas e 601 cobas e 602

Español**Información del sistema**

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: código de aplicación 134

Nota

El valor del AFP de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de AFP empleado. Los valores de AFP de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse directamente entre sí y dan lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico.

En caso de cambiar el método de determinación de AFP durante el control del tratamiento, los valores del mismo deben confirmarse en el período de transición mediante mediciones paralelas de ambos métodos.

Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la α_1 -fetoproteína en suero y plasma humanos.

El test ha sido concebido:

- Como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC).
- Como ayuda en el manejo de pacientes con tumores no seminomatosos de células germinales.
- En combinación con otros parámetros a fin de evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). El diagnóstico de aberraciones cromosómicas requiere de análisis adicionales.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

La alfa1-fetoproteína (AFP) es una glucoproteína similar a la albúmina con un peso molecular de aproximadamente 70 kDa. Se sintetiza en la vesícula blastodérmica durante la vida fetal, en las células hepáticas no diferenciadas así como en el tracto gastrointestinal fetal.^{1,2}

Los tumores que sintetizan AFP son principalmente tumores testiculares no seminomatosos de células germinales (NSGCT, por sus siglas en inglés), tumores del saco vitelino de ovario o carcinomas hepatocelulares. Junto con la hCG+ β y otros parámetros, la AFP también es un parámetro importante en la evaluación de riesgo de la trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo.³

Cáncer de testículo

El seguimiento cuidadoso de los marcadores tumorales séricos AFP y gonadotropina coriónica humana (hCG) es esencial en el manejo de pacientes con tumores de células germinales porque estos marcadores constituyen importantes indicadores pronósticos para el diagnóstico, sirven para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y se aplican para la detección precoz de recaídas.⁴ Asimismo, la hCG y la AFP son parámetros importantes en la estimación de la tasa de supervivencia de pacientes con NSGCT avanzados. También la National Academy of Clinical Biochemistry recomienda su uso en el manejo de pacientes con dicha enfermedad.⁵

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) frecuentemente es resultado de una enfermedad hepática avanzada que puede desarrollarse en los pacientes con y sin cirrosis.⁶ Desde hace mucho tiempo, la AFP es reconocida como un biomarcador para el CHC y desempeña un papel destacado en el diagnóstico del CHC. Los valores sustancialmente elevados de AFP pueden indicar un carcinoma hepatocelular primario. Se ha mostrado que la concentración de AFP aumenta según el tamaño del tumor.⁷ El diagnóstico del CHC se ha apoyado principalmente en la presencia de características típicas observadas en estudios de imágenes con contraste, la evaluación histopatológica y las concentraciones séricas de AFP.⁸ Si bien la AFP es elevada durante la carcinogénesis hepática, también puede encontrarse en otros tumores tales como el cáncer testicular, embrionario o gástrico.^{9,10} En los pacientes con CHC, la AFP tiene una sensibilidad del 39

al 65 % y una especificidad del 76 al 94 %.¹¹ La divergencia en la sensibilidad y especificidad de la AFP en los estudios realizados se debe probablemente a una variedad de factores que incluyen etiologías, diseños de estudio y valores de corte diferentes. Ya que la concentración de AFP también aumenta durante el proceso de regeneración hepática, sus valores se encuentran moderadamente elevados en la cirrosis hepática por alcohol y en la hepatitis viral aguda.¹² En varias guías de práctica clínica se recomienda la vigilancia de los pacientes con riesgo de desarrollar CHC mediante ultrasonografía abdominal en combinación con AFP.^{13,14,15}

Trisomía 21

La medición de AFP contribuye a evaluar el riesgo de una trisomía 21 (síndrome de Down) en el segundo trimestre del embarazo si se la evalúa junto con la hCG+ β y con otros parámetros tales como la exacta edad gestacional y el peso materno.³ En las embarazadas con trisomía 21, la concentración de AFP sérica está reducida, mientras que la concentración de hCG+ β sérica constituye aproximadamente el doble de la mediana normal.¹⁶ El riesgo de trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo puede calcularse con un software apropiado (consultar la sección "Materiales requeridos adicionalmente, pero no suministrados") mediante el algoritmo descrito por Cuckle y cols.¹⁷ y los parámetros específicos del test empleado.^{18,19,20,21,22}

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 10 μ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-AFP y un anticuerpo monoclonal anti-AFP marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

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

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como AFP.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 12 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpos anti-AFP~biotina (tapa gris), 1 frasco, 17 mL:
Anticuerpos biotinilados monoclonales anti-AFP (ratón) 4.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.0; conservante.
- R2 Anticuerpos anti-AFP~Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 17 mL:
Anticuerpo monoclonal anti-AFP (ratón) marcado con quelato de rutenio 12.0 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.0; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

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

Residuos infecciosos o microbiológicos:

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

Peligros ambientales:

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

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

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



Advertencia

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

Prevención:

- P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
- P273 Evitar su liberación al medio ambiente.
- P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

- P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
- P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

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

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

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

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

Preparación de los reactivos

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

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores	4 semanas

Obtención y preparación de las muestras

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

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

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

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente de 0.9-1.1 + coeficiente de correlación ≥ 0.95 .

