



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N. M. A.T

DISPOSICIÓN N°

7 5 9 7

BUENOS AIRES, 14 JUL. 2016

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3742/15-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma TECNOLAB S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso “in vitro” denominados 1) xTAG® CYSTIC FIBROSIS (CFTR) 39 KIT v2 Y 2) xTAG® CYSTIC FIBROSIS 71 KIT v2/ DISEÑADOS PARA DETECTAR E IDENTIFICAR DE MANERA SIMULTÁNEA UN PANEL DE MUTACIONES Y VARIANTES EN EL GEN REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA (CFTR) DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN MUESTRAS DE SANGRE HUMANA Y MANCHAS DE SANGRE, UTILIZANDO EL INSTRUMENTO LUMINEX® 200 Y EL SOFTWARE xTAG® DATA ANALYSIS SOFTWARE CFTR .

Que a fojas 272 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 la Dirección 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.

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N. M. A.T

DISPOSICIÓN N°

7 5 9 7

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos de los productos de diagnóstico para uso in Vitro denominados 1) xTAG® CYSTIC FIBROSIS (CFTR) 39 KIT v2 Y 2) xTAG® CYSTIC FIBROSIS 71 KIT v2/ DISEÑADOS PARA DETECTAR E IDENTIFICAR DE MANERA SIMULTÁNEA UN PANEL DE MUTACIONES Y VARIANTES EN EL GEN REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA (CFTR) DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN MUESTRAS DE SANGRE HUMANA Y MANCHAS DE SANGRE, UTILIZANDO EL INSTRUMENTO LUMINEX® 200 Y EL SOFTWARE xTAG® DATA ANALYSIS SOFTWARE CFTR en envases por: 1) 96 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: A) CAJA 1: xTAG® CFTR PCR Primer Mix v2 (1 vial x 240 µl), xTAG® CFTR ASPE Primer Mix A v2 (1 vial x 192 µl), Platinum Tfi Exo (-) DNA Polymerase (2 ampollas x 115 µl), 5x Platinum Tfi REaction Buffer (4 viales x 1.3 ml), Tfi 50 mM MgCl₂ (2 viales x 1 ml), xTAG® Exonuclease I (2 ampollas x 48 µl), xTAG® Shrimp Alkaline Phosphatase (2 ampollas x 120 µl), xTAG® CFTR Bead Mix A v2 (1 vial x 2.16 ml) y xTAG® Reporter Buffer (1 vial x 12 ml); B) CAJA 2: xTAG® Streptavidin



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N. M. A.T

DISPOSICIÓN N° 7597

R-Phycoerythrin Conjugate (1 vial x 120 µl); 2) ENVASES POR 96 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: A) CAJA 1: xTAG® CFTR PCR Primer Mix v2 (1 vial x 240 µl), xTAG® CFTR ASPE Primer Mix A v2 (1 vial x 192 µl), xTAG® CFTR ASPE Primer Mix B v2 (1 vial x 192 µl), Platinum Tfi Exo (-) DNA Polymerase (3 ampollas x 115 µl), 5x Platinum Tfi REaction Buffer (4 viales x 1.3 ml), Tfi 50 mM MgCl₂ (3 viales x 1 ml), xTAG® Exonuclease I (2 ampollas x 48 µl), xTAG® Shrimp Alkaline Phosphatase (2 ampollas x 120 µl), xTAG® CFTR Bead Mix A v2 (1 vial x 2.16 ml), xTAG® CFTR Bead Mix B v2 (1 vial x 2.16 ml) y xTAG® Reporter Buffer (2 vial x 12 ml); B) CAJA 2: xTAG® Streptavidin R-Phycoerythrin Conjugate (2 vial x 120 µl) , con una vida útil de 1) y 2) DIECIOCHO (18) meses desde la fecha de elaboración conservado: Caja 1: entre -15 y -25 °C y Caja 2: entre 2 y 6 °C ; el que será elaborado por LUMINEX MOLECULAR DIAGNOSTICS, Inc. 439 University Avenue, Toronto, Ontario, M5G 1Y8. (CANADA) e importado terminado por la firma TECNOLAB S.A. y que la composición se detalla a fojas 49 a 50.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 98 a 107, 112 a 122, 127 a 156, 161 a 171, 176 a 205, 210 a 220, 225 a 246 y 248 a 271. Desglosándose las fojas 176 a 205, 210 a 220, 248 a 251 y 260 a 263 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N. M. A.T

DISPOSICIÓN N°

7 5 9 7

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

EXPEDIENTE N° 1-47-3110-3742/15-3

DISPOSICIÓN N°: 7 5 9 7

Fd


DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

7597



PROYECTO DE RÓTULO: xTAG® Cystic Fibrosis 39 Kit v2

RÓTULO EXTERNO

xTAG® Cystic Fibrosis 39 Kit v2 – CAJA 1 de 2
Uso Diagnóstico "In Vitro"

**xTAG® Cystic Fibrosis
(CFTR) 39 kit v2**

 96

REF 1027C0232

LOT XXXXXXXXXXXX

 XXXXXXXX

 **TDAS CFTR Version 2.01**
CD Ver. 250 - 2.01 - 01

Box 1 of 2

MD
CE

-15°C
-25°C

IMPORTADOR: TECNOLAB S.A. Estomba Nº 964 -
c1427cco. C.A.B.A. Teléfono: 54-11- 4-555-0010.

DIRECTOR TECNICO: Bioq. Marisol Masino

ORIGEN DE ELABORACION: Luminex Molecular
Diagnostics Inc, 439 University Avenue, Toronto Ontario,
M5G 1Y8, Canadá.

AUTORIZADO POR A.N.M.A.T.

CERTIFICADO N°:
DISPOSICIÓN N°:


Marisol Masino
Bioquímica - M.N. 9483
Dirección Técnica - TecnoLab S.A.



RÓTULO EXTERNO

7 5 9 7

xTAG® Cystic Fibrosis 39 Kit v2 – CAJA 2 de 2
Usó Diagnóstico "In Vitro"

xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

 96

REF I027C0232

LOT XXXXXXXXXXXX

 XXXXXXXX

 6°C

 2°C

 **TDAS CFTR Version 2.01**
CD Ver. 250 - 2.01 - 01

MD

Box 2 of 2

CE

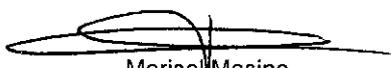
IMPORTADOR: TECNOLAB S.A. Estomba N° 964 - c1427cco. C.A.B.A. Teléfono: 54-11- 4-555-0010.

DIRECTOR TECNICO: Bioq. Marisol Masino

ORIGEN DE ELABORACION: Luminex Molecular Diagnostics Inc, 439 University Avenue, Toronto Ontario, M5G 1Y8, Canadá.

AUTORIZADO POR A.N.M.A.T.

CERTIFICADO N°:
DISPOSICIÓN N°:


Marisol Masino
Bioquímica - M.N. 9483
Dirección Técnica - TecnoLab S.A.

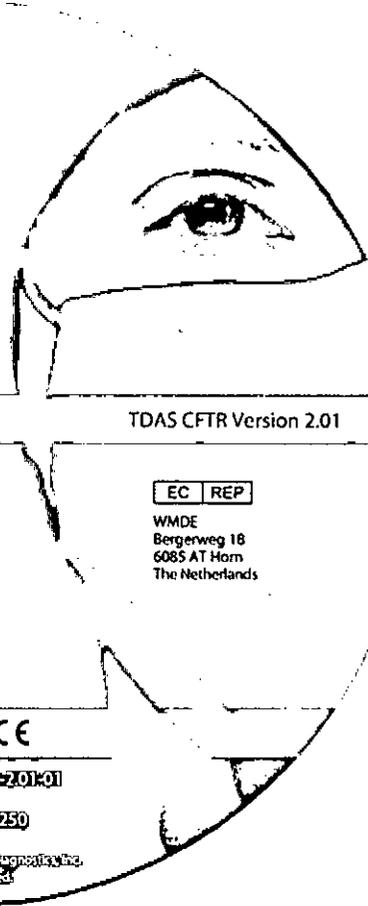
7597

RÓTULO EXTERNO

xTAG® Data Analysis Software CFTR (TDAS CFTR)
Uso Diagnóstico "In Vitro"



xTAG® Cystic Fibrosis 39 kit v2



TDAS CFTR Version 2.01

Luminex
MOLECULAR DIAGNOSTICS
439 University Avenue
Toronto, ON,
Canada, M5G 1Y8
luminexcorp.com

EC REP
WMDE
Bergerweg 18
6085 AT Horn
The Netherlands

IVD CE

LOT CD Version 250-201-01
REF Cat. No. 5027-0250

©2011 Luminex Molecular Diagnostics, Inc.
All rights reserved.

Marisol Masino
Bioquímica - M.N. 9483
Dirección Técnica - TecnoLab S.A.

PROYECTO DE RÓTULO: xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

7597

RÓTULO EXTERNO

xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 – CAJA 1 de 2
Usó Diagnóstico "In Vitro"

xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 71 kit v2

 96

REF I024C0185

LOT XXXXXXXXXXXX

 XXXXXXXX

 TDAS CFTR Version 2.01
CD Ver. 244 - 2.01 - 02

 **IVD**

Box 1 of 2

 **CE**

 -15°C
-25°C

IMPORTADOR: TECNOLAB S.A. Estomba Nº 964 -
c1427cco. C.A.B.A. Teléfono: 54-11- 4-555-0010.

DIRECTOR TECNICO: Bioq. Marisol Masino

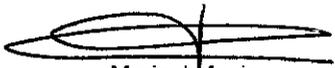
ORIGEN DE ELABORACION: Luminex Molecular
Diagnostics Inc, 439 University Avenue, Toronto Ontario,
M5G 1Y8, Canadá.

AUTORIZADO POR A.N.M.A.T.

CERTIFICADO N°:
DISPOSICIÓN N°:

(Handwritten mark)

(Handwritten signature)


Marisol Masino
Bioquímica M.N. 9483
Dirección Técnica -Tecnolab S.A.

7597

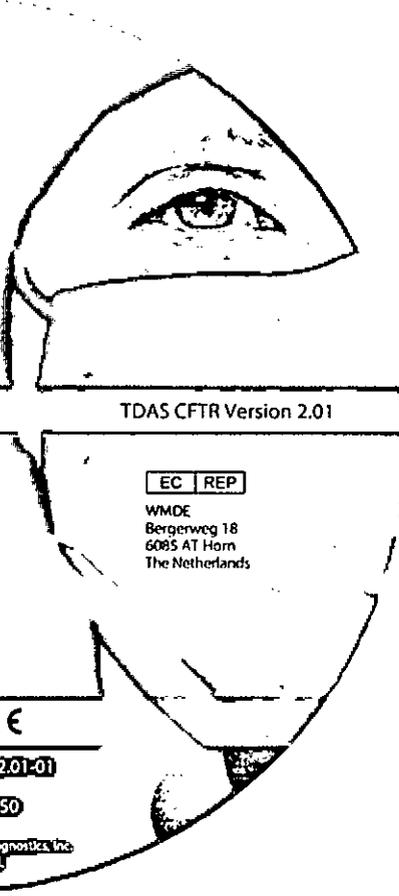


RÓTULO EXTERNO

Uso Diagnóstico "In Vitro"
xTAG® Data Analysis Software CFTR (TDAS CFTR)



xTAG® Cystic Fibrosis 71 kit v2



TDAS CFTR Version 2.01	
<p>Luminex MOLECULAR DIAGNOSTICS</p> <p>439 University Avenue Toronto, ON, Canada, M5G 1Y8 luminexcorp.com</p>	<p>EC REP</p> <p>WMDE Bergerweg 18 6085 AT Horn The Netherlands</p>
<p>IVD CE</p> <p>LOT CD Version 250-2.01-01</p> <p>REF Cat. No. S027-0250</p> <p><small>© 2017 Luminex Molecular Diagnostics, Inc. All rights reserved.</small></p>	


 Marisol Masino
 Bioquímica - M.N. 9483
 Dirección Técnica - TecnoLab S.A.

