



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3110-4025/17-7

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-4025/17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma ETC INTERNACIONAL S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso in vitro denominado: **GSP® NEONATAL BIOTINIDASE KIT**.

Que en el expediente de referencia 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 se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

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

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro denominado: **GSP® NEONATAL BIOTINIDASE KIT**, de acuerdo con lo solicitado por la firma ETC INTERNACIONAL S.A, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N°IF-2020-05831901-APN-INPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1215-67”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4º.-Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **GSP® NEONATAL BIOTINIDASE KIT.**

Indicación de uso: ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LA ACTIVIDAD DE LA BIOTINIDASA HUMANA EN MUESTRAS DE SANGRE SECA EN PAPEL DE FILTRO UTILIZANDO EL INSTRUMENTO GSP®.

Forma de presentación: (3307-0010) Envases por 1152 determinaciones, conteniendo: Biotinidase Calibrators (7 cassettes de papel de filtro con 1 juego de manchas de sangre seca), Biotinidase Controls (4 cassettes de papel de filtro con 3 juegos de manchas de sangre seca), Biotinidase Substrate Reagent (3 viales x 2.8 ml), Biotinidase SA Reagent (3 viales x 2.8 ml), Assay Buffer (3 viales x 120 ml), Anti-SA Microtitration Strips (12 placas).

Período de vida útil y condición de conservación: DOCE (12) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

Nombre y dirección del fabricante: WALLAC OY. Mustionkatu 6, FI-20750 Turku. (FINLANDA).

Condición de Venta/Categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

Expediente N° 1-47-3110-4025-17-7

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.02.12 09:41:22 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.02.12 09:41:53 -03:00



### ROTULOS EXTERNOS

**GSP® Neonatal Biotinidase kit** 3307-0010  
2

For the quantitative determination of human biotinidase activity in dried blood / Pour la mesure quantitative de l'activité biotinidase humaine dans le sang séché / Zur quantitativen Bestimmung von Aktivität der humanen Biotinidase in getrocknetem Blut / Para la determinación cuantitativa de la actividad de la biotinidasa humana en sangre seca / Per la quantizzazione dell'attività della biotinidasi umana in sangue essiccato / Para a determinação quantitativa da atividade da biotinidase humana em sangue seco / För kvantitativ bestämning av aktivitet för human biotinidas i torkade blodprov / Ti kvantitativ bestämning av aktiviteten för human biotinidas på blodspot

---

**Biotinidase Substrate Reagent** (Eu-labeled biotin), 3 vials / Réactif au substrat de biotinidase (biotine marquée à l'europium), 3 flacons / Biotinidase-Substratreagens (Eu-markiertes Biotin), 3 Fläschchen / Reactivo de substrato de biotinidase (biotina marcada con Eu), 3 viales / Reagente al substrato biotinidasi (biotina marcata con Eu), 3 flaconi / Reagente de substrato de biotinidase (biotina marcata com európio), 3 frascos / Biotinidasubstratreagens (Eu-märkt biotin), 3 flaskor / Biotinidasesubstratreagens (Eu-märket biotin), 3 glas 2,8 mL

**Biotinidase SA Reagent** (streptavidin), 3 vials / Réactif SA de biotinidase (streptavidine), 3 flacons / Biotinidase-SA-Reagens (Streptavidin), 3 Fläschchen / Reactivo de SA de biotinidasa (estreptavidina), 3 viales / Reagente SA biotinidasi (estreptavidina), 3 flaconi / Reagente de SA de biotinidase (estreptavidina), 3 frascos / Biotinidas-SA-reagens (streptavidin), 3 flaskor / Biotinidase-SA-reagens (streptavidin), 3 glas 2,8 mL

**Assay Buffer**, 3 bottles / Solution tampon, 3 bouteilles / Testpuffer, 3 Flaschen / Tampón del ensayo, 3 frascos / Tampone, 3 bottiglie / Tampão de ensaio, 3 frascos / Analysbuffert, 3 flaskor / Assay-buffer, 3 flasker 120 mL

**Anti-SA Microtitration Strips** (anti-streptavidin IgG, mouse), 8 x 12 wells, 12 plates / Bandes de puits de microtitration anti-SA (IgG anti-streptavidine, souris), 8 x 12 puits, 12 plaques / Anti-SA Mikrotiterstreifen (Anti-Streptavidin-IgG, Maus), 8 x 12 Wells, 12 Platten / Tiras para microtitulación anti-SA (IgG anti-estreptavidina, ratón), 8 x 12 pocillos, 12 placas / Strisce microtitre anti-SA (IgG anti-estreptavidina, topo), 8 x 12 pozzetti, 12 piastre / Tiras de microtitulação anti-SA (IgG anti-estreptavidina, camundongo), 8 x 12 poços, 12 placas / Anti-SA mikrotiterstrips (anti-streptavidin-IgG, mus), 8 x 12 brunnar, 12 plattor / Anti-SA Mikrotiter-strips (anti-streptavidin-IgG, mus), 8 x 12 brönde, 12 plader

---

CE IVD  Reg. MS (Brazil): 10298910122   
 Resp. Técnica: Patricia Ellen Nakano, CRF-SP: 23.230

Elaborado por - Wallac Oy, PerkinElmer. Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia Distribuidores exclusivos: ETC INTERNACIONAL S.A. Administración y Depósito: Allende 3274, (C1417BMV), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Farm. Roberto A. Raveglia Autorizado por la ANMAT Certificado N°:

**GSP® Neonatal Biotinidase kit** 2 1.4.4

REF Catalog number: **3307-0010** LOT **637948**

**2015-11**

PN Packing number: **1063794801**   6 436147 330804

Kit insert version: 3 Made in Finland

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 MILIANA F. DE RAVEGLIA  
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIMAL E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b

**GSP® Neonatal Biotinidase kit (Calibrators and Controls)**

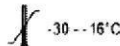
3307-0010

4

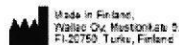
For the quantitative determination of human biotinidase activity in dried blood / Pour la mesure quantitative de l'activité biotinidase humaine dans le sang séché / Zur quantitativen Bestimmung von Aktivität der humanen Biotinidase in getrocknetem Blut / Para la determinación cuantitativa de la actividad de la biotinidasa humana en sangre seca / Per la quantizzazione dell'attività della biotinidasi umana in sangue essiccato / Para a determinação quantitativa da atividade da biotinidase humana em sangue seco / För kvantitativ bestämning av aktivitet för human biotinidas i torkade blodprov / Til kvantitativ bestemmelse af aktiviteten for human biotinidase på blodspot

**Biotinidase Calibrators (dried human blood):** activities on QC certificate, 7 cassettes / Calibreurs biotinidase (sang humain séché): activités sur le certificat QC, 7 cassettes / Biotinidase-Kalibratoren (getrocknetes Humanblut): Aktivitäten auf dem QC-Zertifikat, 7 Kassetten / Calibradores de biotinidasa (sangre humana seca): actividades en el certificado de CC, 7 cassettes / Calibratori biotinidasi (sangue umano essiccato): attività sul certificato QC, 7 strisce / Calibradores de biotinidase (sangre seco humano): actividades no certificado de QC, 7 cassetes / Biotinidaskalibratorer (torkat human blod): aktiviteter på kvalitetskontrollcertifikat, 7 kassetter / Biotinidasekalibratorer (tørret human blod): aktiviteter på kvalitetskontrolattesten, 7 kassetter

**Biotinidase Controls (dried human blood):** activities on QC certificate, 4 cassettes / Contrôles de biotinidase (sang humain séché): activités sur le certificat QC, 4 cassettes / Biotinidase-Kontrollen (getrocknetes Humanblut): Aktivitäten auf dem QC-Zertifikat, 4 Kassetten / Controles de biotinidasa (sangre humana seca): actividades en el certificado de CC, 4 cassettes / Controlli biotinidasi (sangue umano essiccato): attività sul certificato QC, 4 strisce / Controles de biotinidase (sangre seco humano): actividades no certificado de QC, 4 cassetes / Biotinidaskontroller (torkat human blod): aktiviteter på kvalitetskontrollcertifikat, 4 kassetter / Biotinidasekontroller (tørret human blod): aktiviteter på kvalitetskontrolattesten, 4 kassetter



Reg. MS (Brasil): 10295910122  
Resp. Técnica: Patricia Elen Nakano  
CRF-SP: 23.230



Elaborado por - Wallac Oy, PerkinElmer. Mustionkatu 6, FI-20750 Turku - Finlandia Distribuidores exclusivos: ETC INTERNACIONAL S.A. Administración y Depósito: Allende 3274, (C1417BMV), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Farm. Roberto A. Raveglia Autorizado por la ANMAT Certificado N°:

**ROTULOS INTERNOS**

**GSP® Neonatal Biotinidase kit**  
**Calibrators A-F**

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

**IVD** **Counter**

Wallac Oy  
Turku, Finland **5**

**Exp. date** **LOT** **Lot no.**

*[Signature]*  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

*[Signature]*  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b



PerkinElmer REF 10539713 Rev.AE LOT 6957613/W113

A B C D E F

Neonatal Biotinidase Calibrators

CE1111307000049 2

LOT 211113

Wallac Oy  
Turku, Finland

6SP<sup>®</sup> Neonatal Biotinidase kit

**Controls Low, High**

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

IVD Counter

-30 - -16°C Wallac Oy  
Turku, Finland 5

Exp - date LOT Lot no.

PerkinElmer REF 10539713 Rev.AE LOT 6857613/W113

L H L H L H

Neonatal Biotinidase Controls

419111307000105 2

LOT 191113

Wallac Oy  
Turku, Finland

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

GSP® Neonatal Biotinidase kit 1

**Biotinidase Substrate Reagent**

2.8 mL

IVD  $\chi$  +2 - +8°C Wallac Oy  
Turku, Finland

Exp.date LOT Lot no.