Estabilidad: 5 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 3 veces.

No se ha evaluado si las muestras de plasma son apropiadas para estimar el riesgo de trisomía 21.

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

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

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

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

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 09227261190, AFP CalSet II para 4 x 1.0 mL
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker para 4 x 3.0 mL o REF 11731416190, PreciControl Universal para 4 x 3.0 mL
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio

Analizador **cobas e 601** ó **cobas e 602**

Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- REF 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiales adicionales para todos los analizadores:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Para calcular el riesgo de trisomía 21:

- Un software adecuado, como p. ej. REF 05126193, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia monousuario o REF 05195047, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia multiusuario
- REF 03271749190, Elecsys HCG+ β , 100 pruebas
- REF 03302652190, HCG+ β CalSet para 4 x 1 mL

Realización del test

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

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no

Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
S.p.A. - LOS ROCHE S.A. Q.E.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

podiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al primer estándar de referencia IRP 72/225 de la OMS.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

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

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

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (si se utiliza el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Tumor Marker o PreciControl Universal.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

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

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

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

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

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en UI/mL, ng/mL, kUI/L o adicionalmente en UI/L).

Factores de conversión: $UI/mL \times 1.21 = ng/mL$
 $ng/mL \times 0.83 = UI/mL$

Limitaciones del análisis - interferencias

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

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 1112 \mu mol/L$ o $\leq 65 mg/dL$
Hemoglobina	$\leq 1.37 mmol/L$ o $\leq 2200 mg/dL$
Intralipid	$\leq 1500 mg/dL$
Biotina	$\leq 4912 nmol/L$ o $\leq 1200 ng/mL$
Factores reumatoides	$\leq 1500 UI/mL$

Criterio: recuperación $\pm 0.4 UI/mL$ del valor inicial para muestras $\leq 4 UI/mL$, dentro de $\pm 10 \%$ del valor inicial para muestras $> 4 UI/mL$.

Sin efecto high-dose hook con concentraciones de AFP de hasta 1 millón de UI/mL o resp. 1.21 millón de ng/mL.

Se analizaron in vitro 26 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

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

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

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.75-1000 UI/mL o 0.908-1210 ng/mL (definido por el Límite de Blanco y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Blanco se indican como $< 0.75 UI/mL$ o $< 0.908 ng/mL$. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como $> 1000 UI/mL$ o $> 1210 ng/mL$ (diluidos a 1:50 respectivamente hasta 50000 UI/mL o bien 60500 ng/mL).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.75 UI/mL (o 0.91 ng/mL)

Límite de Detección = 1.5 UI/mL (o 1.82 ng/mL)

Límite de Cuantificación = 2.25 UI/mL (o 2.72 ng/mL)

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

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

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

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

Dilución

Las muestras con concentraciones de AFP superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal 2. Se recomienda una dilución a 1:50 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser $> 18 UI/mL$ ($> 21.8 ng/mL$).

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

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Valores teóricos

Véase a continuación los resultados de los siguientes estudios efectuados con el test Elecsys AFP:

a) Estudio multicéntrico efectuado con el analizador Elecsys 2010 de septiembre de 1997 y estudio de referencia realizado en Alemania y Francia, datos evaluados en septiembre de 1998.

Los siguientes valores de AFP se encontraron en las muestras séricas de 646 individuos sanos:

$\leq 5.8 UI/mL$ o bien $\leq 7.0 ng/mL$ para el 95 % de los resultados.

Valores de la mediana de AFP por semanas de embarazo completas (definidas como semanas completas contando a partir del comienzo del último período menstrual):

Semanas	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
UI/mL	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
ng/mL	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

b) Estudio multicéntrico de determinación de los valores de referencia para evaluar el riesgo de trisomía 21 en suero materno (estudio N° BO1P019).

Se evaluaron los valores séricos de un total de 1753 embarazadas (semanas de gestación relevantes: 14 a 18).

Las determinaciones efectuadas con el test Elecsys HCG+β y el test Elecsys AFP se llevaron a cabo en 5 centros clínicos de Bélgica, Francia y Alemania.

Se indica la edad gestacional en días de cada muestra determinada por ultrasonido. A partir de un análisis de regresión log-lineal de los 1753 valores de AFP frente a la edad gestacional se calcularon los siguientes valores de la mediana para la mitad de las respectivas semanas (por ejemplo, semana 14 + 3 días):

Semanas	14	15	16	17	18
UI/mL	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
ng/mL	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Nota: para el análisis prenatal se recomienda volver a evaluar los valores de la mediana periódicamente (cada 1 a 3 años) y siempre que se efectúen cambios metodológicos.