7597



RÓTULOS INTERNOS - xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

<p>xTAG® CFTR PCR Primer Mix v2 96 (240 µL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C</p>	<p>xTAG® CFTR ASPE Primer Mix A v2 96 (192 µL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C</p>
<p>xTAG® CFTR ASPE Primer Mix B v2 96 (192 µL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C</p>	<p>Platinum® Tfi Exo(-) DNA Polymerase (115 µL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C 100005759</p>
<p>Platinum® Tfi Reaction Buffer, 5X (1.3 mL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C 100005593</p>	<p>Tfi 50 mM MgCl₂ (1.0 mL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C 100005594</p>
<p>xTAG® Exonuclease I (48 µL) SDS XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C 77073</p>	<p>xTAG® Shrimp Alkaline Phosphatase (120 µL) SDS XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX LMD -15°C -25°C 77092</p>
<p>xTAG® Streptavidin, R-Phycoerythrin Conjugate (120 µL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX 6°C 2°C Protect from light LMD C39582</p>	<p>xTAG® CFTR Bead Mix A v2 SDS 96 (2.16 mL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX 8°C -25°C Protect from light LMD</p>
<p>xTAG® CFTR Bead Mix B v2 SDS 96 (2.16 mL) XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX 8°C -25°C Protect from light LMD</p>	<p>xTAG® Reporter Buffer (12.0 mL) 96 XXXXXXXXX 8°C -25°C XXXXXXXXXXXX LMD</p>

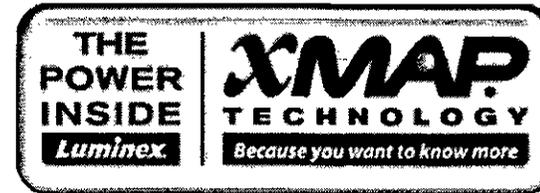
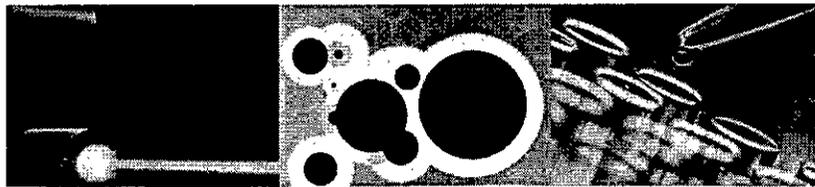
2

Marisol Masino
Bioquímica - M.N. 9483
Dirección Técnica - TecnoLab S.A.

Luminex

Software de análisis de datos xTAG[®] para fibrosis quística

(TDAS CFTR) Manual del usuario
versión 2.01



IVD CE Para uso diagnóstico in vitro

Se prohíbe la reproducción, almacenamiento o incorporación a un sistema de recuperación, o transmisión, en forma alguna ni por ningún medio (electrónico, mecánico, fotográfico, de sonido o de cualquier otro tipo) de cualquier parte de esta publicación sin el consentimiento por escrito de Luminex Molecular Diagnostics, Inc.

Luminex Molecular Diagnostics, Inc. se reserva el derecho a modificar sus productos y servicios en cualquier momento. Este manual está sujeto a cambios sin previo aviso. Aunque se han tomado todas las precauciones para asegurar la precisión, Luminex Molecular Diagnostics, Inc. no asume ningún tipo de obligación sobre cualquier daño ocasionado por la aplicación o el uso de esta información o por algún error u omisión.

En el prospecto del kit para fibrosis quística xTAG[®] v2 encontrará información acerca de las garantías y licencias.

Información de marcas registradas

Las siguientes marcas registradas pertenecen a Luminex: Luminex[®], xMAP[®], xTAG[®], xPONENT[®], Luminex[®] 100/200[™] y MAGPIX[®].

El resto de las marcas registradas, entre las que se incluyen Costar[®], Thermowell[®], EasyMag[™], Falcon[™], Galaxy[™], Cole-Parmer[®], Microseal[®], QIAGEN[®], Vista[®], Microsoft[®] Windows[®], Pentium[®] y Dell[®], son propiedad de sus respectivas compañías.

Copyright © 2011 por Luminex Molecular Diagnostics, Inc.

Todos los derechos reservados.

MLD-024-SUM-007 Rev B

Fecha de entrada en vigencia: marzo de 2012

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA M.N. 9483
DT-TECNOLAB S.A.

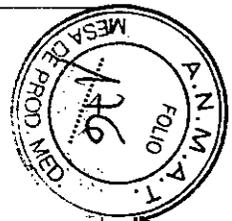


tecnolab s.a.
estomba 964 - c1427cov
capital federal - argentina
tel. 54 11 4555 0010
54 11 4859 5300
fax 54 11 4553 3331
info@tecnolab.com.ar
www.tecnolab.com.ar
ISO 9001:2008 certificada

Software de análisis de datos xTAG[®] para fibrosis quística

ii

Para uso diagnóstico in vitro



Índice de contenidos

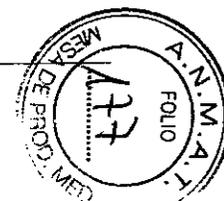
Capítulo 1 Resumen	1
Introducción	1
Vistas, impresión y exportación	1
Descripción de las identificaciones de datos	1
Capítulo 2 Cómo utilizar TDAS	3
Inicio del software	3
Cómo abrir archivos de datos	3
Máscaras de datos	4
Marcado de las muestras como controles negativos	5
Selección de máscaras	5
Creación de un archivo de control de máscaras para uso en la línea de comandos	6
Presentación de resultados resumidos	9
Barra de menús	10
Barra de herramientas	10
Barra de información del archivo	10
Cuadrícula de datos	10
Barra de leyenda	10
Barra de estado	11
Presentación de resultados detallados	11
Visualización de resultados detallados de las muestras	11
Vista detallada de una muestra	12
Visualización de los resultados detallados de las variaciones	13
Vista detallada de una variación	14
Impresión de resultados resumidos	15
Impresión de resultados detallados	16
Impresión de los resultados completos de las muestras	16
Impresión de los resultados completos de las variaciones	16
Impresión de los resultados completos de las variaciones y muestras	17
Exportación de resultados resumidos	17
Exportación de resultados detallados	18
Exportación a PDF	18
Exportación a XML	19
Administración del control de acceso de usuario	20
Activación del control de acceso con contraseña	20
Cambio de las contraseñas	21
Desactivación del control de acceso con contraseña	21
Activación de la función de inicio de sesión	21
Cambio de identidad	21
Desactivación de la función de inicio de sesión	22
Reactivación de TDAS transcurrido un tiempo de desconexión	22
Modificación o desactivación del tiempo de desconexión	22
Uso de las opciones de la línea de comandos	22
Launch the TDAS CFTR GUI	23
Exportación de los resultados del análisis	24
Capítulo 3 Cuadros de diálogo y ventanas	27
Ventana de vista resumida	27
Barra de menús	28
Barra de herramientas	28
Barra de información del archivo	28
Cuadrícula de datos	29
Barra de leyenda	29
Barra de estado	29
Cuadro de diálogo Abrir	29
Cuadro de diálogo Acerca de TDAS CFTR	30
Cuadro de diálogo Propiedades de archivo	31
Cuadro de diálogo Datos completos de muestra	32
Cuadros de diálogo Ver e Imprimir datos completos	33
Cuadro de diálogo Datos completos de variación	34
Cuadro de diálogo Ver preferencias	35
Cuadro de diálogo Imprimir elementos	36
Cuadro de diálogo Exportar a PDF	37
Cuadros de diálogo de inicio de sesión de TDAS	40
Cuadro de diálogo Configurar contraseñas	41
Cuadro de diálogo Deshabilitar contraseña	42
Cuadro de diálogo Cambiar contraseñas	43
Cuadro de diálogo Opciones	44
Cuadro de diálogo Identificar control negativo	45
Cuadro de diálogo Editor de máscaras	46
Cuadro de diálogo Confirmación de máscaras	47
Capítulo 4 Análisis xTAG realizados por TDAS CFTR	51
El análisis para fibrosis quística xTAG® v2 (para uso en pruebas de diagnóstico in vitro)	51
Visualización de identificaciones ocultas	51
Archivo de control de máscaras	52
Identificaciones posibles	53
Capítulo 5 Tareas comunes	61
Cómo abrir archivos de datos	61
Identificación de muestras de control negativo	61
Máscaras de datos	61
Cómo cerrar archivos de datos	62
Visualización de resultados detallados de las muestras	62
Visualización de los resultados detallados de las variaciones	62
Impresión de resultados resumidos	63
Impresión de los resultados completos de las muestras	63
Impresión de los resultados completos de las variaciones	63
Exportación de resultados resumidos	63
Exportación de resultados completos	64
Exportación a PDF	64
Exportación a XML	64
Cambio del control negativo principal	64
Visualización de los análisis disponibles	65
Maximización del área de visualización de los datos	65
Activación y desactivación de las columnas de variaciones	65

Expansión de los encabezados de las columnas	65
Cómo guardar los resultados	66
Activación de la protección por contraseña	66
Desactivación de la protección por contraseña	66
Cambio de las contraseñas	66
Activación de la función de inicio de sesión	67
Desactivación de la función de inicio de sesión	67
Cambio de identidad	67
Cambio del tiempo de desconexión	67
Desactivación del tiempo de desconexión	67
Inicio de la GUI de TDAS desde la línea de comandos	67
Exportación de resultados resumidos desde la línea de comandos	68
Exportación de resultados detallados desde la línea de comandos	68
Exportación a XML desde la línea de comandos	68
Creación de un archivo de control de máscaras para usarlo en la línea de comandos	69

3


MARISOL MASINO
 BIOQUIMICA | M.N. 9483
 DT - TECNOLAB S.A.

7597



Capítulo 1: Resumen

intervalos especificados para los valores de fondo de cada variación, tomando como referencia la muestra de control negativo principal. Todas las muestras de control negativo deben estar identificadas antes de abrir los datos para proceder al análisis. En el caso de que haya varias muestras identificadas como control negativo, la última muestra será la que se utilice de forma predeterminada como muestra de control negativo principal. Si una señal de fondo supera los valores aceptables, se considera que el análisis ha fallado, y a todas las muestras y variaciones se les asigna un resultado No Call (Sin identificación). Si ninguno de los valores de fondo del análisis supera los valores aceptables, cada muestra se analiza de manera individual. Los valores de las señales de cada variación se analizan mediante cálculos y umbrales específicos del análisis a fin de realizar las identificaciones genéticas. Por ejemplo, en un polimorfismo mononucleotídico (SNP) bialélico, las posibles identificaciones genéticas serían WT (sólo se detectaron alelos de tipo natural), Mu D (sólo se detectaron alelos mutantes), HET (se detectaron alelos de tipo natural y mutante) y No Call (no es posible realizar una identificación, se incluye una explicación en la columna "Notes and explanations" (Notas y explicaciones)). Consulte el apartado específico del análisis para obtener información adicional sobre cómo realizar las identificaciones genéticas en cada ensayo.

Introducción

El software de análisis de datos XTAG® (TDAS) permite hacer identificaciones genéticas a partir de los datos obtenidos mediante un kit xTAG diseñado con marcadores de una matriz universal en el sistema Luminex® de xMAP. El sistema xMAP de Luminex es una plataforma matricial basada en microesferas que utiliza matrices universales para realizar análisis genéticos con ADN. El sistema xMAP de Luminex genera archivos de datos en formato CSV (valores separados por comas) que se pueden abrir con TDAS. Al abrir el archivo CSV generado mediante el sistema xMAP de Luminex, el software detecta el análisis que se va a realizar, analiza los datos de acuerdo con ello y muestra las identificaciones genéticas resumidas en la pantalla.

Vistas, impresión y exportación

En la vista de resumen, que es la ventana principal, se muestran las identificaciones genéticas de cada variación de cada muestra. Incluye vínculos y funciones para ver, imprimir y exportar la información del análisis. Para ver información detallada sobre una muestra o una variación específica, sólo hay que seleccionar la muestra o variación y abrir una nueva vista. Todas las vistas se pueden imprimir por separado, o como un conjunto completo de vistas de muestras o variaciones. Los datos se pueden exportar a un archivo separado por comas que incluya un resumen de las identificaciones genéticas, o con información más detallada que incluya todos los datos e identificaciones genéticas. Además, los datos se pueden exportar a un archivo en formato PDF, con la opción de incluir todas o sólo algunas vistas, muestras o variaciones, además de vistas gráficas de los datos de las muestras o variaciones. Otra alternativa es la de exportar datos detallados en formato XML.

Descripción de las identificaciones de datos

Para realizar identificaciones genéticas, el software realiza determinados cálculos y compara los resultados con diversos umbrales calculados empíricamente y específicos para cada análisis genético. La primera comparación determina si el análisis se encuentra dentro de los

Capítulo 2: Cómo utilizar TDAS

Inicio del software

Para iniciar el software, haga doble clic en el icono TDAS CFTR del escritorio del PC. Escriba un nombre de usuario y una contraseña si así se le solicita.

Cómo abrir archivos de datos

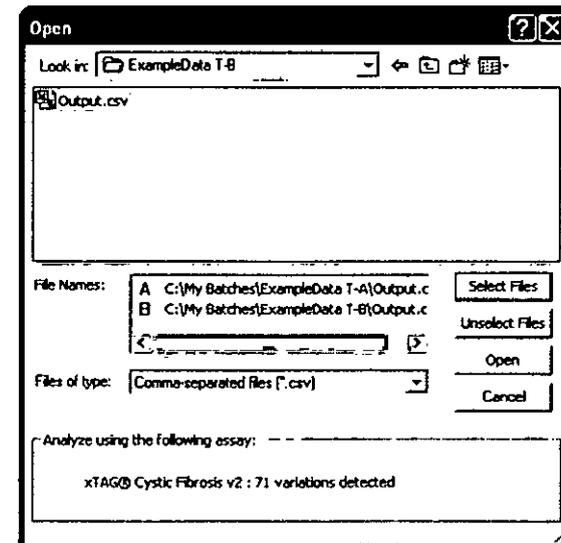
1. En el menú File (Archivo), seleccione Open (Abrir). Aparece el cuadro de diálogo Open (Abrir).
2. En el menú Files of type (Tipos de archivo), seleccione un elemento de la lista de archivos CSV o bien seleccione "All Files (*.*)" (Todos los archivos (*.*)). Esta última opción mostrará una lista de todos los archivos del directorio elegido.