GSP® Neonatal Biotinidase kit 1

**Biotinidase SA Reagent**

2.8 mL

IVD  $\chi$  +2 - +8°C Wallac Oy  
Turku, Finland

Exp.date LOT Lot no.



GSP® Neonatal Biotinidase kit 1

**Assay Buffer**

120 mL

IVD  $\chi$  +2 - +8°C Wallac Oy  
Turku, Finland

Exp.date LOT Lot no.




GSP® Neonatal Biotinidase kit

**Anti-SA Microtitration Strips**

8 x 12 wells / puits / Wells / pocillos / pozzetti / poços /  
brunnar / brønde

---

IVD 

$\chi$  +2 - +8°C Wallac Oy  
Turku, Finland 1

---

Exp.date LOT Lot no.

*[Signature]*  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
MILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

*[Signature]*  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

13907241-3 (es)

**3307-0010**



# **GSP<sup>®</sup>**

## **Neonatal**

# **• Biotinidase kit**

Instrucciones de uso. Reactivos para 1152 ensayos

Fabricado por:  
**Wallac Oy,**  
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia

**PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO***

**CE**

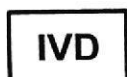
  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.F. 376-b

G



## SÍMBOLOS



*In vitro* diagnostic medical device / Dispositif médical de diagnostic *in vitro* /  
*In-Vitro-Diagnostikum* / Producto sanitario para diagnóstico *in vitro* /  
 Dispositivo medico-diagnostico *in vitro* / Para uso diagnóstico *in vitro*



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



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



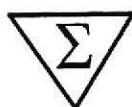
Catalog number / Référence du catalogue / Bestellnummer / Número de  
 catálogo / Numero di catalogo / Código



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



Temperature limitation / Limites de température / Temperaturbegrenzung /  
 Limite de temperatura / Limiti di temperatura / Limite de temperatura



Contains sufficient for <n> tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Inhalt  
 ausreichend für <n> Prüfungen / Contenido suficiente para <n> ensayos /  
 Contenuto sufficiente per "n" saggi / Conteúdo suficiente para <n> testes



Consult instructions for use / Consulter les instructions d'utilisation /  
 Gebrauchsanweisung beachten / Consulte las instrucciones de uso /  
 Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar Instruções de uso



Manufacturer / Fabricant / Hersteller / Fabricante / Fabbricante / Fabricado  
 por



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



Recyclable / Recyclable / Recyclebar / Reciclable / Riciclabile / Reciclável

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 LILIANA F. DE RAVEGLIA  
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIBAL E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b

**GSP® Neonatal Biotinidase kit****FINALIDAD DEL KIT**

Este kit sirve para la determinación cuantitativa *in vitro* de la actividad de la biotinidasa humana en muestras de sangre seca en papel de filtro, como ayuda para la detección en los recién nacidos de deficiencia de biotinidasa mediante el instrumento GSP®.

**RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO**

La deficiencia de biotinidasa en recién nacidos es una anomalía congénita del metabolismo caracterizada por la incapacidad para utilizar la vitamina unida a la proteína de la dieta o para reciclar la biotina endógena derivada del recambio de carboxilasas. La deficiencia de biotina se desarrolla progresivamente, dando como resultado una deficiencia de las carboxilasas dependientes de la biotina: propionil-CoA carboxilasa, 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa y piruvato carboxilasa. El trastorno es de carácter recesivo autosómico y los individuos que carecen de actividad de la biotinidasa muestran una variedad de síntomas que con frecuencia no están presentes en el momento del nacimiento, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad mediante observación clínica. Los síntomas de la deficiencia de biotinidasa profunda no tratada normalmente aparecen entre los 3 y 6 meses de edad, aunque el momento de su manifestación varía entre 1 semana y 10 años de edad. Los individuos con deficiencia de biotinidasa profunda sin tratar habitualmente muestran uno o más de los siguientes síntomas: hipotonía, convulsiones, conjuntivitis, problemas respiratorios, erupciones cutáneas, alopecia, pérdida auditiva y problemas de visión. Los niños afectados de más edad pueden desarrollar ataxia y retraso en el desarrollo. El tratamiento con biotina es efectivo pero, si se demora la terapia, puede que los daños neurológicos no sean totalmente reversibles [1],[2].

La incidencia informada de la deficiencia de biotinidasa es la siguiente: deficiencia de biotinidasa profunda (actividad <10%) 1:112,000, deficiencia parcial (actividad 10%–30%) 1:129,000, y deficiencia profunda y parcial conjuntamente 1:60,000 [2].

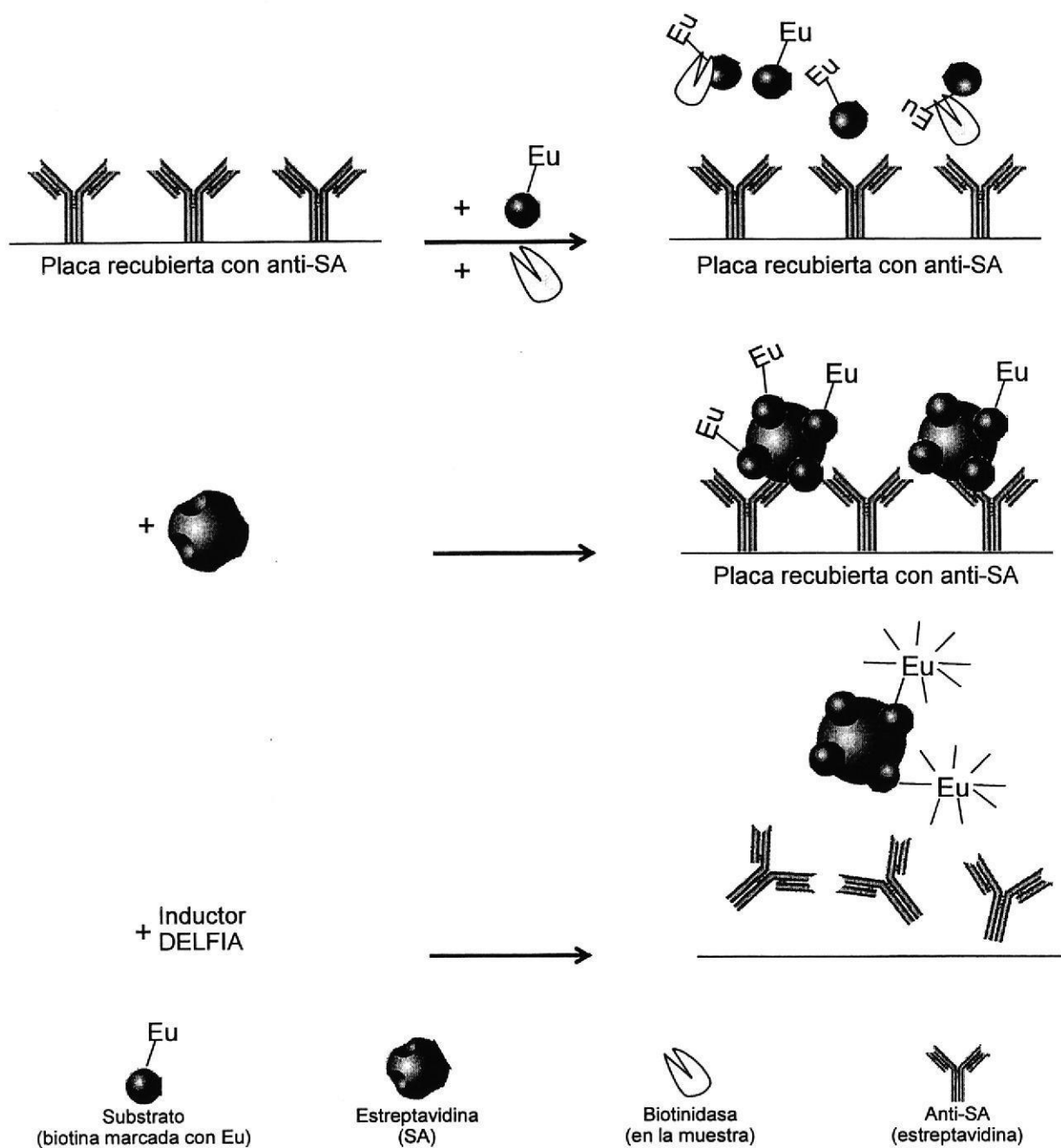
**PRINCIPIOS DEL ENSAYO**

El ensayo GSP Neonatal Biotinidase combina una reacción enzimática con un ensayo en fase sólida de inmunofluorescencia de tiempo resuelto. El ensayo Neonatal Biotinidase se basa en la capacidad de la enzima biotinidasa para escindir el enlace amida en biotina marcada con Eu. La reacción enzimática se detiene por la adición de estreptavidina que tiene una alta afinidad por la biotina (marcada con Eu o biotina libre). Los complejos estreptavidina-biotina son capturados por el anticuerpo monoclonal en fase sólida dirigido contra la estreptavidina. El inductor DELFIA® Inducer disocia las moléculas en la solución en la que se mide la fluorescencia del europio. La fluorescencia medida es inversamente proporcional a la actividad de la biotinidasa de la muestra.

GSP y DELFIA son marcas registradas de PerkinElmer, Inc.

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIBAL E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIBAL E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b



### CONTENIDO DEL KIT

Cada kit GSP Neonatal Biotinidase contiene reactivos para 1152 ensayos.

La fecha de caducidad del kit sin abrir viene indicada en una etiqueta exterior. Almacene el kit a +2-+8 °C excepto para los calibradores de biotinidasa y los controles de biotinidasa a -30 - -16 °C.