No se ha verificado la transferibilidad de los valores de referencia a muestras de plasma.

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

Elecsys AFP como ayuda en el diagnóstico de CHC

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico (estudio No. RD002542 y RD002543 de Roche) para evaluar el funcionamiento clínico del ensayo Elecsys AFP como ayuda en el diagnóstico del CHC. Este estudio incluyó a 376 pacientes con enfermedad hepática de los cuales 168 tenían CHC y 208 una enfermedad hepática sin diagnóstico de CHC (grupo de control).

	Edad mediana	Sexo (masculino, %)	Raza				
			asiática (%)	caucásica (%)	negra (%)	otros (%)	faltante (%)
Control	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
CHC	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

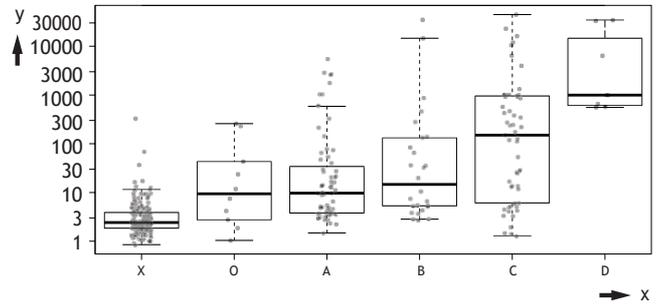
a) Intervalo de concentración de AFP en los casos de CHC en comparación con los controles

La tabla y la gráfica siguientes indican el intervalo de concentración de AFP en las muestras de pacientes con CHC estadiados según la clasificación clínica de cáncer de hígado de Barcelona (BCLC)²³ en comparación con controles. Para los 168 pacientes con un diagnóstico de CHC, la concentración de AFP aumentó con la progresión de la enfermedad especialmente en el estadio tardío. Las concentraciones de la tabla se indican en UI/mL y ng/mL y las concentraciones de la gráfica se indican en UI/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

Estadio de la enfermedad	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75 ^{d)}
Control ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Temprano (estadios 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
BCLC estadio 0	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
BCLC estadio A	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Tardío (estadios B, C y D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
BCLC estadio B	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
BCLC estadio C	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
BCLC estadio D	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	-

b) No calculado si el número de muestras era igual o inferior a 20

c) En la siguiente representación gráfica, este grupo se designa con una "X"



x ---> X: control; O: estadio 0; A: estadio A; B: estadio B; C: estadio C; D: estadio D
y ---> AFP (UI/mL)

b) Concentración de AFP y etiología de la enfermedad

La concentración de AFP según etiología para los dos grupos de pacientes (control, 1-A a 1-F y CHC, 2-A a 2-F) se muestra en la tabla y gráfica siguientes. Las concentraciones de la tabla se indican en UI/mL y ng/mL y las concentraciones de la gráfica se indican en UI/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

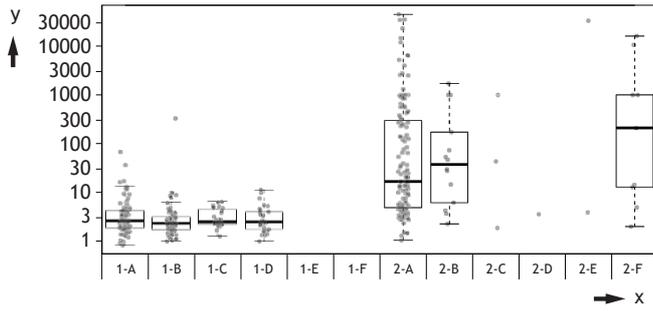
Grupo	Etiología ^{d)}	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75
1-A	Cirrosis	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Hepatitis B	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Hepatitis C	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	NASH ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	ALD ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Otras	0	-	-	-	-
2-A	Cirrosis	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Hepatitis B	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-
2-C	Hepatitis C	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	NASH	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	ALD	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Otras	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

d) Todas las etiologías son no cirróticas, con excepción de la propia cirrosis

e) Esteatohepatitis no alcohólica

f) Enfermedad hepática alcohólica

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A.C.e.l.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL



y ----> AFP (UI/mL)

C) Funcionamiento clínico del test Elecsys AFP para la detección del CHC

A continuación, se muestran la sensibilidad y especificidad del test Elecsys AFP en la detección del CHC a un punto de corte de 165 UI/mL (200 ng/mL) y de 16.5 UI/mL (20 ng/mL) y los resultados del análisis ROC (receiver operating characteristic).