Nota: Asegúrese de seleccionar sólo archivos creados con el software Luminex usando la plantilla específica del análisis descrita en el prospecto del paquete. Si el archivo de datos seleccionado no tiene el formato adecuado, el software no analizará los datos.

3. Asegúrese de que el análisis que indica el mensaje Analyze using the following assay (Realizar el siguiente análisis) es el correcto, y de que se ha detectado al menos una variación. Tenga en cuenta que, dependiendo del análisis xTAG efectuado, puede que tenga que seleccionar más de un archivo de datos.
4. Haga clic en Open (Abrir) para identificar las muestras de control negativas.

Nota: Si el archivo de datos CSV seleccionado no tiene el formato adecuado, TDAS interpretará que los datos están dañados o no se han generado correctamente y no los analizará. Esto puede ocurrir, por ejemplo, si los nombres de las microesferas se han modificado durante o después de la fase de adquisición de datos, o si el nombre de una muestra incluye el carácter de comillas dobles ("").

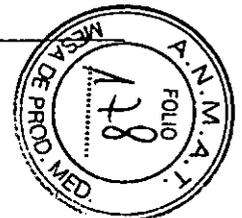
Figura 1. Cuadro de diálogo Abrir



Máscaras de datos

Antes de que TDAS abra los archivos de datos para hacer el análisis, los usuarios deben indicar la cantidad de información genotípica que se mostrará para cada muestra de una serie. La función de máscara de datos de TDAS permite a los usuarios seleccionar si se analizará y mostrará todo el panel de variaciones o sólo un subconjunto del análisis. Consulte el apartado de ayuda del análisis correspondiente para obtener información detallada acerca de las opciones de máscara disponibles.

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.



7597

TDAS no muestra información genotípica para las muestras de control negativo, ni enmascara muestras que se hayan definido como muestras de control negativo. Los usuarios deben identificar las muestras de control negativo antes de aplicar las opciones de máscara (consulte las instrucciones que figuran a continuación). En el caso de que haya varias muestras identificadas como control negativo, TDAS seleccionará de forma predeterminada la última muestra de la lista como muestra de control negativo principal. Durante el análisis de datos, los cálculos que requieran señales de fondo se basarán en las señales de la muestra de control negativo principal. Si desea definir otra muestra de control negativo como control negativo principal, consulte el tema *Change the Primary Negative Control Sample* (Cambiar la muestra de control negativo principal) en el apartado *Common Tasks* (Tareas comunes) de la Ayuda.

La función de máscara de datos también está disponible como una opción de la línea de comandos. El uso de un archivo de control de máscaras permite al usuario proporcionar opciones de máscara a TDAS a través de la línea de comandos. Consulte las instrucciones a continuación para obtener información sobre cómo crear dicho archivo correctamente y el tema *Using Command-Line Options* (Uso de las opciones de la línea de comandos) de la Ayuda para obtener información sobre la correcta sintaxis de los comandos.

Marcado de las muestras como controles negativos

Antes de seleccionar máscaras, identifique las muestras de control negativo. Cuando se le indique que marque muestras como controles negativos en el cuadro de diálogo **Identify Negative Control** (Identificar control negativo):

1. Asegúrese de que el primer párrafo del cuadro de diálogo muestra el análisis correcto. Si el análisis no es el adecuado, pulse **Cancel** (Cancelar). Asegúrese de que el archivo o archivos de datos seleccionados son los correctos.
2. Identifique los controles negativos del análisis haciendo clic en el ID de la muestra correspondiente para que quede marcada con el símbolo: *E*. Las muestras que contengan el texto "negative control" (control negativo) (no se distinguen mayúsculas de minúsculas) se identifican automáticamente. Si desea realizar correcciones, haga clic de nuevo en el ID de la muestra para quitar el símbolo *NC*. Las muestras vacías se marcan automáticamente con la letra *E*.

Nota: Deberá marcar como mínimo un control negativo para poder continuar.

3. Haga clic en **Next** (Siguiente).

Selección de máscaras

Tras identificar las muestras de control negativo, seleccione las máscaras:

1. En el cuadro de diálogo **Mask Editor** (Editor de máscaras), seleccione **ACMG Panel** (Panel ACMG) o **Full Panel** (Panel completo) en cada fila de los ID de muestra para indicar qué paneles se deben analizar.
2. Haga clic en **Next** (Siguiente).
3. Asegúrese de que las opciones seleccionadas en el cuadro de diálogo **Mask Confirmation** (Confirmación de máscaras) son las correctas. Para realizar cambios, pulse **Back** (Atrás).

4. Si las opciones de máscara seleccionadas son correctas, marque la casilla de verificación que hay en el encabezado de cada columna.

Nota: Asegúrese de que todas las máscaras seleccionadas son correctas. Una vez analizados los datos, estas mismas opciones serán las que se utilicen para cualquier análisis posterior de los datos. Los datos enmascarados ya no se podrán mostrar.

5. Haga clic en **Apply** (Aplicar).

Creación de un archivo de control de máscaras para uso en la línea de comandos

Sólo necesitará un archivo de control de máscaras si TDAS se ejecuta desde la línea de comandos. En el tema *Using Command-Line Options* (Uso de las opciones de la línea de comandos) de la Ayuda encontrará la sintaxis que hay que utilizar para la línea de comandos.

Un archivo de control de máscaras es un archivo de texto sin formato cuyo contenido se ajusta al formato definido en la siguiente tabla. Los archivos de control de máscaras se deben guardar con la extensión *mcf*. No incruste elementos de formato en el texto.

Si desea ver un ejemplo de un archivo de control de máscaras válido para un determinado análisis, consulte el apartado de ayuda del análisis en cuestión.

Tabla 1. Sintaxis del archivo de control de máscaras

Campo	Descripción
TDAS Mask Control File (Archivo de control de máscaras de TDAS)	Encabezado que indica que se trata de un Archivo de control de máscaras de TDAS. Esta debe ser la primera línea del archivo.
::Listed_Action=[SHOW HIDE]	Uno de los dos campos de comandos. (Los campos de comandos van precedidos por dos signos consecutivos de dos puntos, es decir, ::) Indica a TDAS que muestre u oculte la información genotípica de las muestras y variaciones especificadas en el archivo de control. TDAS no podrá ejecutar el comando si falta este campo en el archivo o se utilizan otras palabras claves para el comando. A continuación se describen las acciones: SHOW - Muestra la información genotípica de los genes y variaciones especificados. HIDE - Oculta la información genotípica de los genes y variaciones especificados.

Tabla 1. Sintaxis del archivo de control de máscaras *continuación*

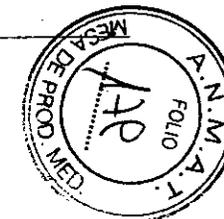
Campo	Descripción
<p>::Non_Listed_Sample_Action={HIDE_ALL SHOW_ACMG SHOW_FULL}</p>	<p>Uno de los dos campos de comandos. (Los campos de comandos van precedidos por dos signos consecutivos de dos puntos, es decir, ::)</p> <p>Indica a TDAS que muestre u oculte la información genotípica de las muestras NO incluidas en el archivo de control.</p> <p>TDAS no podrá ejecutar el comando si falta este campo en el archivo o se utilizan otras palabras claves para el comando.</p> <p>A continuación se describen las acciones:</p> <p>HIDE_ALL - Oculta toda la información genotípica de las muestras NO incluidas en el archivo de control.</p> <p>SHOW_ACMG - Muestra toda la información genotípica de las variaciones del panel ACMG para las muestras NO incluidas en el archivo de control. La información genotípica de las variaciones que no están en el panel ACMG se oculta para las muestras no incluidas.</p> <p>SHOW_FULL - Muestra toda la información genotípica de todas las variaciones para las muestras NO incluidas en el archivo de control.</p>

Tabla 1. Sintaxis del archivo de control de máscaras *continuación*

Campo	Descripción
<p>comentario</p>	<p>Aparte de los comandos de acción, las líneas en blanco o las líneas que no comiencen por %% se ignoran y se consideran comentarios.</p> <p>Los comentarios se pueden incluir en cualquier parte del archivo después de la primera línea.</p>
<p>%%Nombre de muestra%%, {ACMG FULL}, [variación / gen], ..</p>	<p>Incluya la definición de cada muestra a enmascarar en una línea propia con el nombre de la muestra delimitado con signos porcentuales dobles, por ejemplo, %%ID1234%%.</p> <p>Escriba el nombre de la muestra seguido de una coma y el valor del parámetro entre llaves: {ACMG} o {FULL}. {ACMG} enmascara las variaciones no ACMG, de forma que el comando Listed_Action se aplique exclusivamente a las variaciones ACMG. Usando estas opciones puede ocultar o mostrar sólo las variaciones ACMG o todas las variaciones detectadas en una determinada muestra.</p> <p>Si no se especifica ningún nombre de gen o variación para una muestra, Listed_Action tiene el efecto contrario, es decir, el panel seleccionado de variaciones se muestra al utilizar el comando HIDE y se oculta al utilizar el comando SHOW.</p> <p>Consulta la ayuda del análisis correspondiente para obtener información sobre las definiciones de los nombres de gen y variación.</p> <p>En los nombres de las muestras no se distingue entre mayúsculas y minúsculas. TDAS utiliza el nombre de la muestra para buscar la muestra correspondiente en el archivo de salida y ocultar o mostrar las identificaciones genotípicas de dichas variaciones en el panel seleccionado.</p> <p>Los nombres de muestra no pueden comenzar ni terminar con un signo porcentual, aunque pueden incluirlo. Si el nombre de una muestra contiene dos signos porcentuales consecutivos, inserte un tercer signo.</p> <p>Por ejemplo, el nombre de muestra 181%%WWT se convertiría en %%181%%WWT%% en el archivo de control de máscaras.</p> <p>Todas las muestras que incluyen "negative control" (control negativo) en el nombre se consideran muestras de control negativo y no se ven afectadas por la máscara de datos, ya que no se analizan para buscar identificaciones.</p> <p>Los nombres de las variaciones pueden ir entre comillas dobles, y son necesarias si hay una coma dentro del nombre de la variación. Sin embargo, los nombres de muestra no pueden incluir comillas dobles.</p>

MARISOL MASTINO
BIOQUÍMICA M.N. 9483
DT - TECNO LAB S.A.

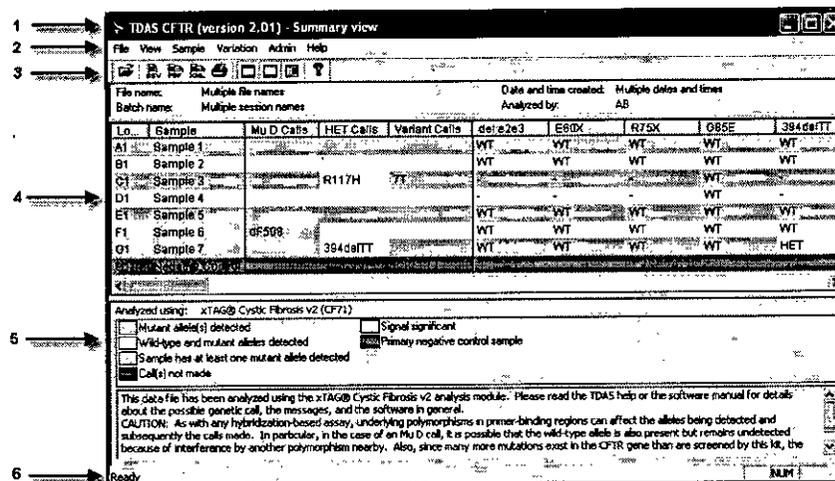
7597



Presentación de resultados resumidos

La **Summary View** (Vista resumida) muestra una lista de identificaciones genéticas para cada muestra en función del archivo de datos abierto. Estas identificaciones son el criterio de valoración clave para realizar los análisis xTAG. Además de los nombres de muestra, las filas incluyen la posición del pocillo en la placa para identificar perfectamente las muestras y poder correlacionar los datos con la información de la muestra procedente de otras fuentes de datos. Cada una de las columnas siguientes corresponde a una variación determinada. Dependiendo del análisis, estas columnas pueden ir precedidas por columnas de resumen, incluida una lista de las variaciones para las que se han realizado determinadas identificaciones. Finalmente, la última columna incluye explicaciones de los resultados **No Call** (Sin identificación) en el caso de que una o varias celdas de la fila incluyan un mensaje **No Call** (Sin identificación) o bien notas relacionadas con las identificaciones realizadas. La lista de posibles mensajes **No Call** (Sin identificación) es específica del análisis; si desea información adicional acerca de las explicaciones de los resultados **No Call** (Sin identificación) consulte el apartado del análisis correspondiente.