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ELIANA F. DE RAVEGLIA  
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIBAL E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b

**Reactivos**

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
Biotinidase Calibrators (Calibradores de biotinidasa) (valores aprox. en sangre)	7 cassettes de papel de filtro <sup>1</sup> con 1 juego de manchas de sangre seca	-30 – -16 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
A	10 U/dL	
B	25 U/dL	
C	50 U/dL	
D	100 U/dL	
E	175 U/dL	
F	325 U/dL	



Las actividades de la biotinidasa exactas se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.

Los calibradores se han preparado a partir de sangre total humana, con ProClin® 300 como conservante.

Biotinidase Controls (Controles de biotinidasa) (valores aprox. en sangre)	4 cassettes de papel de filtro <sup>2</sup> con 3 juegos de manchas de sangre seca	-30 – -16 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
Bajo	40 U/dL	
Alto	160 U/dL	

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

Los controles se han preparado a partir de sangre total humana, con ProClin® 300 como conservante.

Biotinidase Substrate Reagent (Reactivo de sustrato de biotinidasa)	3 viales, 2.8 mL	+2–+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
--	------------------	--

El sustrato listo para usar (biotina marcada con Eu) está en una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), que contiene albúmina sérica bovina, y < 0.1% de azida sódica como conservante.

<sup>1</sup> La información sobre el tipo de papel de filtro figura en el cassette. ProClin es una marca registrada de Rohm and Haas, Co.

<sup>2</sup> La información sobre el tipo de papel de filtro figura en el cassette.

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 378-b

ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

Biotinidase SA Reagent (Reactivo de SA de biotinidasa)	3 viales, 2.8 mL	+2–+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
---	------------------	--

La SA lista para usar (estreptavidina de *Streptomyces avidinii*) está en una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), que contiene albúmina sérica bovina, gammaglobulina bovina, Tween® 40, un colorante rojo inerte, y < 0.1% de azida sódica como conservante.

Assay Buffer (Tampón del ensayo)	3 frascos, 120 mL	+2–+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco.
-------------------------------------	-------------------	--

La solución salina lista para usar, tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), contiene albúmina sérica bovina, gammaglobulina bovina, Tween® 40, un colorante rojo inerte, y < 0.1% de azida sódica como conservante.

Anti-SA Microtitration Strips (Tiras para microtitulación anti-SA). 12 x 8 x 12 pocillos recubiertos con IgG anti-estreptavidina (ratón monoclonal).	12 placas	+2–+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
--	-----------	---

Barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras para la placa)	6 unidades	Nota: los códigos de barras son específicos del lote.
---	------------	---

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

#### MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT

Este kit GSP Neonatal Biotinidase se debe usar con el instrumento GSP. Se necesitan los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallac Oy o PerkinElmer, Inc. y sus distribuidores.

1. Instrumento GSP (n° de ref. 2021-0010)
2. GSP Wash Concentrate (Concentrado de lavado GSP) (n° de ref. 4080-0010)
3. DELFIA Inducer (Inductor DELFIA) (n° de ref. 3304-0010)
4. Puntas de pipeta (n° de ref. 1235-402 y n° de ref. 2021-4010)

Tween es una marca registrada de ICI.

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ALIANZA DE RAVEGLIA  
OPERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBALE BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

13907241-3 (es)

5. Taladro para cortar los discos de papel de filtro con un diámetro aproximado de 3.2 mm (1/8 de pulgada), p. ej. Wallac DBS Puncher (nº de ref. 1296-071) o Panthera-Puncher™ 9 (nº de ref. 2081-0010)



Además, se necesita lo siguiente:

- agua de calidad reactivo para laboratorio clínico (CLRW, CLSI) o agua desionizada equivalente
- tarjetas de muestras con papel de filtro que cumple las normativas locales vigentes

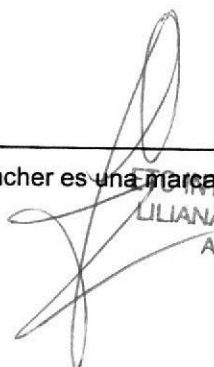
## TOMA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

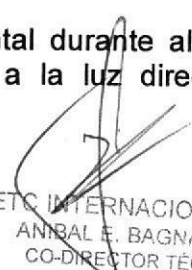
Las muestras de sangre deben tomarse mediante una punción en el talón y colocarse directamente en el papel de filtro.

Los programas de cribado neonatal difieren entre sí en el tipo de muestra requerida. En Estados Unidos, la recomendación es una mancha de sangre, de aproximadamente 12.7 mm (½ de pulgada) de diámetro, obtenida mediante una punción en el talón y recogida en papel de filtro. La punción de sangre neonatal en el talón se obtiene habitualmente de 2 a 6 días después del nacimiento, pero puede que en algunos programas de cribado los tiempos y el número de muestras sean distintos. Consulte las normativas de carácter local para conocer los tiempos y las tomas de muestras de cribado adecuados. El dispositivo de toma de muestras debe cumplir las normativas nacionales. Los métodos basados en muestras de sangre seca requieren de una obtención, manipulación y transporte adecuados. El documento LA4-A5 [3] del CLSI describe la técnica de toma de muestra, cuyos principales puntos se exponen a continuación:

- Limpiar la piel con una gasa mojada en alcohol y dejar secar al aire.
- Realice una punción en el talón del recién nacido con una lanceta estéril o con un dispositivo de incisión hasta una profundidad de aproximadamente 1.0–2.0 mm. En los niños pequeños una punción realizada a mayor profundidad puede causar daños óseos.
- Limpiar la primera gota de sangre. Colocar suavemente el papel de filtro sobre una gota grande de sangre y, en un solo paso, dejar que se absorba una cantidad de sangre suficiente como para llenar completamente el círculo preimpreso en el papel de filtro. Examinar ambos lados del papel de filtro para comprobar que la sangre ha penetrado y ha impregnado el papel. Si se aprieta excesivamente el sitio de punción, podría causar hemólisis de la muestra o la mezcla de líquidos tisulares con la muestra. No colocar varias gotas sucesivas en el círculo (esto ocasiona la formación de capas).
- Dejar secar la muestra de sangre al aire en posición horizontal durante al menos 3 horas a temperatura ambiente (+18–+25 °C), sin exponer a la luz directa. No caliente ni apile las muestras durante el proceso de secado.

Panthera-Puncher es una marca comercial de PerkinElmer, Inc.

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO


  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b


- Comprobar que se ha rellenado la información necesaria en la tarjeta de toma de la muestra. La información preimpresa mínima necesaria sobre el dispositivo de toma de muestras incluye:
  - apellido (y nombre si está disponible), sexo, fecha de nacimiento (opcional: hora de nacimiento), peso al nacer y edad; (indicar si tiene menos de 24 h), y número de identificación del paciente
  - nombre y apellido de la madre
  - fecha de toma de la muestra (opcional: hora de toma de la muestra)
  - nombre y dirección del remitente (opcional: centro en el que ha nacido)
  - nombre y número de teléfono del médico (profesional de atención sanitaria)
  - nombre y dirección del programa de cribado de neonatos
  - cada tarjeta debe tener un número de serie único y una fecha de caducidad
- Antes de colocar las muestras en un contenedor para transporte, las manchas de sangre seca de las tarjetas de toma de muestras deben separarse mediante una barrera física o girarse 180° con respecto a las tarjetas que están inmediatamente encima o debajo. También se pueden proteger las muestras de sangre colocando un papel o cartón doblado que las cubra o bien papel cristal entre las mismas.
- Para el embalaje y transporte de la muestra siga las normativas locales de correo y transporte. Las muestras no deben colocarse en recipientes sellados herméticamente (por ejemplo, bolsas de plástico o aluminio). Si es necesario, deben incluirse bolsas desecantes en número suficiente. La humedad y el vapor son perjudiciales para la muestra de sangre seca.
- Envíe por correo u otro medio de transporte la muestra al laboratorio antes de que transcurran 24 horas desde que se tomó, a no ser que el laboratorio de cribado lo determine de otra forma.