		CHC, en total	CHC, estadio temprano ^{g)}	CHC, estadio tardío ^{h)}
AFP punto de corte 200 ng/mL	Sensibilidad (IC del 95 % ⁱ⁾)	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Especificidad (IC del 95 %)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP punto de corte 20 ng/mL	Sensibilidad (IC del 95 %)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Especificidad (IC del 95 %)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC ABC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

- g) Estadios BCLC 0, A
- h) Estadios BCLC B, C, D
- i) Intervalo de confianza
- j) Área bajo la curva

d) Valores de AFP en diferentes enfermedades benignas y malignas

La tabla y la gráfica siguientes muestran la concentración de AFP en UI/mL (ng/mL) en un panel de muestras de pacientes con hepatopatía benigna, trastorno inmunológico o una enfermedad maligna que no sea CHC (N total 397; edad mediana 54 años, 58 % femeninas, 39 % asiáticos y 61 % caucásicos).

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Media ± (DE)	Mediana	Percentil 25-75
A	Hepatopatías benignas ^{k)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Artritis reumatoide	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Enfermedad de Crohn	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Colitis ulcerosa	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Otras enfermedades autoinmunes ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Cáncer pulmonar	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Cáncer de mama	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Cáncer renal	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-

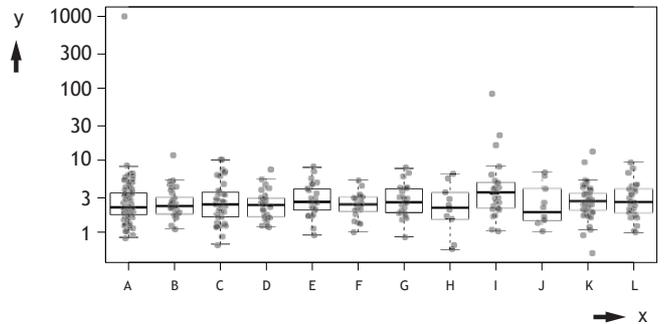
Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Media ± (DE)	Mediana	Percentil 25-75
I	Colangiocarcinoma	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Cáncer pancreático	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Otros cánceres gastrointestinales ^{m)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Cánceres ginecológicos ⁿ⁾	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

k) Enfermedad poliúística hepática, quistes simples, hiperplasia nodular focal, hemangioma, adenoma hepatocelular, enfermedad hepática alcohólica no cirrótica

l) Lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune

m) Cáncer colorrectal, gástrico y esofágico

n) Cáncer ovárico, endometrial y cervical



y ----> AFP (ng/mL)

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores cobas e 601 y cobas e 602						
Muestra	Repetibilidad				Precisión intermedia	
	Valor medio		DE		CV	
	UI/mL	ng/mL	UI/mL	ng/mL	%	%
SH ^{o)} 1	2.15	2.60	0.054	0.065	2.5	3.7
SH 2	1.72	2.08	0.051	0.062	3.0	4.2
SH 3	5.31	6.43	0.145	0.175	2.7	3.5
SH 4	16.0	19.4	0.500	0.605	3.1	3.9
SH 5	157	190	4.58	5.54	2.9	3.6
SH 6	515	623	15.4	18.6	3.0	3.8
SH 7	923	1117	29.1	35.2	3.2	3.9
PC TM ^{p)} 1	7.50	9.08	0.164	0.198	2.2	3.4
PC TM2	70.9	85.8	1.31	1.59	1.9	3.1
PC U ^{o)} 1	10.7	12.9	0.254	0.307	2.4	3.8
PC U 2	52.2	63.2	1.12	1.36	2.1	3.6

o) SH = Suero humano

p) PC TM = PreciControl Tumor Marker

q) PC U = PreciControl Universal

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys AFP, [REF] 09015086190 (analizador **cobas e 601**; y) y el test Elecsys AFP, [REF] 04481798190 (analizador **cobas e 601**; x) generó las siguientes correlaciones (en UI/mL):

Número de muestras de suero medidas: 184

Passing/Bablok ²⁴	Regresión lineal
$y = 0.965 + 0.100$	$y = 0.969x - 0.143$
$\tau = 0.985$	$r = 0.999$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.1 UI/mL y 966 UI/mL.

Referencias bibliográficas

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Ardiri A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- 8 Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alphafetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebush H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

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

Símbolos

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

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics

0123

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



Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A.C.e.l.
Division Diagnostics
DT & APODERADA LEGAL

REF			SYSTEM
09015124190	09015124500	300	cobas e 402 cobas e 801

Español**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
AFP	10209

Nota

El valor del AFP de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de AFP empleado. Los valores de AFP de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse directamente entre sí y dan lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico.

En caso de cambiar el método de determinación de AFP durante el control del tratamiento, los valores del mismo deben confirmarse en el período de transición mediante mediciones paralelas de ambos métodos.

Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la α_1 -fetoproteína en suero y plasma humanos.