Figura 2. Vista resumida



1. Barra de menús 3. Barra de información del archivo 5. Barra de leyenda
2. Barra de herramientas 4. Lista de muestras 6. Barra de estado

Barra de menús

Contiene los menús File (Archivo), View (Ver), Sample (Muestra), Variation (Variación), Admin (Administración) y Help (Ayuda).

Barra de herramientas

Contiene herramientas para abrir, exportar e imprimir archivos e informes.

Barra de información del archivo

La barra de información del archivo contiene datos sobre el lote actual:

- **File name** (Nombre de archivo): nombre y ubicación del archivo de datos de origen que aparece en pantalla.
- **Batch name** (Nombre de lote): nombre que se utiliza para identificar los lotes de los archivos de datos abiertos.
- **Date and time created** (Fecha y hora de creación): fecha y hora de creación de los datos.
- **Analyzed by** (Analizado por): nombre del usuario que ha iniciado la sesión en TDAS (si la función de inicio de sesión está habilitada).

Cuadrícula de datos

La cuadrícula de datos muestra las filas de encabezados y múltiples filas de muestras.

Los usuarios disponen de las siguientes opciones de visualización:

- **Expand the column header**: (Expandir encabezado de columna): haga doble clic en el borde derecho del encabezado para mostrar el contenido completo de la columna.
- **Change the primary negative control sample**: (Cambiar la muestra de control negativo principal): los análisis de datos dependen de la muestra definida como muestra de control negativo principal. De forma predeterminada, la última muestra leída de la placa es la que se utiliza como control negativo principal. Para definir una nueva muestra de control negativo principal, resalte la muestra y haga clic en **Mark as Primary Negative Control** (Marcar como control negativo principal) en el menú **Sample** (Muestra). Si el cuadro de diálogo **Complete data for sample** (Datos completos de muestra) o **Complete data for variation** (Datos completos de variación) está abierto al cambiar la muestra de control negativo principal, se cierra automáticamente. TDAS vuelve a analizar los datos y genera nuevos resultados (los resultados dependen de los datos de la muestra de control negativo principal).

Barra de leyenda

En la barra de leyenda se indica el nombre del módulo de análisis utilizado para analizar el archivo de datos, junto con una descripción (específica del análisis) de los colores utilizados para distinguir las celdas de la cuadrícula de visualización de datos. Por ejemplo, en un análisis con sólo variaciones bialélicas, se diferenciarían visualmente las celdas con identificaciones **WT**, **Mu D**, **HET** y **No Call** (Sin identificación), así como las celdas **Sample** (Muestra) y **Location** (Posición), a fin de indicar la presencia de uno o varios alelos mutantes en una o más variantes o la presencia de una identificación **No Call** (Sin identificación), y para marcar las celdas **Notes and explanations** (Notas y explicaciones) si una explicación **No Call** (Sin identificación) o nota de otro tipo lo hace necesario.

Barra de estado

La barra de estado puede incluir información adicional sobre el análisis como ayuda a la hora de analizar las identificaciones genéticas.

Presentación de resultados detallados

Al abrir los archivos de datos, TDAS presenta los resultados resumidos. Desde la vista resumida se pueden abrir dos tipos de vistas detalladas.

- Una vista detallada de los datos de las muestras que incluye un listado con los datos completos de todas las variaciones de la muestra seleccionada.
- Una vista detallada de los datos de variación que proporciona los datos completos de todas las muestras para una variación seleccionada.

Si se selecciona más de una muestra o variación, se abrirán varias ventanas con vistas detalladas de las muestras o variaciones.

Visualización de resultados detallados de las muestras

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

Para ver el conjunto completo de los resultados de cualquier muestra o muestras, siga estos pasos:

1. Seleccione la muestra o muestras en la vista resumida haciendo clic en las entradas respectivas (para seleccionar varias muestras, mantenga pulsada la tecla **Ctrl**, para seleccionar un grupo de muestras consecutivas, mantenga pulsada la tecla **Shift** (Mayús) y pulse las teclas de flecha arriba y abajo).
2. Haga clic con el botón secundario en la selección y, a continuación, seleccione **Show Complete Sample Data** (Mostrar datos completos de muestras).
3. También puede hacer doble clic en la columna **Location** (Posición) o **Sample** (Muestra) de una determinada muestra.

Nota: TDAS presenta los resultados completos de cada una de las muestras seleccionadas en una ventana distinta. Si selecciona varias muestras, se abrirán varias ventanas.

Figura 3. Datos completos de una muestra

Variation	Cell	Raw Signals (MFI)		Background (MFI)		Net Signals (MFI)		Allelic Ratios		AR	Thru
		WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele		
dist #2#3		4004.0	104.5	118.5	70.0	3885.5	34.5	0.99	0.01	0.85	0.14
Intron 1		4154.5		74.0		4080.5		N/A			
E60K	WT	3874.0	128.0	90.0	58.0	3784.0	98.0	0.98	0.02	0.85	0.21
R75K	WT	3631.0	194.0	75.0	36.0	3556.0	148.0	0.98	0.04	0.85	0.22
394delTT	HET	3742.0	180.0	24.0	0.0	3718.0	108.0	0.97	0.03	0.86	0.22
405-3A>C	WT	3544.0	3328.0	41.5	57.5	3502.5	3270.5	0.52	0.48	0.68	0.41
406-10>A	WT	3637.0	180.0	72.0	36.0	3565.0	123.6	0.97	0.03	0.81	0.22
444delA	WT	3870.0	282.0	127.0	91.0	3743.0	181.0	0.95	0.05	0.70	0.19
R117C	WT	4070.0	105.0	123.0	46.0	3947.0	59.0	0.99	0.01	0.82	0.24
	WT	5637.0	109.0	90.5	48.0	5548.5	61.0	0.99	0.01	0.85	0.21
	WT	5886.0	141.0	92.0	44.0	5784.0	47.0	0.98	0.02	0.86	0.24

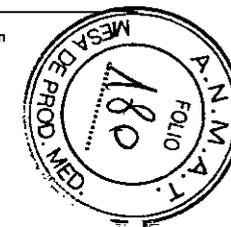
Vista detallada de una muestra

Los datos de la vista detallada de una muestra proporcionan información que permite al usuario determinar las identificaciones genéticas de dicha muestra. Los datos de la muestra para cada variación se incluyen en filas independientes. Las variaciones basadas en más de dos sondas de hibridación aparecen en múltiples filas.

Las columnas que aparecen dependen del análisis efectuado, pero por lo general suelen ser las siguientes:

- La primera columna muestra el nombre de la variación.
- La segunda columna muestra las identificaciones genéticas, con los colores que se indican en la leyenda.
- En el caso de las variaciones bialélicas, las dos columnas siguientes muestran las señales sin procesar del alelo natural y el mutante en forma de valores de intensidad de fluorescencia media (MFI) procedentes del archivo de datos original.
- Las dos columnas siguientes muestran los valores de MFI de fondo del alelo natural y el mutante, procedentes del archivo de datos original, en el control negativo principal para cada variación. Estos valores se emplean para calcular las señales netas de los alelos de tipo natural y mutante, que se muestran en las dos siguientes columnas respectivamente. El color de las celdas indica la presencia de una señal en función de los umbrales específicos del análisis para las señales. Para las variaciones basadas en una sola sonda de hibridación sólo aparecen datos en las columnas que corresponda. Las variaciones basadas en tres sondas de hibridación utilizan el mismo número de columnas, pero aparecen en varias filas (una fila por alelo mutante).
- Las columnas siguientes muestran las proporciones alélicas dependientes del análisis. La proporción alélica es la señal neta de un alelo dividida por la suma de todas las señales netas de la variación correspondiente. Si sólo hay una columna de proporción alélica, en

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.



7597

ella se indica la proporción alélica del mutante. Si hay más de una, se indican todas las proporciones alélicas utilizadas para hacer la identificación genética. Para poder distinguir fácilmente las distintas identificaciones genéticas, las celdas con proporciones alélicas se codifican con los mismos colores que la columna de identificación genética.

- Las siguientes columnas muestran los umbrales utilizados para determinar las identificaciones genéticas. Dependiendo del análisis, pueden indicar los umbrales dentro de los que debe encontrarse una determinada proporción alélica para poder hacer una identificación WT, Mu D, HET o No Call (Sin identificación). Los umbrales pueden ser diferentes para las distintas variaciones, ya que dependen de los valores derivados empíricamente para un análisis.
- La última columna contiene las explicaciones relativas a las identificaciones No Call (Sin identificación), en las que no hay ninguna identificación. Consulte el apartado del análisis correspondiente para obtener información más detallada sobre las posibles identificaciones y características de visualización.

Haga doble clic en el bordé derecho del encabezado de una columna para mostrar el contenido completo de la columna.

Use los botones de la parte inferior de la ventana para imprimir la vista, obtener ayuda, cerrar la ventana o cerrar todas las ventanas de muestras.

Visualización de los resultados detallados de las variaciones

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

Al abrir los archivos de datos, TDAS presenta los resultados resumidos. Para ver el conjunto completo de los resultados de cualquier variación, pulse con el botón secundario en el encabezado de la columna correspondiente a la variación y seleccione **Show Complete variation Data** (Mostrar datos completos de variación) donde *variation* es el nombre de la variación en la que se ha hecho clic.

Nota: TDAS presenta los resultados completos de cada una de las muestras seleccionadas en una ventana distinta. Si selecciona varias muestras, se abrirán varias ventanas.

Figura 4. Datos completos de una variación

Location	Sample Name	Cell	Raw Signals (RFI)		Background (MFI)		Net Signals (RFI)		Allelic Ratios	
			WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele
A1	Sample 1	WT	7173.0	139.5	22.0	44.0	7151.0	84.5	0.99	0.01
B1	Sample 2	WT	6901.5	124.5	22.0	44.0	6879.5	80.5	0.99	0.01
C1	Sample 3	HET	3948.0	3987.0	22.0	44.0	3926.0	3980.0	0.51	0.49
D1	Sample 4	WT	4583.0	66.5	22.0	44.0	4561.5	22.5	1.00	0.00
E1	Sample 5	WT	3449.0	56.5	22.0	44.0	3427.5	22.5	1.00	0.00
F1	Sample 6	WT	4948.0	68.0	22.0	44.0	4926.0	24.0	1.00	0.00
G1	Sample 7	WT	5806.0	91.5	22.0	44.0	5784.0	22.5	0.99	0.01

Vista detallada de una variación

Los datos que aparecen en la vista detallada de una variación proporcionan información que permite al usuario determinar las identificaciones genéticas de una determinada variación en todas las muestras. Cada fila contiene los datos de una muestra.

Las columnas que aparecen dependen de la variación seleccionada, pero suelen ser las siguientes:

- En las dos primeras columnas aparecen el nombre de la muestra y su posición en la placa para poder identificar a cada una de las muestras.
- La siguiente columna muestra las identificaciones genéticas, con los colores que se indican en la leyenda.
- En el caso de las variaciones bialélicas, las dos columnas siguientes muestran las señales sin procesar del alelo natural y el mutante en forma de los valores de intensidad de fluorescencia media (MFI) que figuran en el archivo de datos original que ha abierto TDAS.
- Las dos columnas siguientes muestran los valores de MFI de fondo del alelo natural y el mutante, procedentes del archivo de datos original, en el control negativo principal para esa variación. Estos valores de MFI de fondo se emplean para calcular las señales netas de los alelos de tipo natural y mutante, que se muestran en las dos siguientes columnas respectivamente. El color de las celdas indica la presencia de una señal en función de los umbrales específicos del análisis para las señales. Para las variaciones basadas en una sola sonda de hibridación sólo aparecen datos en las columnas que corresponda. Las variaciones basadas en tres sondas de hibridación incluyen tres columnas adicionales en las que aparecen la señal sin procesar, la señal de fondo y la señal neta del tercer alelo.
- Las columnas siguientes muestran las proporciones alélicas dependientes del análisis. La proporción alélica es la señal neta de un alelo dividida por la suma de todas las señales netas de las variaciones correspondientes. Si sólo hay una columna de proporción alélica, en ella se indica la proporción alélica del mutante. Si hay más de una, se indican todas las

proporciones alélicas utilizadas para hacer la identificación genética. Para poder distinguir fácilmente las distintas identificaciones genéticas, las celdas con proporciones alélicas se codifican con los mismos colores que la columna de identificación genética.

- Las dos columnas siguientes muestran los umbrales utilizados para determinar las identificaciones genéticas buscadas. Dependiendo del análisis, pueden indicar los umbrales dentro de los que debe encontrarse una determinada proporción alélica para poder hacer una identificación WT, Mu D, HET o No Call (Sin identificación). Estos umbrales pueden ser diferentes para las distintas variaciones, ya que dependen de los valores derivados empíricamente para un análisis.
- La última columna contiene las explicaciones relativas a las identificaciones No Call (Sin identificación), en las que no hay ninguna identificación. Consulte el apartado del análisis correspondiente para obtener información más detallada sobre las posibles identificaciones y características de visualización.

Haga doble clic en el borde derecho del encabezado de una columna para mostrar el contenido completo de la columna.

Use los botones de la parte inferior de la ventana para imprimir la vista, obtener ayuda, cerrar la ventana o cerrar todas las ventanas de variaciones.