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

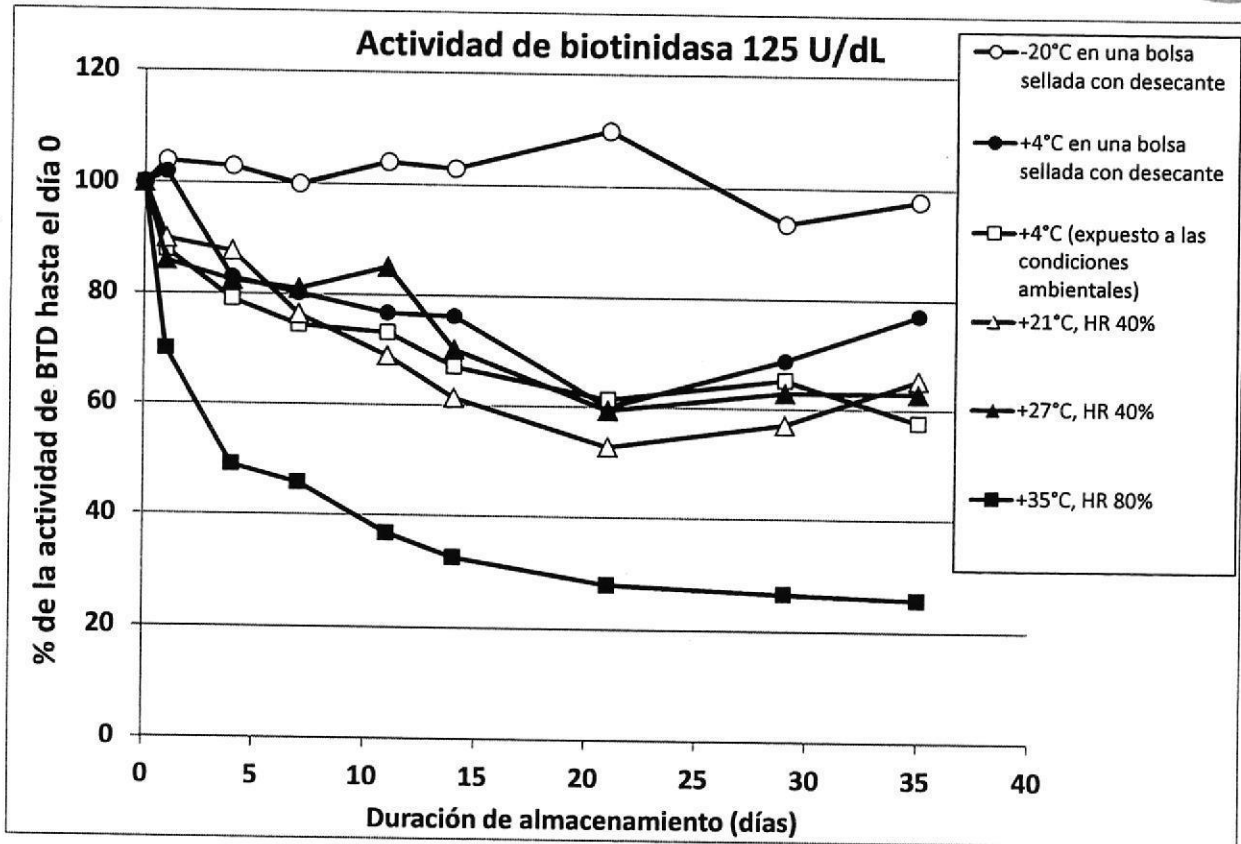
### Estabilidad de las muestras

Se debe prestar especial atención a las condiciones de almacenamiento y transporte de las muestras de sangre seca (manchas de sangre seca). Almacenar las muestras en ambientes con temperatura y humedad elevadas aumenta el riesgo de obtener falsos positivos para el cribado de biotinidasa. Puede observarse una disminución de la actividad de biotinidasa del 20% después de 3 días a temperatura ambiente con baja humedad (<30%). La humedad elevada aumentó la degradación de la muestra puesto que puede perderse aproximadamente el 50% de actividad después de 3 días a temperatura ambiente con alta humedad. Cuando se almacena a alta temperatura (+37 °C) y alta humedad (HR por encima de >50%) más del 50% de la actividad puede perderse durante los primeros cuatro días y pasados siete días puede perderse aproximadamente el 80% de la actividad [5],[6].

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
SIMBAL E. BAGNAFELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

La influencia de la duración, la humedad y la temperatura de almacenamiento en la actividad de la biotinidasa se ha estudiado<sup>3</sup> mediante varias muestras de sangre total seca. Los resultados de una muestra que representa el nivel de actividad normal de la biotinidasa aparecen en el siguiente gráfico.



## CUIDADOS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

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

Tratar todas las muestras como potencialmente infecciosas.

Los calibradores y controles se prepararon con Proclin® 300 como conservante, que puede producir una reacción alérgica en la piel.

<sup>3</sup> Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia

ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGUA  
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIQUÍMICO  
M.P. 376-b



Los reactivos contienen azida sódica ( $\text{NaN}_3$ ) como conservante. La azida sódica puede reaccionar con el plomo o el cobre de las tuberías, formando azidas metálicas muy explosivas. Al limpiar los reactivos, dejar correr gran cantidad de agua para evitar la formación de azidas.

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

## PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Consulte el manual del usuario de GSP y el manual del usuario de GSP Workstation para obtener más información. Antes de cargar los reactivos, lea los códigos de barras del certificado de control de calidad para introducir la información específica del lote en el software de GSP Workstation. Los calibradores, los controles y las muestras se pueden dejar a temperatura ambiente (+19 a +25 °C) antes de su uso, pero todos los reactivos líquidos deben cargarse refrigerados (+2 a +8 °C) en el instrumento.

### Estabilidad de los componentes

#### Reactivos líquidos

Una vez abiertos, los reactivos deben almacenarse en el carrusel de reactivos hasta que se usen o hasta que caduquen. El tampón del ensayo, el reactivo de sustrato de biotinidasa y el reactivo de SA de biotinidasa pueden conservarse durante un máximo 14 días en el instrumento.

#### Tiras

Una vez abiertas, las tiras son estables durante 2 semanas, cuando se almacenan con desecante a una temperatura entre +2 y +8 °C en su envase original dentro de una bolsa de plástico sellada.

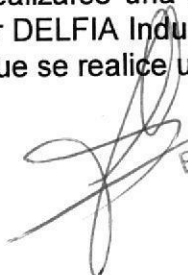
#### Calibradores y controles

Una vez abiertos, los calibradores y los controles son estables durante 1 semana, cuando se almacenan con desecante a una temperatura entre +2 y +8 °C en su envase original dentro de una bolsa de plástico sellada.

Se ha demostrado que las placas que contienen calibradores y controles perforados en los pocillos se mantienen estables en el instrumento GSP hasta 15 horas.

### Calibración

Debe realizarse una curva de calibración por duplicado para cada lote del kit y lote de inductor DELFIA Inducer. Después, la curva de calibración será válida durante 24 horas o hasta que se realice una nueva curva de calibración.

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

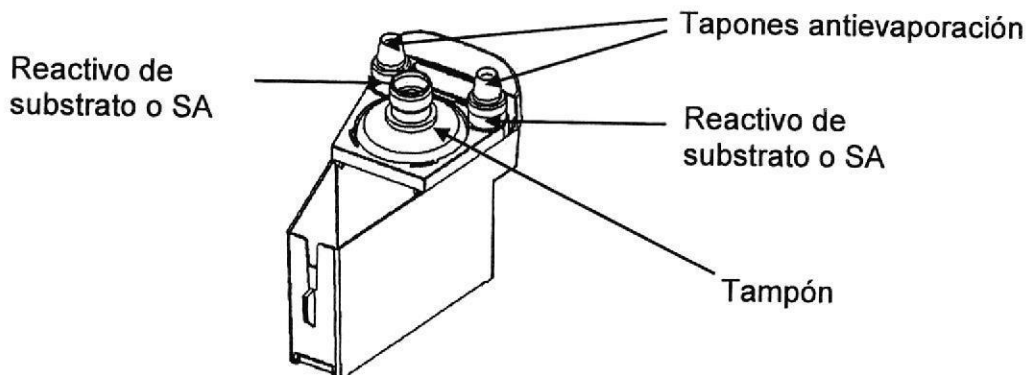
  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

**Procedimiento del ensayo**

**NOTA:** Las muestras de sangre seca deben perforarse en las placas de microtitulación anti-SA antes de la carga.



1. Retire los tapones de las botellas o viales de reactivos y coloque los reactivos en los cassettes de reactivos tal como muestra la figura siguiente. Asegúrese de que los códigos de barras son visibles a través de las ranuras de los cassettes de reactivos. Coloque los tapones antievolaporación negros en los viales de reactivo de substrato y SA.



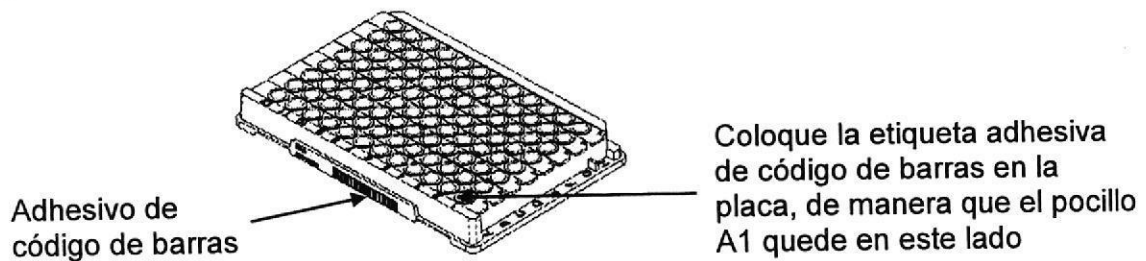
2. Coloque los cassettes de reactivos en el carrusel de reactivos.
3. Perfore los calibradores, los controles y las muestras en los pocillos. Para reducir al mínimo la variación de los calibradores y los controles, es recomendable evitar los bordes exteriores de las manchas de sangre seca; es decir, perforar un máximo de 4 discos de cada mancha de sangre seca en los cassettes de calibradores y controles.
4. Lea el código de barras de la placa e introduzca la información acerca de las muestras y los controles en el software GSP Workstation.
5. Compruebe que todos los pocillos tengan un disco de papel de filtro. Cargue las placas en la cámara de modo que todos los códigos de barras de las mismas estén orientados en la misma dirección.
6. Coloque la cámara en el cargador de entrada de modo que los códigos de barras de las placas estén orientados hacia fuera.
7. Espere hasta que se complete la carga y se organicen todas las placas. Si fuera necesario, cargue más reactivos o consumibles tal y como indique la pantalla. Después, el ensayo comienza automáticamente.
8. Retire las placas del cargador de salida al final del ensayo.

  
 ETC INTERNACIONAL S.A.  
 LILIANA F. DE RAVEGLIA  
 APODERADO

  
 ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIBAL E. SAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b

### Procedimiento para ensayos con placas incompletas

Si no se utiliza una placa completa, retire la cantidad de tiras necesarias, colóquelas sobre un bastidor y coloque el adhesivo del código de barras adjunto tal como se muestra en la siguiente figura. Si el número de tiras es impar, añada una tira adicional. Debería ser una tira dummy. Nota: Abra la lámina únicamente desde tres lados, dóblela y guárdela dejando la información específica de la placa en el embalaje. Guardar las tiras restantes con desecante en su envase original dentro de una bolsa de plástico sellada.



### NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para usar este kit, es necesario leer detenidamente este folleto, el manual del usuario de GSP y saber utilizar el software GSP Workstation. Los reactivos suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad. No mezcle reactivos ni códigos de barras de kits que tengan diferentes números de lote. No usar los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.
2. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
3. Manipule todos los frascos y viales con cuidado para evitar la formación de espuma. La presencia de espuma dará lugar a una detección falsa del nivel de líquido.
4. Manipule las placas con precaución para que los discos no se salgan de los pocillos. Intente no posar la placa con fuerza y tenga cuidado de que no choquen las placas al cargarlas en la bandeja de entrada.
5. Asegúrese de que existen las medidas antiestáticas y los controles de humedad adecuados durante el taladro de muestras de sangre seca para reducir la electricidad estática que puede contribuir a que los discos de muestras perforados no caigan en el pocillo previsto de la placa de microtitulación provocando la pérdida o, en raras ocasiones, duplicando discos de muestras en el pocillo. Los discos de muestra que faltan se detectan mediante Control de elución. Los discos de muestras perforados duplicados en un pocillo pueden causar un resultado de cribado falso negativo cuando una muestra con actividad de biotinidasa normal oculta una muestra con deficiencia de biotinidasa. Ver también la sección "Control de elución".

ETC INTERNACIONAL S.A.  
MILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ALESSANDRO BIGNARELLI  
COORDINADOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

## CÁLCULO DE RESULTADOS

El sistema GSP incorpora programas para la reducción de datos, y los resultados (curvas de calibración, actividades de las muestras, etc.) se guardan en el software Workstation.



### Control de elución

El software de GSP contiene una función denominada 'Control de elución'. La finalidad del 'Control de elución' es detectar si faltan discos de muestras en los pocillos antes de medir la actividad de biotinidasa. Se realiza una medición adicional y, si se sospecha que falta un disco de muestra, se envía un mensaje de notificación. En este caso, es necesario volver a analizar la placa completa. Es importante volver a analizar la placa completa, porque si el disco de sangre que falta fue a parar accidentalmente a otro pocillo, podría ocultar una muestra con una actividad de biotinidasa baja y, por lo tanto, produciría un resultado de cribado negativo falso.

### Control de calidad

Se recomienda el uso de muestras de control para cerciorarse de la validez de los resultados día a día. El kit incluye controles a dos niveles distintos. Estos controles deben realizarse preferiblemente por duplicado en cada ensayo; si el ensayo incluye más de una placa, deben realizarse controles en cada placa. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo y valor medio aceptables. La media establecida debe estar en  $\pm 2$  desviaciones estándar de los valores indicados en el certificado de control de calidad. Se recomienda que los laboratorios establezcan sus propios controles a diferentes niveles, además de los controles incluidos en el kit. Sólo se deben notificar los resultados de las muestras si los resultados de los controles del ensayo cumplen los criterios de aceptación establecidos por el laboratorio [7],[8]. Asegúrese de que se cumplan los requisitos locales y nacionales aplicables.

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

## LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

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

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

La bilirrubina conjugada (2.5 mg/dL y superior) y los triglicéridos (250 mg/dL y superior) añadidos a la sangre total interfieren con esta prueba, ya que disminuyen la actividad de biotinidasa medida. Los niveles elevados de bilirrubina conjugada y triglicéridos pueden provocar un resultado de cribado falso positivo de una muestra con una actividad de biotinidasa medida cercana al valor de corte.

ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

El glutatión (22.5 mg/dL y superior) añadido a la sangre total interfiere con esta prueba al aumentar la actividad de la biotinidasa medida. Los niveles elevados de glutatión pueden causar un resultado de cribado falso negativo en una muestra con una actividad de biotinidasa medida cercana al valor de corte.

Las condiciones y los factores que pueden provocar resultados analíticos anormales en el ensayo son:

- muestra que no esté impregnada de sangre uniformemente
- muestra expuesta al calor y a la humedad
- disco de muestra perforado demasiado cerca del borde de la mancha de sangre
- muestras obtenidas o secadas incorrectamente
- manchas de sangre que no se eluyen debido al deterioro de la muestra, causado por la exposición al calor y a la humedad
- contaminación de la tarjeta de toma de la muestra
- determinados lotes de papel de filtro pueden provocar una actividad de biotinidasa falsamente reducida [4]
- las variaciones estacionales en la medida de la actividad de biotinidasa pueden causar cambios en la media de la población [6]

Consultar también la sección "NOTAS DE PROCEDIMIENTO".

#### VALORES ESPERADOS<sup>4</sup> E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La determinación de resultados aparentemente positivos de deficiencia de biotinidasa se basa en un valor de corte que permite distinguir entre valores aparentemente positivos y aparentemente negativos. Cada laboratorio debe establecer sus propios valores de corte.

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

La determinación de resultados aparentemente positivos de la deficiencia de biotinidasa se puede basar en un percentil o en el 30% del valor medio normal de la población que está determinado por el programa de cribado del laboratorio. Tenga en cuenta que si usa un valor de percentil bajo, muy pocas muestras se hallarán por debajo del límite calculado (por ejemplo, el percentil del 1% de 500 muestras supone solo 5 mediciones). Si la población de muestra para determinar el valor de corte es pequeña, la variación normal de estas pocas mediciones afectará significativamente al nivel de corte y puede ser considerablemente inferior o superior de lo que debiera ser. Los valores serán más fiables conforme se vayan incluyendo más muestras a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado. Debe usarse un valor de corte inicial  $> 1.5\%$  hasta que se establezca de forma exacta en el laboratorio la distribución de la población de recién nacidos normales.

<sup>4</sup> Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

ETC INTERNACIONAL S.A.  
MANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

ETC INTERNACIONAL S.A.  
MANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

Factores que afectan a la distribución de la población [4],[5],[6]:

- frecuencia de la heterocigosis en la población
- factores ambientales, como la variación estacional, las condiciones de transporte y almacenamiento de muestras (calor y humedad)
- tiempo entre la toma de muestras y la medición
- papel de filtro usado para la toma de muestras

Si existe algún motivo para creer que las muestras usadas para determinar la distribución en la población normal están expuestas a un largo tiempo de transporte y/o calor y humedad que reducen la actividad de la biotinidasa y/o la frecuencia de heterocigosis es alta en la población, la mediana de la población normal se aproximará a la población deficiente. Si este es el caso, debe considerarse un valor de corte más conservador.

**NOTA:** No use un valor de corte basado en los datos recopilados en otro lugar o mediante otro productos de biotinidasa que no sea el kit 3307-0010 GSP Neonatal Biotinidase.

El kit 3307-0010 GSP Neonatal Biotinidase se analizó en un laboratorio de cribado de rutina midiendo la actividad de biotinidasa en 2215 recién nacidos. Las muestras eran muestras de cribado de rutina. Los percentiles calculados a partir de ellos se muestran en la tabla 1 que viene a continuación.

Los valores mencionados en esta sección sólo se aplican a este estudio.

Tabla 1. Estadísticas descriptivas del estudio

	n	Intervalo*	Media	Mediana	Percentiles inferiores		
					0.5%	1.0%	1.5%
<b>Actividad (U/dL)</b>	2215	35.9-415	237	239	85.7	101	107

\* Algunos resultados se encuentran fuera del intervalo de medición y no se pueden considerar como exactos (ver la sección "Notificación de resultados").

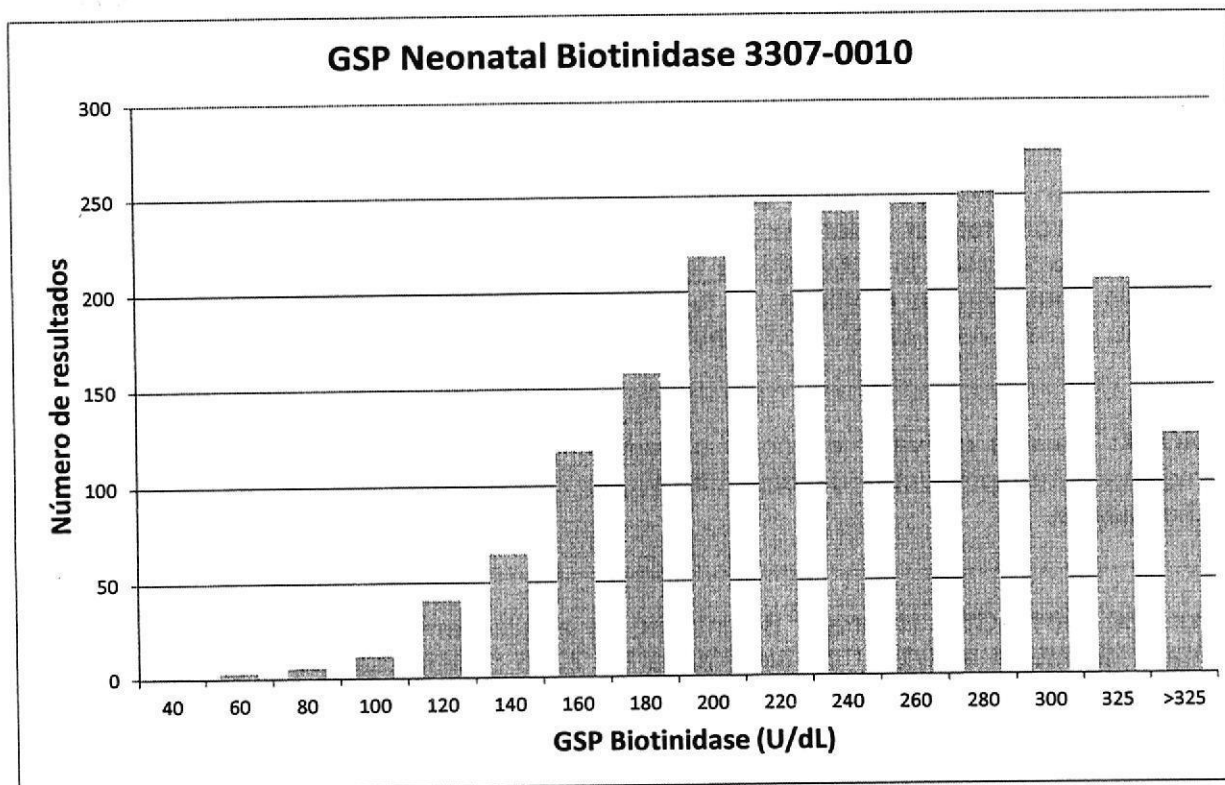


ETC INTERNACIONAL S.A.  
 LILIANA F. DE RAVEGLIA  
 APODERADO



ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIBAL E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b

La distribución de frecuencias se muestra en el siguiente gráfico.