El test ha sido concebido:

- Como ayuda en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC).
- Como ayuda en el manejo de pacientes con tumores no seminomatosos de células germinales.
- En combinación con otros parámetros a fin de evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). El diagnóstico de aberraciones cromosómicas requiere de análisis adicionales.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

La alfa1-fetoproteína (AFP) es una glucoproteína similar a la albúmina con un peso molecular de aproximadamente 70 kDa. Se sintetiza en la vesícula blastodérmica durante la vida fetal, en las células hepáticas no diferenciadas así como en el tracto gastrointestinal fetal.^{1,2}

Los tumores que sintetizan AFP son principalmente tumores testiculares no seminomatosos de células germinales (NSGCT, por sus siglas en inglés), tumores del saco vitelino de ovario o carcinomas hepatocelulares. Junto con la hCG+ β y otros parámetros, la AFP también es un parámetro importante en la evaluación de riesgo de la trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo.³

Cáncer de testículo

El seguimiento cuidadoso de los marcadores tumorales séricos AFP y gonadotropina coriónica humana (hCG) es esencial en el manejo de pacientes con tumores de células germinales porque estos marcadores constituyen importantes indicadores pronósticos para el diagnóstico, sirven para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y se aplican para la detección precoz de recaídas.⁴ Asimismo, la hCG y la AFP son parámetros importantes en la estimación de la tasa de supervivencia de pacientes con NSGCT avanzados. También la National Academy of Clinical Biochemistry recomienda su uso en el manejo de pacientes con dicha enfermedad.⁵

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) frecuentemente es resultado de una enfermedad hepática avanzada que puede desarrollarse en los pacientes con y sin cirrosis.⁶ Desde hace mucho tiempo, la AFP es reconocida como un biomarcador para el CHC y desempeña un papel destacado en el diagnóstico del CHC. Los valores sustancialmente elevados de AFP pueden indicar un carcinoma hepatocelular primario. Se ha mostrado que la concentración de AFP aumenta según el tamaño del tumor.⁷ El diagnóstico del CHC se ha apoyado principalmente en la presencia de características típicas observadas en estudios de imágenes con contraste, la evaluación histopatológica y las concentraciones séricas de AFP.⁸ Si

bien la AFP es elevada durante la carcinogénesis hepática, también puede encontrarse en otros tumores tales como el cáncer testicular, embrionario o gástrico.^{9,10} En los pacientes con CHC, la AFP tiene una sensibilidad del 39 al 65 % y una especificidad del 76 al 94 %.¹¹ La divergencia en la sensibilidad y especificidad de la AFP en los estudios realizados se debe probablemente a una variedad de factores que incluyen etiologías, diseños de estudio y valores de corte diferentes. Ya que la concentración de AFP también aumenta durante el proceso de regeneración hepática, sus valores se encuentran moderadamente elevados en la cirrosis hepática por alcohol y en la hepatitis viral aguda.¹² En varias guías de práctica clínica se recomienda la vigilancia de los pacientes con riesgo de desarrollar CHC mediante ultrasonografía abdominal en combinación con AFP.^{13,14,15}

Trisomía 21

La medición de AFP contribuye a evaluar el riesgo de una trisomía 21 (síndrome de Down) en el segundo trimestre del embarazo si se la evalúa junto con la hCG+ β y con otros parámetros tales como la exacta edad gestacional y el peso materno.³ En las embarazadas con trisomía 21, la concentración de AFP sérica está reducida, mientras que la concentración de hCG+ β sérica constituye aproximadamente el doble de la mediana normal.¹⁶ El riesgo de trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo puede calcularse con un software apropiado (consultar la sección "Materiales requeridos adicionalmente, pero no suministrados") mediante el algoritmo descrito por Cuckle y cols.¹⁷ y los parámetros específicos del test empleado.^{18,19,20,21,22}

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.^a incubación: 6 μ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-AFP y un anticuerpo monoclonal anti-AFP marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.^a incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

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

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como AFP.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 14.1 mL; micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-AFP~biotina, 1 frasco, 19.7 mL; Anticuerpos biotinilados monoclonales anti-AFP (ratón) 4.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.0; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-AFP~Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 19.7 mL; Anticuerpos monoclonales anti-AFP (ratón) marcados con quelato de rutenio 12.0 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.0; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

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

Residuos infecciosos o microbiológicos:

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

Peligros ambientales:

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

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

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



Advertencia

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

Prevención:

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

P273 Evitar su liberación al medio ambiente.

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

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

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

Eliminación:

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

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

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

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

Preparación de los reactivos

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

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

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

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

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en los analizadores	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

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

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente de 0.9-1.1 + coeficiente de correlación ≥ 0.95 .

Estabilidad: 5 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 3 veces.

No se ha evaluado si las muestras de plasma son apropiadas para estimar el riesgo de trisomía 21.

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

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

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

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

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 09227261190, AFP CalSet II para 4 x 1.0 mL
 - [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 4 x 3.0 mL o [REF] 11731416190, PreciControl Universal, para 4 x 3.0 mL
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
 - Equipo usual de laboratorio
 - Analizador **cobas e**
- Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 402** y **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
 - [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Para calcular el riesgo de trisomía 21:

- Un software adecuado, como p. ej. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia para un único usuario
- [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia para varios usuarios
- [REF] 03271749190, HCG+ β , 100 pruebas
- [REF] 07251025190, Elecsys HCG+ β , 300 pruebas
- [REF] 03302652190, HCG+ β CalSet para 4 x 1.0 mL

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 DIVISIONE LOS ROCHE S.p.A. e l.
 Divisione Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

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

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al primer estándar de referencia IRP 72/225 de la OMS.