Impresión de resultados resumidos

Es posible imprimir los resultados resumidos y detallados de un archivo de datos abierto. Estas copias impresas son ideales para crear informes en papel de las identificaciones de las variaciones detectadas. La impresión incluirá la misma información que aparece en la ventana de la aplicación. Al imprimir los resultados detallados, se pueden imprimir vistas individuales de los datos detallados de las muestras o las variaciones, o bien grupos seleccionados de datos detallados de muestras o de variaciones. Si imprime en color, los colores utilizados para distinguir las identificaciones serán los mismos que los de la vista resumida, con filas sombreadas alternativamente para diferenciar cada fila de la siguiente. Si imprime en blanco y negro, no aparecerán los colores empleados para distinguir las identificaciones, pero se mantiene el formato de sombreado de filas. Debido a problemas de tamaño y legibilidad, es posible que no baste con una página para imprimir los datos. Antes de imprimir y cambiar las opciones de la impresora que haga falta, es conveniente desplegar una vista preliminar.

- Para imprimir la vista resumida (una vez abierto correctamente el archivo), en el menú **File** (Archivo), seleccione **Print** (Imprimir).
- Si desea obtener una vista previa de los resultados resumidos, en el menú **File** (Archivo), haga clic en **Print Preview** (Vista preliminar).

Si no desea que TDAS modifique la escala de la vista resumida para que se ajuste horizontalmente a una página, desactive la opción **Scale printout to fit in page width** (Ajustar la impresión al ancho de página). La impresión al tamaño predeterminado podría requerir varias páginas.

Si desea imprimir la vista resumida en una impresora en blanco y negro y no quiere que la impresora represente los colores en una escala de grises, desactive la casilla **Send color data to printer** (Enviar datos de color a la impresora); la impresión sólo tendrá el formato de sombreado de filas alternas y ya no se utilizará el color para distinguir las identificaciones genéticas.

Impresión de resultados detallados

Puede imprimir los datos detallados de un archivo de datos abierto. Se pueden imprimir vistas individuales de los datos detallados de las muestras o las variaciones, o bien grupos seleccionados de datos detallados de muestras o de variaciones. La copia impresa contiene los mismos datos que las vistas detalladas de las muestras y las variaciones. Estas copias impresas son ideales para crear informes en papel de las identificaciones genéticas y todos los datos detallados. Si imprime en color, los colores utilizados para distinguir las identificaciones genéticas serán los mismos que los de la leyenda de la vista resumida, con filas sombreadas alternativamente para diferenciar cada fila de la siguiente. Si imprime en blanco y negro, no aparecerán los colores empleados para distinguir las identificaciones genéticas, pero se mantiene el formato de sombreado de filas. Debido a problemas de tamaño y legibilidad, es posible que no baste con una página para imprimir los datos. Antes de imprimir y cambiar las opciones de la impresora que haga falta, es conveniente desplegar una vista preliminar.

Impresión de los resultados completos de las muestras

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

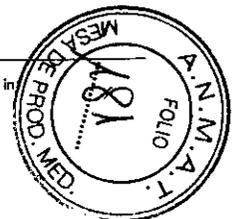
Para imprimir los resultados completos de una o varias muestras, siga uno de los siguientes procedimientos:

- Abra los **resultados completos de las muestras que desee** (como se describe en el apartado *Presentación de los resultados detallados*). Pulse **Print** (Imprimir) en cualquiera de las ventanas abiertas.
- Haga clic en las celdas **Location** (Posición) o **Sample** (Muestra). Para seleccionar varias muestras, mantenga pulsada la tecla **Ctrl**; para seleccionar un grupo de muestras consecutivas, mantenga pulsada la tecla **Shift** (Mayús) y pulse las teclas de flecha arriba y abajo. Pulse con el botón secundario en cualquiera de las muestras seleccionadas y seleccione **Print Complete Sample Data** (Imprimir datos completos de muestras).
- En el menú **File** (Archivo), seleccione **Print All** (Imprimir todo). En el cuadro de diálogo **Print Items** (Imprimir elementos) asegúrese de que la opción **Include the following Samples** (Incluir las siguientes muestras) está activada. Pulse **OK** (Aceptar). Si no desea seleccionar todas las muestras, elija una muestra determinada con el botón izquierdo del ratón. Para seleccionar varias muestras, use el botón izquierdo del ratón junto con las teclas **Ctrl** o **Shift** (Mayús).

El primer método tiene la ventaja de que permite saber con exactitud lo que se va a imprimir, ya que los resultados aparecen en pantalla. El segundo método imprime sin mostrar previamente los resultados, por lo que es más rápido; sin embargo, tendrá que haber seleccionado antes las muestras que desee imprimir. El tercer método es el más adecuado para generar rápidamente informes impresos de todas las muestras (y todas las variaciones) o datos de todas las vistas).

Impresión de los resultados completos de las variaciones

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.



7597

Para imprimir los resultados completos de una o varias variaciones, siga uno de los siguientes procedimientos:

- Abra los resultados completos de las variaciones que desee (como se describe en el apartado *Presentación de resultados detallados*). Pulse **Print** (Imprimir) en cualquiera de las ventanas abiertas.
- Pulse con el botón secundario del ratón en cualquiera de las celdas de la variación que desee imprimir. Seleccione **Print Complete variation Data** (Imprimir datos completos de variación) donde *variation* es el nombre de la variación en la que se ha hecho clic.
- En el menú **Variation** (Variación), seleccione **Print Complete Data** (Imprimir datos completos). Seleccione la variación o variaciones que desee imprimir en la lista.
- En el menú **File** (Archivo), seleccione **Print All** (Imprimir todo). Asegúrese de que la casilla de verificación **Include the following Variations** (Incluir las siguientes variaciones) del cuadro de diálogo **Print Item** (Imprimir elemento) está activada y, después, pulse **OK** (Aceptar). Si no desea seleccionar todas las variaciones, puede seleccionar una variación determinada con el botón izquierdo del ratón. Para seleccionar múltiples variaciones, use el botón izquierdo del ratón junto con las teclas **Ctrl** o **Shift** (Mayús). El botón **Select All Variations** (Seleccionar todas las variaciones) le permite seleccionar todas las variaciones. Tenga en cuenta que este cuadro también permite imprimir la **Summary View** (Vista resumida) y los resultados completos de las muestras.

El primer método permite saber con exactitud lo que se va a imprimir, ya que los resultados aparecen en pantalla. El segundo método imprime una variación concreta sin abrir la vista detallada. El cuarto método es el más adecuado para generar rápidamente informes impresos de todas las variaciones (y todas las muestras o datos de todas las vistas).

Impresión de los resultados completos de las variaciones y muestras

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

Para imprimir al tamaño predeterminado, desactive la casilla **Scale printout to fit in page width** (Ajustar la impresión al ancho de página). Esto impide que TDAS modifique la escala de la vista detallada para que ajuste horizontalmente en una página, por lo que los datos podrían ocupar varias páginas.

Para imprimir la vista detallada en blanco y negro sin reemplazar los colores por una escala de grises, desactive la casilla **Send color data to printer** (Enviar datos de color a la impresora). La impresión resultante incluirá el sombreado de filas alternas y no utilizará colores para distinguir las identificaciones genéticas.

Exportación de resultados resumidos

Los datos resumidos de un archivo abierto se pueden exportar a un archivo CSV. El archivo CSV se puede importar después en cualquier aplicación de hoja de cálculo para mejorar su presentación o realizar análisis adicionales. Los datos resumidos exportados contienen toda la información que aparece en la vista resumida.

Para exportar los resultados resumidos:

1. En el menú **File** (Archivo), haga clic en **Export Summary As...** (Exportar resumen como...).
2. En el cuadro de diálogo **Export Summary** (Exportar resumen), especifique la ubicación y el nombre de archivo para los datos exportados.

Exportación de resultados detallados

Nota: When TDAS is password protected, this feature is available only to Full Access level users.

Los datos detallados de un archivo abierto se pueden exportar a un archivo CSV. Las señales sin procesar y de fondo que aparecen en las vistas detalladas, así como las identificaciones de todas las muestras y variaciones se exportan a un único archivo CSV. El archivo CSV se puede importar después en cualquier aplicación de hoja de cálculo para mejorar su presentación o realizar análisis adicionales, pero TDAS no podrá utilizarlo para volver a analizar los datos.

1. En el menú **File** (Archivo), haga clic en **Export Full Data As...** (Exportar datos completos como...).
2. En el cuadro de diálogo **Export Complete Data** (Exportar datos completos), especifique la ubicación y el nombre de archivo para los datos exportados.

Exportación a PDF

Después de que TDAS haya abierto correctamente el archivo y mostrado los resultados resumidos, podrá exportar los datos en formato PDF. El contenido del informe en PDF se especifica a través de un cuadro de diálogo. El informe puede incluir la totalidad o una parte de los siguientes conjuntos de datos en formato de tabla: datos de la vista resumida; datos detallados de muestras y datos detallados de variaciones. También se pueden exportar datos detallados de muestras y variaciones en formato gráfico. La exportación a PDF inserta marcadores en cada una de las muestras y variaciones incluidas en el informe, así como otra información del análisis que aparece en las vistas de TDAS.

Nota: Si TDAS está protegido por contraseña, los usuarios con un nivel de acceso restringido sólo podrán exportar los datos de la vista resumida. Únicamente los usuarios con nivel de acceso total podrán exportar datos detallados de variaciones y muestras.

Una vez que haya abierto correctamente un archivo de datos, en el menú **File** (Archivo), seleccione **Export to PDF** (Exportar a PDF) para exportar los resultados como un archivo PDF.

Nota: Si el comando **Export to PDF** (Exportar a PDF) aparece atenuado, tendrá que instalar de nuevo TDAS y permitir privilegios de instalación de impresoras. Póngase en contacto con el administrador del sistema informático si no dispone de los privilegios apropiados.

En el cuadro de diálogo **Export to PDF** (Exportar a PDF), puede seleccionar las siguientes opciones de exportación de datos a PDF:

- **Include Summary** (Incluir resumen) incluye los datos resumidos en el informe PDF.

- **Include the following Samples** (Incluir las siguientes muestras) incluye los datos de las muestras. Si no desea seleccionar todas las muestras, haga clic en una muestra específica. Para seleccionar varias muestras, pulse la tecla **Ctrl** mientras hace clic en cada una de las muestras que desee incluir.
- **Select All Samples** (Seleccionar todas las muestras) selecciona todas las muestras.
- **Include histogram** (Incluir histograma) incluye las vistas gráficas de los datos de las muestras.
- **Include the following Variations** (Incluir las siguientes variaciones) incluye los datos de las variaciones. Si no desea seleccionar todas las variaciones, haga clic en una variación específica. Para seleccionar múltiples variaciones, pulse la tecla **Ctrl** mientras hace clic en cada una de las variaciones que desee incluir.
- **Select All Variations** (Seleccionar todas las variaciones) selecciona todas las variaciones.
- **Include histogram** (Incluir histograma) incluye las vistas gráficas de los datos de las variaciones.
- **Browse...** (Examinar...) abre un cuadro de diálogo en el que se puede especificar la ubicación y el nombre de archivo para los datos exportados.

Pulse **OK** (Aceptar) para abrir el cuadro de diálogo **PDF Page Setup** (Configuración de página de PDF). Configure las siguientes opciones de exportación de datos:

- Tamaño del papel.
- Orientación de página vertical u horizontal.
- Márgenes de página.
- **Scale printout to fit in page width** (Ajustar la impresión al ancho de página) ajusta cada vista de forma que ajuste horizontalmente en una página. Si desactiva esta opción, cada vista se imprimirá al tamaño predeterminado (lo que puede requerir varias páginas).
- **Send color data to the output** (Enviar datos de color a la salida) representa todos los colores en el informe PDF. Si desactiva esta opción, las cuadrículas de datos sólo incluirán el sombreado de filas alternas, y no se utilizará el color para distinguir las identificaciones.

Pulse **OK** (Aceptar) para crear el informe en formato PDF.

Exportación a XML

Después de que el archivo se haya abierto correctamente y hayan aparecido los resultados resumidos, podrá exportar los datos en formato XML.

Nota: Si TDAS no está protegido por contraseña, se exportan al archivo XML todos los datos y resultados; en caso contrario, la cantidad de información exportada viene determinada por el nivel de acceso. Los usuarios con un nivel de acceso total podrán exportar resultados detallados de variaciones y muestras; los usuarios con acceso restringido sólo podrán exportar identificaciones, mensajes de muestras y mensajes de variaciones.

Pulse el botón **XML** de la barra de herramientas o seleccione **File | Export to XML...** (Archivo | Exportar a XML) en el menú principal. Se abre el cuadro de diálogo **Export to XML** (Exportar a XML).

Especifique la ubicación y el nombre del archivo exportado.