Las muestras de cribado que dieron valores iguales o inferiores al corte deben considerarse aparentemente positivas de deficiencia de biotinidasa, deben analizarse otra vez y/o confirmarse mediante un procedimiento de prueba de diagnóstico.

#### Notificación de resultados

Se ha demostrado que el intervalo de medición es de 14.8 a 325 U/dL. Las muestras con valores inferiores a 14.8 U/dL se califican como "<14.8 U/dL". Estos resultados no deben considerarse exactos, pero la muestra puede considerarse como de cribado positivo de deficiencia de biotinidasa.

Las muestras con valores superiores a 325 U/dL se califican como ">325 U/dL". Estos resultados no deben considerarse exactos, pero la muestra puede considerarse como de cribado negativo de deficiencia de biotinidasa.

  
 ETC INTERNACIONAL S.A.  
 LILIANA F. DE RAVEGLIA  
 APODERADO

  
 ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANDREA E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b

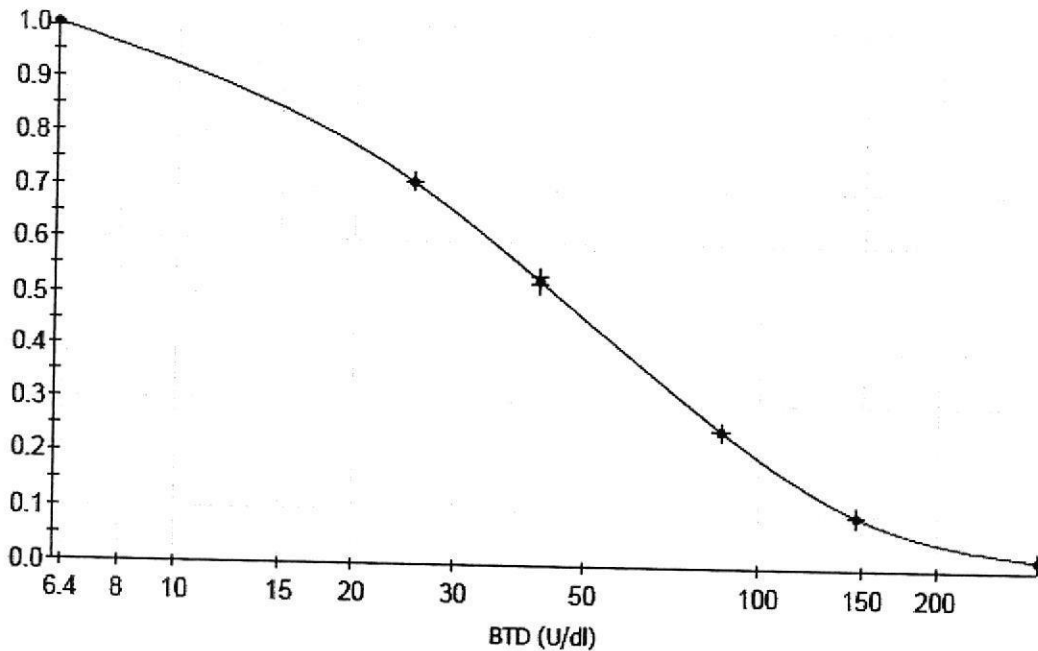
13907241-3 (es)

## CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO<sup>5</sup>

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



A continuación se muestra una curva de calibración típica obtenida con el kit 3307-0010 GSP Neonatal Biotinidase.



### Precisión

La precisión se determinó de acuerdo con la norma EP5-A2 del NCCLS [9].

La variación del ensayo de GSP Neonatal Biotinidase se determinó utilizando manchas de sangre seca, 3 lotes de kits y 3 instrumentos GSP. El estudio se realizó con 27 ensayos durante 20 días; cada ensayo estaba compuesto por 2 placas con 4 replicados por muestra. El número total de mediciones fue de 216 por muestra. Se utilizó el análisis de la varianza para calcular los siguientes resultados:

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
AMAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

<sup>5</sup> Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.



Tabla 2. Datos de precisión de GSP Neonatal Biotinidase al emplear una curva de calibración completa en cada placa

Muestra	Actividad media de biotinidasa (U/dL)	n	Variación dentro del ensayo		Variación dentro del lote		Variación total	
			DE	CV%	DE	CV%	DE	CV%
1	15.4	216	1.3	8.3	1.6	10.4	1.6	10.4
2	28.0	216	2.4	8.6	2.8	9.9	2.8	10.1
3	47.9	216	2.7	5.5	4.2	8.8	4.7	9.7
4	136.4	216	9.6	7.0	16.2	11.9	17.3	12.7
5	216.9	216	14.2	6.6	24.6	11.3	26.8	12.3
6	303.6	216	11.9	3.9	18.8	6.2	22.7	7.5

Tabla 3. Datos de precisión de GSP Neonatal Biotinidase al emplear una curva de calibración válida para 24 horas

Muestra	Actividad media de biotinidasa (U/dL)	n	Variación dentro del ensayo		Variación dentro del lote		Variación total	
			DE	CV%	DE	CV%	DE	CV%
1	15.3	216	1.4	9.1	1.7	10.9	1.7	10.9
2	28.0	216	2.5	9.0	2.7	9.8	2.8	9.9
3	48.2	216	3.2	6.5	4.2	8.6	4.6	9.5
4	138.3	216	12.2	8.8	16.5	11.9	16.9	12.2
5	218.7	216	18.7	8.5	24.8	11.3	25.7	11.8
6	301.2	216	12.3	4.1	18.6	6.2	24.6	8.2

### Límite inferior de detección

Los límites de blanco, detección y cuantificación se determinaron de acuerdo con la norma EP17-A del NCCLS [10].

El límite de blanco (LoB) del kit GSP Neonatal Biotinidase es de 9.5 U/dL, definido como el percentil 95 de una distribución de muestras del blanco (n = 150). El límite de detección (LoD) es de 14.8 U/dL basado en 360 determinaciones de cinco muestras de nivel bajo. El límite de cuantificación (LoQ) es de 14.8 U/dL, definido como la actividad más baja con un CV total igual o inferior al 20%.

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
ARNALDO E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIQUÍMICO  
M.P. 376-b

13907241-3 (es)

## Linealidad

La linealidad se determinó de acuerdo con la norma EP6-A del NCCLS [11].

Para GSP Neonatal Biotinidase, el método ha demostrado ser lineal de 7.5 U/dL a 353.6 U/dL.

## Interferencia

El kit GSP Neonatal Biotinidase se evaluó con el fin de determinar posibles interferencias conforme a la norma CLSI EP7-A2 [12].

La bilirrubina conjugada (2.5 mg/dL y superior) y los triglicéridos (250 mg/dL y superior) añadidos a la sangre total interfieren con esta prueba, ya que disminuyen la actividad de biotinidasa medida. Los niveles elevados de bilirrubina conjugada y triglicéridos pueden provocar un resultado de cribado falso positivo de una muestra con una actividad de biotinidasa medida cercana al valor de corte.

El glutatión (22.5 mg/dL y superior) añadido a la sangre total interfiere con esta prueba al aumentar la actividad de la biotinidasa medida. Los niveles elevados de glutatión pueden causar un resultado de cribado falso negativo en una muestra con una actividad de biotinidasa medida cercana al valor de corte.