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

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

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

Se recomienda repetir la calibración:

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

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Tumor Marker o PreciControl Universal.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

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

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

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

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

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en UI/mL, ng/mL, kUI/L o adicionalmente en UI/L).

Factores de conversión: $UI/mL \times 1.21 = ng/mL$
 $ng/mL \times 0.83 = UI/mL$

Limitaciones del análisis - interferencias

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

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 1112 \mu mol/L$ o $\leq 65 mg/dL$
Hemoglobina	$\leq 1.37 mmol/L$ o $\leq 2200 mg/dL$
Intralipid	$\leq 1500 mg/dL$
Biotina	$\leq 4912 nmol/L$ o $\leq 1200 ng/mL$
Factores reumatoides	$\leq 1500 UI/mL$

Criterio: recuperación $\pm 0.4 UI/mL$ del valor inicial para muestras $\leq 4 UI/mL$, dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial para muestras $> 4 UI/mL$.

Sin efecto high-dose hook con concentraciones de AFP de hasta 1 millón de UI/mL o resp. 1.21 millón de ng/mL.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

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

Fármacos anticancerígenos

Fármaco	Concentración analizada (mg/L)
Doxorrubicina	75
Ciclofosfamida	1000
Cisplatino	225
5-Fluorouracilo	500
Metotrexato	1000
Tamoxifeno	50
Mitomicina	25
Carboplatino	1000
Etopósido	400
Taxol	5.5

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

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

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.75-1000 UI/mL o 0.908-1210 ng/mL (definido por el Límite de Blanco y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Blanco se indican como $< 0.75 UI/mL$ ($< 0.908 ng/mL$). Los valores superiores al intervalo de medición se indican como $> 1000 UI/mL$ o $> 1210 ng/mL$ (diluidos a 1:50 respectivamente hasta 50000 UI/mL o bien 60500 ng/mL).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.75 UI/mL (o 0.91 ng/mL)

Límite de Detección = 1.5 UI/mL (o 1.82 ng/mL)

Límite de Cuantificación = 2.25 UI/mL (o 2.72 ng/mL)

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

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

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

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

Dilución

Las muestras con concentraciones de AFP superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución a 1:50 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser $> 18 UI/mL$ ($> 21.8 ng/mL$).

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

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIÓNS ROCHE S.A. de I.
 Diagnóstico
 LABORATORIO DE CONTROLADO LEGAL

Valores teóricos

Véase a continuación los resultados de los siguientes estudios efectuados con el test Elecsys AFP:

a) Estudio multicéntrico efectuado con el analizador Elecsys 2010 de septiembre de 1997 y estudio de referencia realizado en Alemania y Francia, datos evaluados en septiembre de 1998.

Los siguientes valores de AFP se encontraron en las muestras séricas de 646 individuos sanos:

≤ 5.8 UI/mL o bien ≤ 7.0 ng/mL para el 95 % de los resultados.

Valores de la mediana de AFP por semanas de embarazo completas (definidas como semanas completas contando a partir del comienzo del último período menstrual):

Semanas	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
UI/mL	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
ng/mL	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

b) Estudio multicéntrico de determinación de los valores de referencia para evaluar el riesgo de trisomía 21 en suero materno (estudio N° B01P019).

Se evaluaron los valores séricos de un total de 1753 embarazadas (semanas de gestación relevantes: 14 a 18).

Las determinaciones efectuadas con el test Elecsys HCG+β y el test Elecsys AFP se llevaron a cabo en 5 centros clínicos de Bélgica, Francia y Alemania.

Se indica la edad gestacional en días de cada muestra determinada por ultrasonido. A partir de un análisis de regresión log-lineal de los 1753 valores de AFP frente a la edad gestacional se calcularon los siguientes valores de la mediana para la mitad de las respectivas semanas (por ejemplo, semana 14 + 3 días):

Semanas	14	15	16	17	18
UI/mL	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
ng/mL	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Nota: para el análisis prenatal se recomienda volver a evaluar los valores de la mediana periódicamente (cada 1 a 3 años) y siempre que se efectúen cambios metodológicos.

No se ha verificado la transferibilidad de los valores de referencia a muestras de plasma.

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

Elecsys AFP como ayuda en el diagnóstico de CHC

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico (estudio No. RD002542 y RD002543 de Roche) para evaluar el funcionamiento clínico del ensayo Elecsys AFP como ayuda en el diagnóstico del CHC. Este estudio incluyó a 376 pacientes con enfermedad hepática de los cuales 168 tenían CHC y 208 una enfermedad hepática sin diagnóstico de CHC (grupo de control).