Administración del control de acceso de usuario

Utilice las funciones de inicio de sesión, contraseña y tiempo de desconexión para controlar el acceso a TDAS. La función de inicio de sesión permite a los usuarios especificar un nombre de usuario que aparecerá en la pantalla, los informes impresos y los archivos exportados. La función de contraseña permite distinguir entre los usuarios con acceso restringido y los usuarios con acceso total por medio de dos contraseñas distintas. La opción de tiempo de desconexión obliga al usuario a iniciar una nueva sesión si TDAS permanece inactivo durante un determinado periodo de tiempo.

Si se habilita el inicio de sesión, los usuarios deberán escribir un nombre de usuario al iniciar TDAS, si se supera el tiempo de desconexión o al cambiar de nombre de usuario. El nombre de usuario es el nombre que aparecerá en la pantalla, los informes impresos y los archivos exportados, y se puede dejar en blanco. El nombre de usuario introducido para iniciar una sesión en TDAS se indica en la barra de información, junto a la etiqueta de texto **Analyzed by** (Analizado por) de la vista resumida. También se incluye en todas las copias impresas y los archivos de exportación.

La función de inicio de sesión se puede deshabilitar. Si el acceso a TDAS se protege con contraseña, al desactivar la función de inicio de sesión también se deshabilitan las funciones de protección por contraseña y tiempo de desconexión. Si se habilita la protección por contraseña, los usuarios deberán escribir un nombre de usuario y una contraseña al iniciar TDAS, si se supera el tiempo de desconexión o al cambiar de nombre de usuario. El nombre de usuario se puede dejar en blanco, pero el usuario debe introducir una contraseña válida.

La contraseña determina el nivel de acceso de que dispone el usuario en la aplicación. Un usuario con nivel de acceso total puede acceder a los resultados resumidos y a las vistas detalladas, y dispone de privilegios administrativos y de exportación de datos completos. Un usuario con nivel de acceso restringido sólo puede acceder a los resultados resumidos. Las contraseñas para los dos niveles de acceso se configuran en el momento de la instalación o al habilitar la función de contraseña (tras la instalación del software). Los usuarios con nivel de acceso total pueden modificar las contraseñas en cualquier momento o deshabilitar la función por completo.

La función de tiempo de desconexión sólo está disponible si se habilita el inicio de sesión en TDAS. Los usuarios deberán iniciar una sesión para acceder a TDAS si la aplicación ha estado inactiva durante un intervalo de tiempo predeterminado. El tiempo de desconexión predeterminado es de 10 minutos. El periodo de tiempo para la desconexión se puede modificar durante una sesión activa en TDAS. Si se habilita el inicio de sesión y la protección por contraseña en TDAS, sólo los usuarios con nivel de acceso total podrán modificar el periodo de tiempo para la desconexión.

Activación del control de acceso con contraseña

La función de protección por contraseña habilita automáticamente la función de inicio de sesión. La protección por contraseña se puede configurar en el momento de la instalación. Para habilitar esta función después de la instalación, seleccione la opción **Enable Password** (Habilitar contraseña) del menú **Admin** (Administración).

En el cuadro de diálogo **Setup Passwords** (Configurar contraseñas), especifique las contraseñas del **Full Access Level** (Nivel de acceso total) y **Restricted Access Level** (Nivel de acceso restringido). Si sólo desea definir una contraseña para el nivel de acceso total, escriba dos veces la contraseña en los cuadros de texto correspondientes que hay debajo de **Full Access Level** (Nivel de acceso total) y deje la contraseña para el **Restricted Access**



7597

Level (Nivel de acceso restringido) en blanco. Para poder configurar una contraseña de nivel de acceso restringido, antes debe configurar una contraseña de nivel de acceso total. Si desea dar acceso total a todos los usuarios, deshabilite la protección por contraseña en lugar de dejar ambas contraseñas en blanco. Una vez configurada la protección por contraseña, para poder continuar trabajando con TDAS tendrá que iniciar la sesión con una contraseña.

Nota: Las contraseñas pueden tener un máximo de 30 caracteres alfanuméricos. Si pierde u olvida la contraseña de nivel de acceso total, tendrá que volver a instalar TDAS para restablecer las contraseñas.

Cambio de las contraseñas

Para poder cambiar las contraseñas debe tener un nivel de acceso total.

1. En el menú **Admin** (Administración), seleccione **Change Passwords** (Cambiar contraseñas).
2. En el cuadro de diálogo **Change Passwords** (Cambiar contraseñas), escriba la actual contraseña del **Full Access Level** (Nivel de acceso total).
3. Introduzca la nueva contraseña.

Nota: Las contraseñas pueden tener un máximo de 30 caracteres alfanuméricos.

Desactivación del control de acceso con contraseña

Para poder cambiar las contraseñas debe tener un nivel de acceso total.

1. En el menú **Admin** (Administración), haga clic en **Disable Password** (Deshabilitar contraseña).
2. En el cuadro de diálogo **Disable Password** (Deshabilitar contraseña), escriba la contraseña actual del **Full Access Level** (Nivel de acceso total).

Nota: Desactivar la protección por contraseña NO deshabilita la función de inicio de sesión.

Activación de la función de inicio de sesión

El inicio de sesión se activa de forma automática al habilitar la protección por contraseña en TDAS. Para habilitar el inicio de sesión si TDAS no está protegido por contraseña, seleccione **Enable Log-On** (Habilitar inicio de sesión) en el menú **Admin** (Administración). En el cuadro de diálogo **Log-on** (Inicio de sesión), escriba un nombre de usuario. El nombre de usuario es el nombre que aparecerá en la pantalla, los informes impresos y los archivos exportados, y el usuario lo puede dejar en blanco.

Cambio de identidad

Para cambiar de identidad cuando se habilita el inicio de sesión de TDAS:

1. En el menú **Admin** (Administración), seleccione **Switch Identity** (Cambiar de identidad). Se abre el cuadro de diálogo **Log-on** (Inicio de sesión) o **Log-on with password** (Inicio de sesión con contraseña).
2. Escriba un nuevo nombre de usuario y una contraseña (si es necesaria).
3. Pulse **OK** (Aceptar).

Desactivación de la función de inicio de sesión

Si el acceso a TDAS está protegido por contraseña, al desactivar la función de inicio de sesión también se deshabilita la protección por contraseña. Para desactivar el inicio de sesión y la protección por contraseña:

1. En el menú **Admin** (Administración), haga clic en **Disable Log-on** (Desactivación de la función de inicio de sesión).
2. En el cuadro de diálogo **Disable Password** (Deshabilitar contraseña), escriba la contraseña del **Full Access Level** (Nivel de acceso total).
3. Para desactivar el inicio de sesión si es la única función de control de acceso activada en TDAS, seleccione la opción **Disable Log-on** (Deshabilitar inicio de sesión) del menú **Admin** (Administración).

Reactivación de TDAS transcurrido un tiempo de desconexión

Si la función de inicio de sesión está habilitada, TDAS se puede configurar para que se desconecte si la aplicación permanece inactiva durante un tiempo superior a un periodo predeterminado. Para reactivar una sesión:

1. Haga clic en cualquier área de la ventana de TDAS. Se abre el cuadro de diálogo **Log-on** (Inicio de sesión) o **Log-on with password** (Inicio de sesión con contraseña).
2. Escriba un nuevo nombre de usuario y una contraseña (si es necesaria).
3. Pulse **OK** (Aceptar).

Modificación o desactivación del tiempo de desconexión

Si se habilitado el inicio de sesión y la protección por contraseña en TDAS, sólo los usuarios con nivel de acceso total podrán modificar el periodo de tiempo para la desconexión. Para modificar o deshabilitar el tiempo de desconexión:

1. En el menú **Admin** (Administración), seleccione **Options** (Opciones).
2. En el cuadro de diálogo **Options** (Opciones), escriba el tiempo de desconexión que desee en minutos. Para deshabilitar la función del tiempo de desconexión, escriba 0.

Uso de las opciones de la línea de comandos

TDAS CFTR ofrece opciones de línea de comandos que se pueden ejecutar desde el símbolo del sistema de DOS, el cuadro de diálogo **Run** (Ejecutar) de Windows o como parte de un archivo por lotes de DOS. Para ejecutar las opciones de la línea de comandos desde un directorio que no sea el de instalación de TDAS CFTR, añada el directorio de instalación de TDAS CFTR a la variable de entorno PATH. Póngase en contacto con el administrador del sistema para saber cómo configurar la variable de entorno "PATH".

En la actualidad existen las siguientes opciones de línea de comandos:

- Iniciar la interfaz gráfica de usuario (GUI) de TDAS CFTR.
- Exportar los resultados del análisis en formato CSV o XML.

Tenga en cuenta que si TDAS CFTR está protegido por contraseña, los comandos de algunas funciones deberán incluir las contraseñas; consulte el apartado *Administración del*

control de acceso de usuario para obtener información adicional acerca de la protección por contraseña.

Nota: La sintaxis de cada opción de la línea de comandos comienza con el ejecutable "TDAS CFTR", seguido de una lista de parámetros. Los parámetros entre corchetes son opcionales. Al ejecutar el comando, las palabras en cursiva deberán ser reemplazadas por los valores reales. Los caracteres en negrita se deben utilizar tal como están.

Launch the TDAS CFTR GUI

This command line option launches the TDAS CFTR GUI. The syntax for this command is:

"TDAS CFTR" [-q] ["filenames" [-m"Mask_control_filename"]] [-uUser] [-pPassword]

The parameters are explained in the following table.

Parameters/FileNames	Explanation
-q	This optional flag opens and analyzes the data file specified in the filename parameter without any user interaction. If TDAS CFTR cannot find an assay module to analyze the data file, TDAS CFTR launches without opening any data file.
"filename"	This is the name (and path, if necessary) of the data for analysis. For assays that require more than one data file, separate file names with a " " (for example, "C:\My Batches\OutputA.csv C:\My Batches\OutputB.csv"). If no parameter is specified in the command line or TDAS CFTR cannot find the correct assay, TDAS CFTR displays the Open dialog with an explanatory message. If the -q flag is used, the Open dialog remains closed.
-m"Mask_control_filename"	This is the mask control filename (and path, if necessary). Refer to the <i>Masking Data</i> section for more information. This is required only if the data file was not previously analyzed. If the mask control file is valid, masking selections are pre-populated in the masking dialogs, unless you use the -q flag. If no filenames are specified in the command line, this parameter is ignored. If the mask control file is invalid or not specified or not usable with the data file, TDAS CFTR displays the Identify Negative Control dialog to allow you to make negative control and masking selections (even when the -q flag is specified).
-uUser	This optional parameter submits the name of the user that runs this command. The user name is mainly for log-on information purposes and displays on the TDAS CFTR window. This parameter is ignored if log-on is not enabled.
-pPassword	This parameter submits the password for accessing TDAS CFTR. If TDAS CFTR is not password protected, this parameter is ignored.

Exportación de los resultados del análisis

Esta opción exporta los resultados del análisis a un archivo CSV o XML. Consulte los apartados *Exportación de resultados resumidos*, *Exportación de resultados detallados* o *Exportación a XML* para obtener información adicional. La sintaxis del comando es la siguiente:

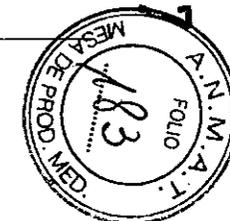
"TDAS CFTR" cmd " nombres de archivos " -o " Nombre_archivo_exportación "[-u Usuario] [-p Contraseña] [- m" Nombre_archivo_control_máscaras "] [-q]

Parámetros:

cmd

Debe ser uno de los siguientes comandos:

Comando	Explicación
-export	Exporta los resultados resumidos del análisis. Disponible para usuarios con cualquier nivel de acceso si TDAS CFTR está protegido por contraseña.
-exportall	Exporta los resultados detallados del análisis a un archivo CSV. Sólo disponible para usuarios con nivel de acceso total si TDAS CFTR está protegido por contraseña.
-exportxml	Exporta los resultados del análisis a un archivo XML. Si TDAS CFTR no está protegido por contraseña, todos los datos y resultados se exportan a un archivo XML. En caso contrario, sólo los usuarios de TDAS CFTR con nivel de acceso total pueden exportar resultados detallados de variaciones y muestras; los usuarios con acceso restringido sólo pueden exportar identificaciones, mensajes de muestras y mensajes de variaciones.
Parámetros/nombres de archivo	Explicación
" filenames "	Nombre (y ruta si es necesario) del archivo de datos que se va a analizar. En los análisis que requieran más de un archivo de datos, los nombres de archivo deben ir separados por una barra " " (por ejemplo, "C:\Mis lotes\OutputA.csv C:\Mis lotes\OutputB.csv"). Si este parámetro no se especifica en la línea de comandos o TDAS CFTR no es capaz de encontrar un análisis adecuado para analizar el archivo de datos, se producirá un error en el proceso de exportación.
-o " Export_filename "	Nombre (incluida la ruta, si es necesario) del archivo exportado que genera este comando. Este parámetro se debe especificar; de lo contrario, se producirá un error en el proceso de exportación.
-u Usuario	El nombre del usuario que ejecuta el comando. Este nombre se incluye principalmente como información del inicio de sesión y aparece en el archivo de exportación. Si el inicio de sesión no está habilitado, este parámetro se ignora.