  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

  
ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

Se descubrió que las siguientes sustancias no interfieren a la concentración indicada:

Sustancia analizada	Concentración añadida de la sustancia analizada
Hormona adrenocorticotrópica	15 ng/dL
Ampicilina	2.8 mg/dL
Ácido ascórbico	3 mg/dL
Bilirrubina, no conjugada	20 mg/dL
Biotina	500 ng/dL
EDTA	1 g/dL
Gammaglobulina	6 g/dL
Sulfato de gentamicina	0.5 mg/dL
Hemoglobina	1.6 g/dL
Heparina	37.5 mg/dL
HSA	6 g/dL
Sulfato de kanamicina	3 mg/dL
Penicilina G	25 mg/dL
Fenitoína	2.5 mg/dL
Fenobarbital	5.5 mg/dL
Sulfametoxazol	20 mg/dL
Sulfisoxazol	15 mg/dL
Trimetoprima	2 mg/dL
Ácido valproico	25 mg/dL
Vitamina K1	0.2 mg/dL

### Comparación de los métodos<sup>6</sup>

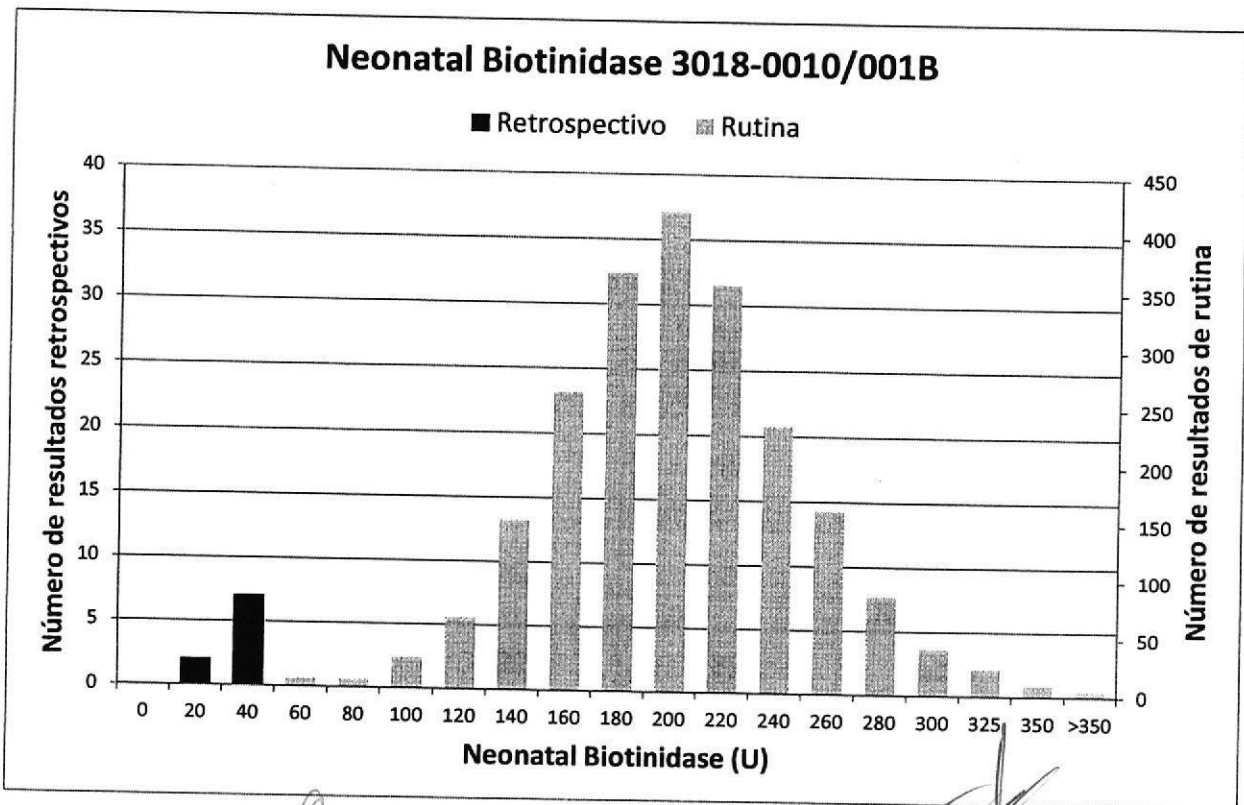
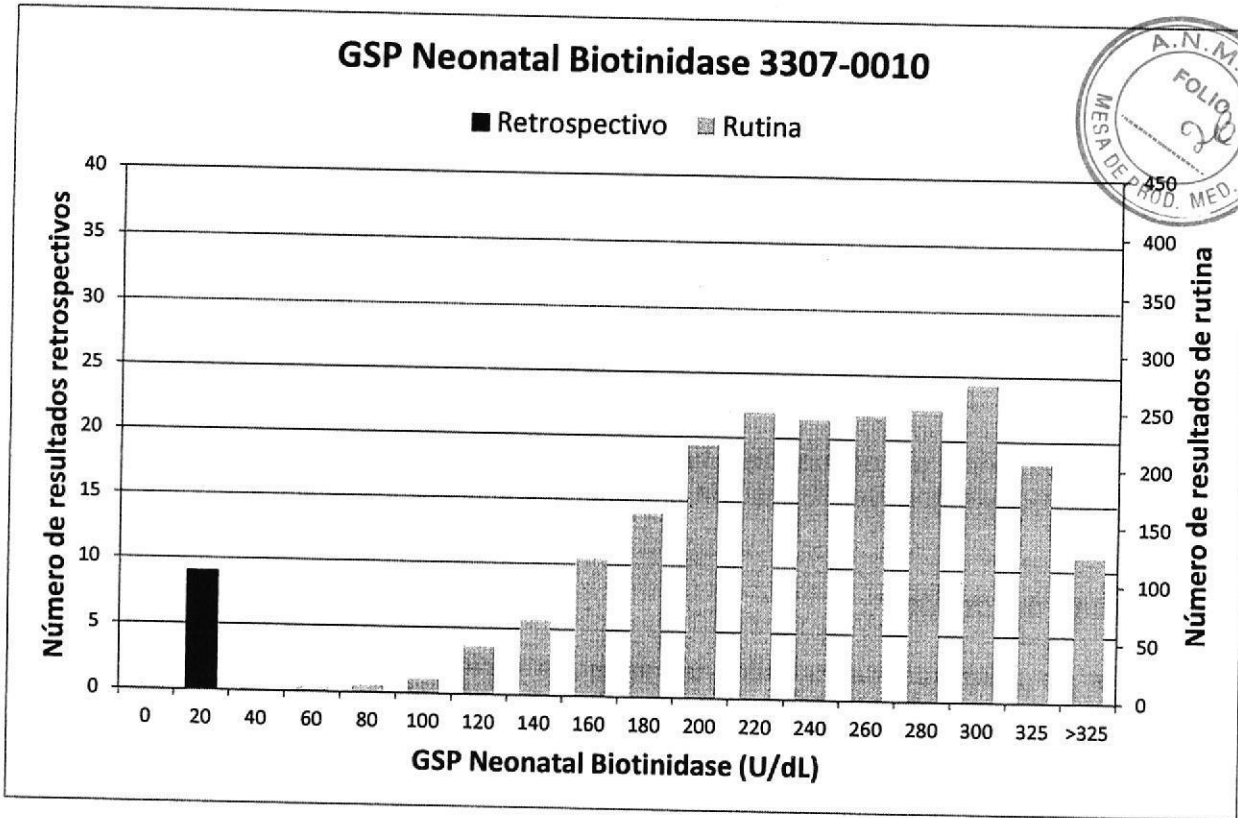
El kit 3307-0010 GSP Neonatal Biotinidase se comparó con el kit 3018-0010/3018-001B Neonatal Biotinidase en un laboratorio de cribado de rutina midiendo la actividad de la biotinidasa en 2231 muestras. Incluyen muestras de cribado rutinarias de recién nacidos (n = 2215), muestras retrospectivas diagnosticadas como positivas para deficiencia de biotinidasa (n = 9) y muestras de pruebas con control externo CDC de actividad de biotinidasa baja (n = 7).

Las distribuciones de frecuencia de las muestras de cribado rutinarias y retrospectivas medidas con el kit 3307-0010 GSP Neonatal Biotinidase y el kit 3018-0010/3018-001B Neonatal Biotinidase se muestran en los siguientes gráficos.

ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBALE SACNARELLI  
COORDINADOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

<sup>6</sup> Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.



  
**ETC INTERNACIONAL S.A.**  
**LILIANA F. DE RAVEGLIA**  
**APODERADO**

  
**ETC INTERNACIONAL S.A.**  
**ANIBAL E. BAGNARELLI**  
**CO-DIRECTOR TÉCNICO**  
**BIOQUÍMICO**  
**M.P. 376-b**

**Tabla 4. Estadísticas descriptivas del estudio de muestras de cribado rutinarias de recién nacidos**

Método	n	Intervalo*	Media	Mediana	Percentiles inferiores		
					0.5%	1.0%	1.5%
GSP 3307-0010 (U/dL)	2215	35.9-415	237	239	85.7	101	107
3018-0010/001B (U)	2215	33.0-405	193	191	69.0	85.7	95.0

\* Algunos resultados se encuentran fuera del intervalo de medición y no se pueden considerar como exactos (ver la sección "Notificación de resultados").

### Rendimiento del cribado

Con datos de muestras de cribado rutinarias de recién nacidos, se determinaron los valores de corte de GSP Neonatal Biotinidase 3307-0010 y Neonatal Biotinidase 3018-0010/3018-001B calculando la actividad de biotinidasa correspondiente a los percentiles 0.5, 1.0 y 1.5.

Los resultados del cribado, que incluyen las muestras retrospectivas diagnosticadas como positivas para deficiencia de biotinidasa y las muestras de pruebas con control externo CDC de actividad de biotinidasa baja, se muestran en las siguientes tablas.

Tenga en cuenta que los valores de corte empleados en esta sección se aplican únicamente a este estudio.

**Tabla 5. Rendimiento del cribado con el percentil 0.5**

		3018-0010/3018-001B		
		Cribado positivo $\leq 69.0$ U	Cribado negativo $> 69.0$ U	Total
GSP 3307-0010	Cribado positivo $\leq 85.7$ U/dL	25*	3	28
	Cribado negativo $> 85.7$ U/dL	3	2200	2203
	Total	28	2203	2231

\* Incluye las 9 muestras retrospectivas de cribado de actividad de biotinidasa baja y 7 muestras de pruebas con control externo CDC de actividad de biotinidasa baja.