	Edad mediana	Sexo (masculino, %)	Raza				
			asiática (%)	caucásica (%)	negra (%)	otros (%)	faltante (%)
Control	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
CHC	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

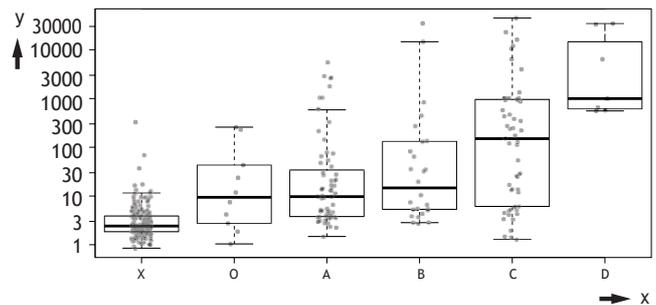
a) Intervalo de concentración de AFP en los casos de CHC en comparación con los controles

La tabla y la gráfica siguientes indican el intervalo de concentración de AFP en las muestras de pacientes con CHC estadificados según la clasificación clínica de cáncer de hígado de Barcelona (BCLC)²³ en comparación con controles. Para los 168 pacientes con un diagnóstico de CHC, la concentración de AFP aumentó con la progresión de la enfermedad especialmente en el estadio tardío. Las concentraciones de la tabla se indican en UI/mL y ng/mL y las concentraciones de la gráfica se indican en UI/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

Estado de la enfermedad	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75 ^{d)}
Control ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Temprano (estadios 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
BCLC estadio 0	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
BCLC estadio A	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Tardío (estadios B, C y D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
BCLC estadio B	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
BCLC estadio C	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
BCLC estadio D	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	-

b) No calculado si el número de muestras era igual o inferior a 20

c) En la siguiente representación gráfica, este grupo se designa con una "X"



x ---> X: control; O: estadio 0; A: estadio A; B: estadio B; C: estadio C; D: estadio D

y ---> AFP (UI/mL)

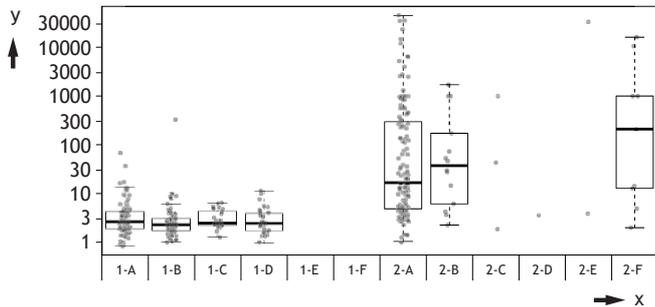
b) Concentración de AFP y etiología de la enfermedad

La concentración de AFP según etiología para los dos grupos de pacientes (control, 1-A a 1-F y CHC, 2-A a 2-F) se muestra en la tabla y gráfica siguientes. Las concentraciones de la tabla se indican en UI/mL y las concentraciones de la gráfica se indican en UI/mL. La línea gruesa de las diagramas de caja representa el valor de la mediana.

Grupo	Etiología ^{d)}	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75
1-A	Cirrosis	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Hepatitis B	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Hepatitis C	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	NASH ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	ALD ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Otras	0	-	-	-	-
2-A	Cirrosis	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.4)	4.82-320 (5.89-887)
2-B	Hepatitis B	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	16.6 (20.4)	4.82-320 (5.89-887)

Grupo	Etiología ^{d)}	N	Mín./máx.	Mediana ± DE	Mediana	Percentil 25-75
2-C	Hepatitis C	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	NASH	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	ALD	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Otras	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

- d) Todas las etiologías son no cirróticas, con excepción de la propia cirrosis
- e) Esteatohepatitis no alcohólica
- f) Enfermedad hepática alcohólica



y ----> AFP (UI/mL)

C) Funcionamiento clínico del test Elecsys AFP para la detección del CHC

A continuación, se muestran la sensibilidad y especificidad del test Elecsys AFP en la detección del CHC a un punto de corte de 165 UI/mL (200 ng/mL) y de 16.5 UI/mL (20 ng/mL) y los resultados del análisis ROC (receiver operating characteristic).

		CHC, en total	CHC, estadio temprano ^{g)}	CHC, estadio tardío ^{h)}
AFP punto de corte 200 ng/mL	Sensibilidad (IC del 95 % ⁱ⁾)	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Especificidad (IC del 95 %)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP punto de corte 20 ng/mL	Sensibilidad (IC del 95 %)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Especificidad (IC del 95 %)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC ABC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

- g) Estadios BCLC 0, A
- h) Estadios BCLC B, C, D
- i) Intervalo de confianza
- j) Área bajo la curva