7597

Tabla . continuación

Parámetros/nombres de archivo	Explicación
-p Contraseña	La contraseña mediante la que se accede a TDAS CFTR. Si TDAS CFTR no se protege por contraseña, este parámetro se ignora. Tenga en cuenta que si TDAS CFTR está protegido por contraseña, la función -exporta!sólo está disponible para los usuarios con nivel de acceso total.
-m " Nombre_archivo_control_máscaras "	This is the mask control filename (and path, if necessary). Refer to the <i>Masking Data</i> section for more information. This is required only if the data file was not previously analyzed by TDAS CFTR. If the specified mask control file is invalid or cannot be applied to the data file, the export process fails.
-q	This optional flag tells TDAS to export the analyzed data without logging any messages to the log file.

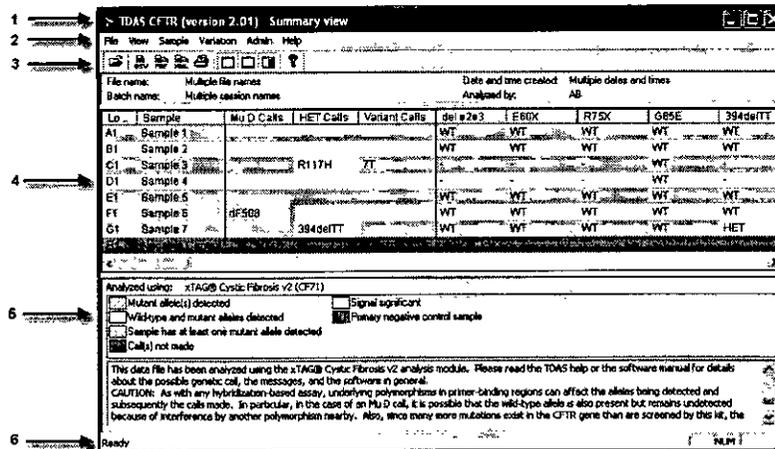
W

Capítulo 3: Cuadros de diálogo y ventanas

Ventana de vista resumida

La **Summary View** (Vista resumida) es la ventana principal del software TDAS. Al abrir un archivo, muestra un resumen del análisis de datos.

Figura 5. Vista resumida



1. Barra de menús 3. Barra de información del archivo 5. Barra de leyenda
2. Barra de herramientas 4. Lista de muestras 6. Barra de estado

Barra de menús

La barra de menús contiene los siguientes menús:

- File (Archivo):** permite abrir o cerrar un archivo, exportar los resultados, ver las propiedades del archivo, imprimir los resultados o salir del programa.
- View (Ver):** permite cambiar las opciones de visualización en áreas como la barra de herramientas, la barra de estado, la barra de información del archivo, la barra de leyenda, las columnas de variaciones y las preferencias.
- Sample (Muestra):** permite marcar una muestra como control negativo principal, y ver o imprimir todos los datos de la muestra o muestras seleccionadas.
- Variation (Variación):** permite ver o imprimir todos los datos de la variación o variaciones seleccionadas.
- Admin (Administración):** permite habilitar o deshabilitar las funciones de inicio de sesión y contraseña, cambiar de identidad, modificar las contraseñas o modificar las opciones.
- Help (Ayuda):** abre el manual de ayuda completo o el cuadro de diálogo About TDAS (Acerca de TDAS).

Barra de herramientas

La barra de herramientas contiene los siguientes iconos:

- Open (Abrir):** abre un archivo de datos
- Export Summary As...(Exportar resumen como...):** exporta los datos resumidos
- Export to PDF...(Exportar a PDF...):** exporta un informe en PDF
- Export to XML...(Exportar a XML...):** exporta los resultados a un archivo XML
- Print (Imprimir):** imprime los datos de resumen.
- Toggle file info bar - (Activar/desactivar la barra de información):** activa o desactiva la barra de información.
- Toggle legend bar - (Activar/desactivar la barra de leyenda):** activa o desactiva la barra de leyenda.
- Toggle variation columns - (Activar/desactivar las columnas de variaciones):** activa o desactiva las columnas de variaciones
- About (Acerca de):** muestra el cuadro de diálogo About TDAS (Acerca de TDAS)

Barra de información del archivo

La barra de información del archivo contiene datos sobre el lote actual:

- File name (Nombre de archivo):** nombre y ubicación del archivo de datos de origen que aparece en pantalla.
- Batch name (Nombre de lote):** nombre que se utiliza para identificar los lotes de los archivos de datos abiertos.
- Date and time created (Fecha y hora de creación):** fecha y hora de creación de los datos.
- Analyzed by (Analizado por):** nombre del usuario que ha iniciado la sesión en TDAS (si la función de inicio de sesión está habilitada).

Cuadrícula de datos

- **Filas de encabezado:** incluyen los nombres de todos los encabezados de columna, incluidos los encabezados Location (Posición) y Sample (Muestra), los nombres de las columnas de resumen y de las variaciones y las Notes and explanations (Notas y explicaciones)
- **Filas de múltiples muestras:** filas individuales que contienen la información de las distintas muestras, una muestra por fila

Barra de leyenda

La leyenda describe el módulo de análisis utilizado para analizar el archivo y los colores empleados para diferenciar las celdas de las identificaciones en la cuadrícula de datos.

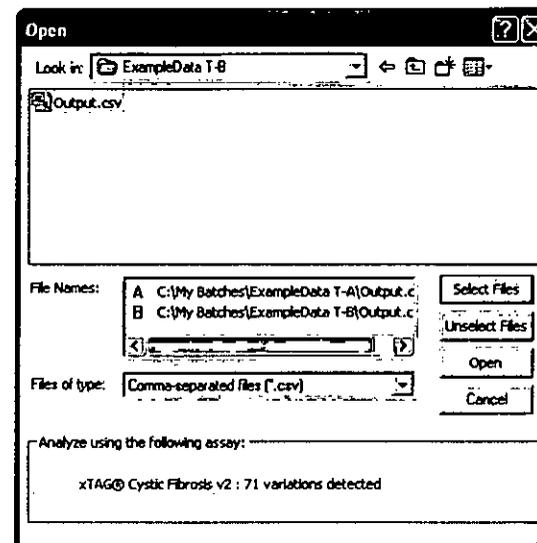
Barra de estado

La barra de estado puede incluir información adicional sobre el análisis como ayuda a la hora de analizar las identificaciones genéticas.

Cuadro de diálogo Abrir

El cuadro de diálogo Open (Abrir) aparece al abrir un archivo. TDAS comprueba que el formato del archivo seleccionado cumple los requisitos del análisis de la prueba xTAG. Este cuadro de diálogo incluye las opciones estándar de Windows para abrir un archivo, además del área Analyze using the following assay (Realizar el siguiente análisis), que muestra el análisis de datos que se aplicará al archivo seleccionado.

Figura 6. Cuadro de diálogo Abrir



Cuadro de diálogo Acerca de TDAS CFTR

En el menú Help (Ayuda), haga clic en About TDAS (Acerca de TDAS) para abrir el cuadro de diálogo About TDAS CFTR (Acerca de TDAS CFTR). Este cuadro muestra la versión de TDAS, la información de copyright y una lista de todos los análisis instalados junto con sus números de versión.

Figura 7. Cuadro de diálogo Acerca de TDAS CFTR

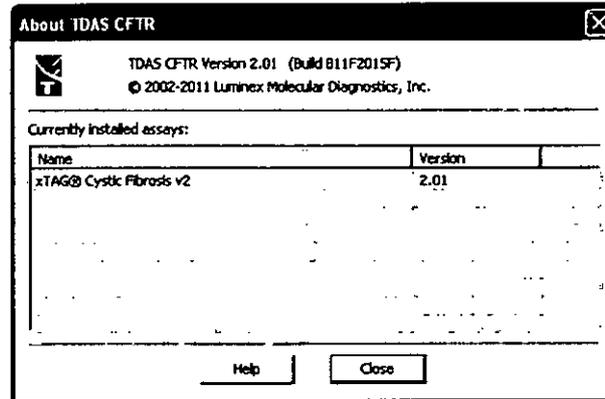
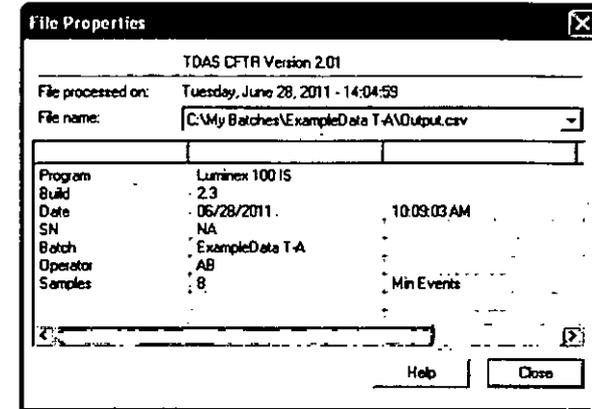


Figura 8. Cuadro de diálogo Propiedades de archivo



Cuadro de diálogo Propiedades de archivo

En el menú File (Archivo), haga clic en Propiedades (Propiedades) para abrir el cuadro de diálogo File Properties (Propiedades de archivo). Este cuadro de diálogo muestra la siguiente información:

- La versión de TDAS empleada para procesar el archivo.
- La fecha y la hora a la que TDAS procesó el archivo.
- El nombre del archivo (incluida la ruta). Si hay varios archivos de datos abiertos, un menú desplegable permite al usuario pasar de un archivo a otro.
- Información extraída del archivo, como por ejemplo:
 - Fecha y hora de creación.
 - Nombre y versión del dispositivo que ha generado los datos.
 - Nombre de la persona que ha creado los datos.
 - Número de serie del dispositivo que ha generado los datos.
 - Nombre del lote.
 - Eventos de muestras

Cuadro de diálogo Datos completos de muestra

Después de seleccionar una muestra para ver sus datos detallados, dispone de las siguientes opciones:

- **Print (Imprimir):** imprime los datos detallados de la muestra.
- **Help (Ayuda):** abre el archivo de ayuda.
- **Close (Cerrar):** cierra la ventana de la vista detallada de la muestra.
- **Close all sample data windows (Cerrar todas las ventanas de datos de muestras):** cierra todas las ventanas abiertas con datos detallados de muestras.

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M. N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



Figura 8. Cuadro de diálogo Datos completos de muestra

Variation	Cell	Raw Signals (RFU)		Background (RFU)		Net Signals (RFU)		Allelic Ratios			AR Thresh
		WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Cell	
del e2e3	WT	4004.0	104.5	110.5	70.0	3893.5	34.5	0.99	0.01	0.85	0.11
Intron 1		4154.5		74.0		4080.5		N/A			
EB0X	WT	3874.0	126.0	90.0	58.0	3784.0	68.0	0.99	0.02	0.85	0.21
R75X	WT	3631.0	184.0	75.0	35.0	3556.0	148.0	0.96	0.04	0.85	0.21
GB5E	WT	3742.0	169.0	74.0	81.0	3718.0	108.0	0.97	0.03	0.86	0.21
394delTT	HET	3544.0	3328.0	41.5	57.5	3502.5	3270.5	0.52	0.48	0.68	0.41
405+3A>C	WT	3697.0	190.0	72.0	58.5	3655.0	123.5	0.97	0.03	0.81	0.21
406-1G>A	WT	3870.0	282.0	127.0	91.0	3743.0	191.0	0.95	0.05	0.70	0.11
444delA	WT	4070.0	105.0	123.0	48.0	3947.0	56.0	0.99	0.01	0.82	0.21
R117C	WT	5637.0	109.0	90.5	48.0	5546.5	61.0	0.99	0.01	0.85	0.21
R117H	WT	5906.0	81.5	73.0	44.0	5784.0	47.5	0.99	0.01	0.85	0.21

Analyzed using: xTAG® Cytok Fibrosis v2 (CF71)

Mutant allele(s) detected Signal significant
 Wild-type and mutant alleles detected Primary negative control sample
 Sample has at least one mutant allele detected
 Call(s) not made

This data file has been analyzed using the xTAG® Cytok Fibrosis v2 analysis module. Please read the IDAS help or the software manual for details about the possible genetic call, the messages, and the software in general.
 CAUTION: As with any hybridization-based assay, underlying polymorphisms in primer-binding regions can affect the alleles being detected and subsequently the calls made. In

Print Help Close Close all sample data windows

Cuadros de diálogo Ver e Imprimir datos completos

Use los cuadros de diálogo View (Ver) y Print Complete Data (Imprimir datos completos) para seleccionar una o varias variaciones y ver o imprimir los datos detallados.

Nota: Esta función sólo está disponible para los usuarios con nivel de acceso total (si está habilitada la protección por contraseña).

Para abrir el cuadro de diálogo View Complete Data (Ver datos completos), seleccione la opción Show Complete Data (Mostrar datos completos) del menú Variation (Variación).

Para abrir el cuadro de diálogo Print Complete Data (Imprimir datos completos), seleccione la opción Print Complete Data (Imprimir datos completos) del menú Variation (Variación).