Porcentaje de concordancia general = 99.7 % (IC 99.4 % - 99.9 %)

Porcentaje de concordancia para los positivos = 89.3 % (IC 71.8 % - 97.7 %)

Porcentaje de concordancia para los negativos = 99.9 % (IC 99.6 % - 100 %)

ETC  
S.A.  
RELLI  
TECNICO  
MICO  
M.P. 376-b

Tabla 6. Rendimiento del cribado con el percentil 1.0



		3018-0010/3018-001B		
		Cribado positivo $\leq 85.7$ U	Cribado negativo $> 85.7$ U	Total
GSP 3307-0010	Cribado positivo $\leq 101$ U/dL	32	7	39
	Cribado negativo $> 101$ U/dL	7	2185	2192
	Total	39	2192	2231

\* Incluye las 9 muestras retrospectivas de cribado de actividad de biotinidasa baja y 7 muestras de pruebas con control externo CDC de actividad de biotinidasa baja.

Porcentaje de concordancia general = 99.4 % (IC 98.9 % - 99.7 %)

Porcentaje de concordancia para los positivos = 82.1 % (IC 66.5 % - 92.5 %)

Porcentaje de concordancia para los negativos = 99.7 % IC 99.3 % - 99.9 %)

Tabla 7. Rendimiento del cribado con el percentil 1.5

		3018-0010/3018-001B		
		Cribado positivo $\leq 95.0$ U	Cribado negativo $> 95.0$ U	Total
GSP 3307-0010	Cribado positivo $\leq 107$ U/dL	40*	10	50
	Cribado negativo $> 107$ U/dL	11	2170	2181
	Total	51	2180	2231

\* Incluye las 9 muestras retrospectivas de cribado de actividad de biotinidasa baja y 7 muestras de pruebas con control externo CDC de actividad de biotinidasa baja.

Porcentaje de concordancia general = 99.1 % (CI 98.6 % - 99.4 %)

Porcentaje de concordancia para los positivos = 78.4 % (CI 64.7 % - 88.7 %)

Porcentaje de concordancia para los negativos = 99.5 % (CI 99.2 % - 99.8 %)

ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b

**GARANTÍA**

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

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



ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA R. LA RAVEGLIA  
APODERADO



ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA R. LA RAVEGLIA  
CO-DIRECTORA  
BIOLOGA  
M.P. 376-b

## REFERENCIAS



- [1] Wolf, B. (2012): Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet. Med.*, **14**, (6), 565–575.
- [2] Kaye, C.I. and the Committee on Genetics (2006): Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics*, **118**, e934–e963.
- [3] CLSI (2007): Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Fifth Edition; CLSI Document NBS01-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [4] Mei, J.V. et. al. from Newborn Screening Quality Assurance Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (2011): Evaluation of Filter Paper Contributions to Reduced Biotinidase Activity in Newborn Screening Specimens. Paper presented in Newborn Screening & Genetic Testing Symposium, San Diego, CA, November 7-10, 2011.
- [5] Adam, B.W., Hall, E.M., Sternberg, M., Lim, T.H., Flores, S.R., O'Brien, S., Simms, D., Li, L.X., De Jesus, V.R., Hannon, W.H. (2011): The stability of markers in dried-blood spots for recommended newborn screening disorders in the United States. *Clin. Biochem.* **44** (17-18), 1445-1450.
- [6] Freer, D.E (2005): Observation on Heat/Humidity Denaturation of Enzymes in Filter-Paper Blood Spots from Newborns. *Clin. Chem.* **51**, 1060-1062.
- [7] Westgard, J.O., Barry, P.L., Hunt, M.R., and Groth T. (1981): A multi-rule Shewhart chart for quality control. *Clin. Chem.* **27**, 493–501.
- [8] CLSI (2006): Statistical Quality Control for Quantitative Measurements Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline - Third Edition. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [9] CLSI (2004): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP05-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [10] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004): Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. NCCLS document EP17-A. NCCLS, Wayne, Pennsylvania 19087–1898, USA.
- [11] CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures; A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [12] CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

  
 ETC INTERNACIONAL S.A.  
 LILIANA F. DE RAVEGLIA  
 APODERADO

  
 ETC INTERNACIONAL S.A.  
 ANIBAL E. BAGNARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 BIOQUÍMICO  
 M.P. 376-b



**PATENTES**

El sistema está protegido por las siguientes solicitudes en trámite y patentes concedidas y sus homólogos:

US 8,221,719 B2  
FI 120538 B  
EP 2195310 A1  
CN 101796047 A  
IN 1450/DELNP/2010


US 2012/0045784 A1  
EP 2408930 A2  
CA 2752814 A1  
CN 102369292 A  
WO/2012/110693

US 7,211,440 B2  
US 7,381,567 B2  
EP 1483582 B1  
CA 2,477,385  
CN ZL03809344.8  
IN 226372  
JP 4339696 B2

Última revision febrero 2014



ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE NAVAGLIA  
APODERADO



ETC INTERNACIONAL S.A.  
GIBAL E. BAC...  
CO-DIRECTOR...  
BIOQUIMICO  
M.P. 376-B

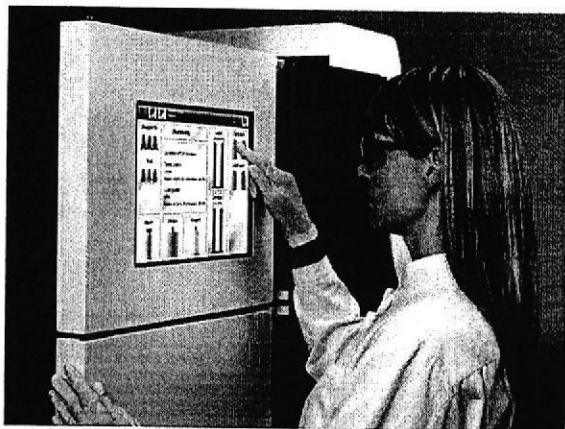
## Resumen del protocolo del ensayo GSP® Biotinidase



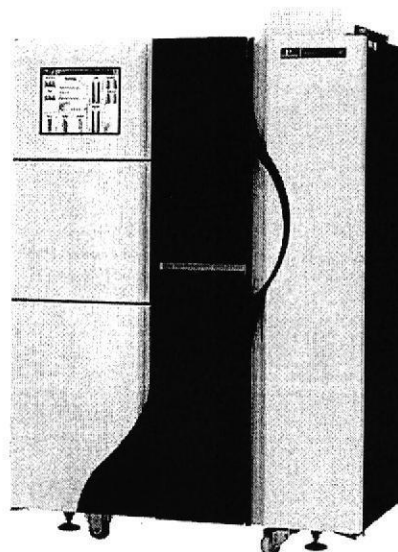
### USUARIO

- Retire los tapones de los viales de reactivos, coloque los reactivos en el cassette de reactivos y coloque los tapones antievaporación en los viales de reactivo de sustrato y SA.
- Coloque los cassettes de reactivos en el carrusel de reactivos.
- Perfore los calibradores, los controles y las muestras en los pocillos.
- Introduzca los códigos de barras de las placas y la información sobre las muestras y controles en el software GSP Workstation.
- Cargue las placas en el instrumento GSP.
- Espere a que se organicen todas las placas. Si fuera necesario, cargue más reactivos o consumibles.

— El ensayo comienza automáticamente —



### GSP



- Dispensación del tampón del ensayo (100 µL/pocillo)
- Dispensación del reactivo de sustrato (5 µL/pocillo)
- Agitado (120 s)
- Incubación (105 min a +37 °C)
- Dispensación del tampón del ensayo (100 µL/pocillo)
- Dispensación del reactivo de SA (5 µL/pocillo)
- Agitado e incubación (90 min)
- Medición (control de elución)
- Retirada de discos
- Lavar (x 4)
- Dispensación del inductor DELFIA Inducer (200 µL/pocillo)
- Agitado e incubación (15 min)
- Medición
- Retirada de líquidos

— Al final del ensayo —

- Retire las placas del cargador de salida

### NOTA:

- El cassette de puntas debe cargarse completamente y el cassette de puntas de residuos debe estar vacío cuando se inserte en el instrumento.

ETS INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA E. DE RAVEGLIA  
APODERADO

ETS INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. SAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-b



ETC INTERNACIONAL S.A.  
LILIANA F. DE RAVEGLIA  
APODERADO



ETC INTERNACIONAL S.A.  
ANIBAL E. BAGNARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BIOQUÍMICO  
M.P. 376-n



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3110-4025-17-7 ETC INTERNACIONAL S.A

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.27 14:36:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.01.27 14:36:22 -03:00



CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN  
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-4025-17-7

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por ETC INTERNACIONAL S.A, se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

**NOMBRE COMERCIAL: GSP® NEONATAL BIOTINIDASE KIT.**

Indicación de uso: ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LA ACTIVIDAD DE LA BIOTINIDASA HUMANA EN MUESTRAS DE SANGRE SECA EN PAPEL DE FILTRO UTILIZANDO EL INSTRUMENTO GSP®.

Forma de presentación: (3307-0010) Envases por 1152 determinaciones, conteniendo: Biotinidase Calibrators (7 cassettes de papel de filtro con 1 juego de manchas de sangre seca), Biotinidase Controls (4 cassettes de papel de filtro con 3 juegos de manchas de sangre seca), Biotinidase Substrate Reagent (3 viales x 2.8 ml), Biotinidase SA Reagent (3 viales x 2.8 ml), Assay Buffer (3 viales x 120 ml), Anti-SA Microtitration Strips (12 placas).

Período de vida útil y condición de conservación: DOCE (12) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

Nombre y dirección del fabricante: WALLAC OY. Mustionkatu 6, FI-20750 Turku.  
(FINLANDA).

CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA: Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO  
PROFESIONAL EXCLUSIVO

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO  
PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1215-67.

Expediente Nº 1-47-3110-4025-17-7.

Disposición Nº

10770

12 FEB. 2020

  
Lic. Valeria Garay  
Subadministradora Nacional  
ANMAT