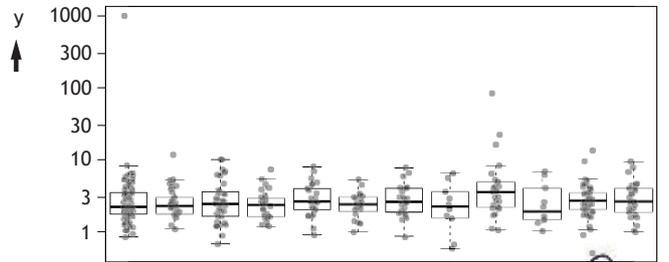
d) Valores de AFP en diferentes enfermedades benignas y malignas

La tabla y la gráfica siguientes muestran la concentración de AFP en UI/mL (ng/mL) en un panel de muestras de pacientes con hepatopatía benigna, trastorno inmunológico o una enfermedad maligna que no sea CHC (N total 397; edad mediana 54 años, 58 % femeninas, 39 % asiáticos y 61 % caucásicos).

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Media ± (DE)	Mediana	Percentil 25-75
A	Hepatopatías benignas ^{k)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Artritis reumatoide	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)

Grupo	Enfermedad	N	Mín./máx.	Media ± (DE)	Mediana	Percentil 25-75
C	Enfermedad de Crohn	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Colitis ulcerosa	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Otras enfermedades autoinmunes ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Cáncer pulmonar	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Cáncer de mama	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Cáncer renal	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Colangiocarcinoma	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Cáncer pancreático	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Otros cánceres gastrointestinales ^{m)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Cánceres ginecológicos ⁿ⁾	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

- k) Enfermedad poliquística hepática, quistes simples, hiperplasia nodular focal, hemangioma, adenoma hepatocelular, enfermedad hepática alcohólica no cirrótica
- l) Lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune
- m) Cáncer colorrectal, gástrico y esofágico
- n) Cáncer ovárico, endometrial y cervical



y ----> AFP (ng/mL)

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Repetibilidad				
	Valor medio		DE		CV
	UI/mL	ng/mL	UI/mL	ng/mL	%
Suero humano 1	2.23	2.70	0.078	0.095	3.5
Suero humano 2	1.80	2.18	0.073	0.088	4.1
Suero humano 3	5.51	6.67	0.088	0.107	1.6

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Repetibilidad				
	Valor medio		DE		CV
	UI/mL	ng/mL	UI/mL	ng/mL	%
Suero humano 4	16.0	19.4	0.379	0.459	2.4
Suero humano 5	156	189	2.81	3.40	1.8
Suero humano 6	458	554	7.18	8.69	1.6
Suero humano 7	927	1122	17.8	21.5	1.9
PC ^o) Tumor Marker1	7.93	9.60	0.116	0.140	1.5
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	1.72	2.08	2.3
PC Universal1	10.8	13.1	0.226	0.273	2.1
PC Universal2	53.9	65.2	1.17	1.42	2.2

o) PC = PreciControl

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Precisión intermedia				
	Valor medio		DE		CV
	UI/mL	ng/mL	UI/mL	ng/mL	%
Suero humano 1	2.23	2.70	0.084	0.102	3.8
Suero humano 2	1.80	2.18	0.076	0.091	4.2
Suero humano 3	5.51	6.67	0.133	0.161	2.4
Suero humano 4	16.0	19.4	0.441	0.534	2.8
Suero humano 5	156	189	3.74	4.53	2.4
Suero humano 6	458	554	10.7	12.9	2.3
Suero humano 7	927	1122	22.4	27.1	2.4
PC Tumor Marker1	7.93	9.60	0.170	0.206	2.1
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	2.23	2.70	3.0
PC Universal1	10.8	13.1	0.271	0.328	2.5
PC Universal2	53.9	65.2	1.40	1.69	2.6

Comparación de métodos

a) Una comparación entre el test Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (analizador **cobas e 801**; y) y el test Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (analizador **cobas e 801**; x) generó las siguientes correlaciones (en UI/mL):
Número de muestras de suero medidas: 188

Passing/Bablok²⁴ Regresión lineal
 $y = 0.974x - 0.092$ $y = 0.968x + 0.993$
 $\tau = 0.985$ $r = 0.999$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.23 y 954 UI/mL.

b) Una comparación entre el test Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (analizador **cobas e 402**; y) y el test Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (analizador **cobas e 801**; x) generó las siguientes correlaciones (en UI/mL):
Número de muestras de suero medidas: 190

Passing/Bablok²⁴ Regresión lineal
 $y = 0.986x - 0.121$ $y = 0.993x - 0.345$
 $\tau = 0.991$ $r = 1.00$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.08 y 999 UI/mL.

Referencias bibliográficas

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.

- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Ardiri A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- 8 Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.

Farm. ROBERTA WILLE MAZZA
 S.R.L. S. ROCCO S. ROCCO S.A.C. e l.
 Divisione Diagnostica
 MARIA ADRIANA LEGAL

- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

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

Símbolos

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

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostico
DT & APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Rótulos e Ifus EX-2022-56652501- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.30 11:46:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.30 11:46:50 -03:00