Estos cuadros de diálogo muestran la lista de variaciones, que se pueden seleccionar, además de los siguientes botones:

- Help (Ayuda): abre el archivo de ayuda
- OK (Aceptar): permite mostrar o imprimir la vista detallada de las variaciones seleccionadas.
- Cancel (Cancelar): cancela la opción y cierra el cuadro de diálogo.

Figura 10. Cuadro de diálogo Ver datos completos

View Complete Data

From the list below, select variation(s) to view the complete data for:

- del e2e3
- EB0X
- R75X
- GB5E
- 394delTT
- 405+3A>C
- 406-1G>A
- 444delA
- R117C
- R117H
- WT

Help OK Cancel

Figura 11. Cuadro de diálogo Imprimir datos completos

Print Complete Data

From the list below, select variation(s) to print the complete data for:

- del e2e3
- EB0X
- R75X
- GB5E
- 394delTT
- 405+3A>C
- 406-1G>A
- 444delA
- R117C
- R117H
- WT

Help OK Cancel

Cuadro de diálogo Datos completos de variación

Después de seleccionar una variación para ver sus datos detallados, dispone de las siguientes opciones:

- Print (Imprimir): imprime los datos detallados de la variación.
- Help (Ayuda): abre el archivo de ayuda.
- Close (Cerrar): cierra la ventana de la vista detallada de la variación.
- Close all variation data windows (Cerrar todas las ventanas de datos de variaciones): cierra todas las ventanas abiertas con datos detallados de variaciones.

Figura 12. Cuadro de diálogo Datos completos de variación

Complete data for variation R11/F1 on batch ExampleData T A, ExampleData T-R

Location	Sample Name	Cell	Raw Signals (MFD)		Background (MFD)		Net Signals (MFD)		Allelic Ratios	
			WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele	WT Allele	Mut Allele
A1	Sample 1	WT	7173.0	138.5	22.0	44.0	7151.0	94.5	0.99	0.01
B1	Sample 2	WT	6901.5	124.5	22.0	44.0	6879.5	80.5	0.99	0.01
C1	Sample 3	HET	3948.0	3082.0	22.0	44.0	3926.0	3038.0	0.51	0.49
D1	Sample 4	WT	4583.5	66.5	22.0	44.0	4561.5	22.5	1.00	0.00
E1	Sample 5	WT	3449.5	56.5	22.0	44.0	3427.5	12.5	1.00	0.00
F1	Sample 6	WT	4948.0	68.0	22.0	44.0	4926.0	24.0	1.00	0.00
G1	Sample 7	WT	5606.0	81.5	22.0	44.0	5784.0	47.5	0.99	0.01

Analyzed using: xTAG® Cystic Fibrosis v2 (CF71)

Mutant allele(s) detected Signal significant
 Will type and mutant alleles detected Primary negative control sample
 Sample has at least one mutant allele detected
 Call(s) not made

This data file has been analyzed using the xTAG® Cystic Fibrosis v2 analysis module. Please read the TDAS help or the software manual for details about the possible genetic call, the messages, and the software in general.
 CAUTION: As with any hybridization-based assay, underlying polymorphisms in primer-binding regions can affect the alleles being detected and subsequently the call.

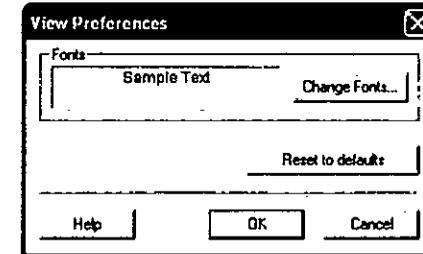
Print Help Close Close all variation data windows

Cuadro de diálogo Ver preferencias

Las preferencias definidas por el usuario se pueden cambiar en el cuadro de diálogo View Preferences (Ver preferencias). Para abrir este cuadro de diálogo, seleccione la opción Preferences (Preferencias) del menú View (Ver). Este cuadro de diálogo incluye los siguientes elementos:

- El campo Fonts (Fuentes) incluye texto de ejemplo con el tipo de fuente actualmente seleccionado.
- Change Fonts... (Cambiar fuentes...): abre un cuadro de diálogo que permite cambiar el tipo de fuente.
- Reset to defaults (Restablecer valores predeterminados): restaura la fuente predeterminada.
- Botones:
 - Help (Ayuda): abre el archivo de ayuda
 - OK (Aceptar): acepta las preferencias configuradas.
 - Cancel (Cancelar): cancela el proceso.

Figura 13. Cuadro de diálogo Ver preferencias



Cuadro de diálogo Imprimir elementos

Nota: Esta función sólo está disponible para los usuarios con nivel de acceso total (si está habilitada la protección por contraseña).

En el menú File (Archivo), seleccione Print All (Imprimir todo) para abrir el cuadro de diálogo Print Items (Imprimir elementos).

El cuadro de diálogo Print Items (Imprimir elementos) contiene las siguientes casillas de verificación y botones:

- Include Summary (Incluir resumen): incluye los datos resumidos en la impresión.
- Include the following Samples (Incluir las siguientes muestras): incluye en la impresión los datos de las muestras seleccionadas.
- Select All Samples (Seleccionar todas las muestras): selecciona todas las muestras de la lista.
- Include the following Variations (Incluir las siguientes variaciones): incluye en la impresión las variaciones seleccionadas.
- Select All Variations (Seleccionar todas las variaciones): selecciona todas las variaciones de la lista.
- El campo "Will result in" (Páginas a imprimir) muestra el número mínimo de páginas que se imprimirán.
- Botones:
 - Help (Ayuda): abre el archivo de ayuda
 - OK (Aceptar): inicia el proceso de impresión.
 - Cancel (Cancelar): cancela el proceso de impresión.

MARISOL MAGINO
 BIOQUIMICA - M.N. 9483
 DT - TECNOLAB S.A.

759

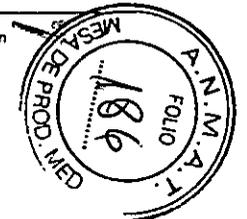
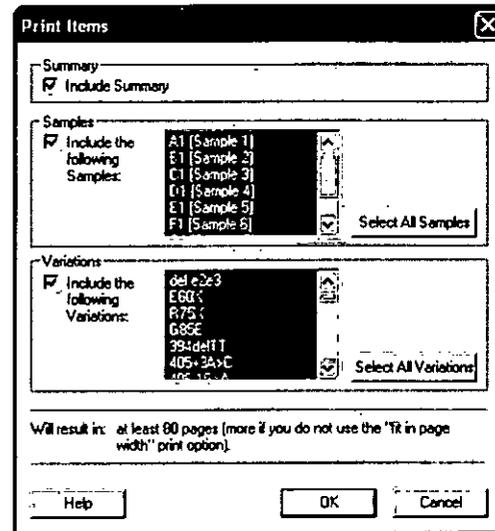
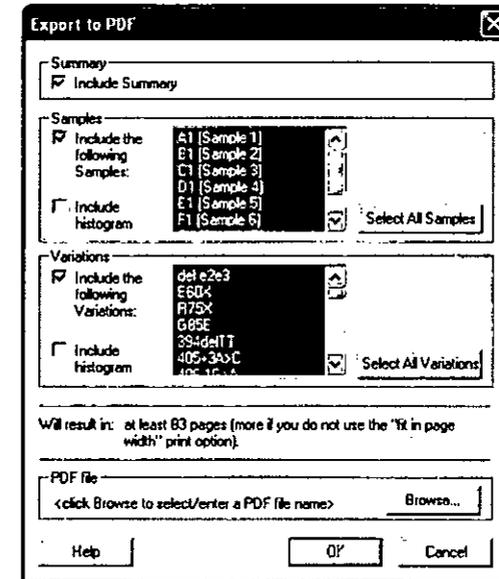


Figura 14. Cuadro de diálogo Imprimir elementos



- **Include histogram (Incluir histograma) (muestras):** incluye en el archivo PDF los histogramas de las muestras seleccionadas.
- **Include the following Variations (Incluir las siguientes variaciones):** incluye las variaciones seleccionadas en el archivo PDF.
- **Include histogram (Incluir histograma) (variaciones):** incluye en el archivo PDF los histogramas de las variaciones seleccionadas.
- **Select All Variations (Seleccionar todas las variaciones):** selecciona todas las variaciones de la lista.
- **Browse (Examinar):** abre un cuadro de diálogo en el que se puede seleccionar o escribir un nombre para el archivo PDF.
- El campo "Will result in" (Páginas a imprimir) muestra el número mínimo de páginas que se imprimirán.
- Botones:
 - **Help (Ayuda):** abre el archivo de ayuda.
 - **OK (Aceptar):** continúa el proceso de exportación y abre el cuadro de diálogo PDF Page Setup (Configuración de página de PDF).
 - **Cancel (Cancelar):** cancela el proceso de exportación.

Figura 15. Cuadro de diálogo Export to PDF (Exportar a PDF).



Cuadro de diálogo Exportar a PDF

Nota: Si la protección por contraseña está habilitada, sólo los usuarios con nivel de acceso total pueden exportar datos detallados de las muestras y variaciones. Todos los usuarios pueden exportar los datos de la vista resumida. Si el comando Export to PDF (Exportar a PDF) aparece atenuado, tendrá que instalar de nuevo TDAS y permitir privilegios de instalación de impresoras. Póngase en contacto con el administrador del sistema informático si no dispone de los privilegios apropiados.

En el menú File (Archivo), haga clic en Export to PDF (Exportar a PDF) para abrir el cuadro de diálogo Export to PDF (Exportar a PDF).

Están disponibles las siguientes casillas de verificación y botones en el cuadro de diálogo Export to PDF (Exportar a PDF):

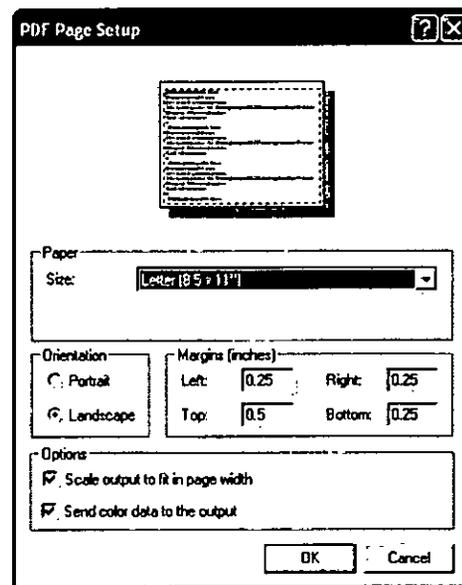
- **Include Summary (Incluir resumen):** incluye los datos resumidos en el PDF.
- **Include the following Samples (Incluir las siguientes muestras):** incluye en el archivo PDF los datos de las muestras seleccionadas.
- **Select All Samples (Seleccionar todas las muestras):** selecciona todas las muestras de la lista.

El cuadro de diálogo PDF Page Setup (Configuración de página de PDF) se abre al pulsar OK (Aceptar) en el cuadro de diálogo Export to PDF (Exportar a PDF).

Los siguientes elementos están disponibles en el cuadro de diálogo PDF Page Setup (Configuración de página de PDF):

- Paper Size (Tamaño del papel): seleccione el tamaño de papel para el PDF.
- Orientation (Orientación): seleccione Portrait (Vertical) o Landscape (Horizontal).
- Margins (Márgenes): especifique los márgenes en pulgadas.
- Scale output to fit in page width (Ajustar la impresión al ancho de página) ajusta cada cuadrícula de datos de forma que ajuste horizontalmente en una página.
- Send color data to the output (Enviar datos de color a la salida): representa todos los colores de la pantalla en el informe PDF.
- OK (Aceptar): inicia el proceso de exportación.
- Cancel (Cancelar): cancela el proceso de exportación.

Figura 16. Cuadro de diálogo Configuración de página de PDF



Cuadros de diálogo de inicio de sesión de TDAS

Hay dos cuadros de diálogo de inicio de sesión: en uno sólo se solicita un nombre de usuario, mientras que el otro requiere una contraseña. Aunque TDAS no esté protegido por contraseña, siempre se puede introducir un nombre de usuario para que aparezca en la pantalla, los informes impresos y los archivos exportados. Si está protegido por contraseña, los usuarios deben iniciar la sesión en TDAS con una contraseña. La contraseña determina el nivel de acceso (configurado inicialmente durante la instalación) que el usuario tiene en una determinada sesión de TDAS. Los usuarios con nivel de acceso total pueden cambiar las contraseñas durante una sesión (consulte el apartado *Cuadro de diálogo Cambiar contraseñas*).

El cuadro de diálogo Log-on (Inicio de sesión) se abre:

- Al iniciar TDAS, si el inicio de sesión está habilitado.
- Si se ha superado el tiempo de desconexión de TDAS.
- Si se cambia de identidad.
- Al habilitar la función de inicio de sesión si TDAS no la tiene habilitada o no está protegido por contraseña.

El cuadro de diálogo Log-on (Inicio de sesión) contiene los siguientes elementos:

- Cuadro de texto User Name (Nombre de usuario): es el nombre que aparece en la pantalla, los informes impresos y los archivos exportados (se puede dejar en blanco).
- Cuadro de texto Password (Contraseña) (sólo está disponible en el cuadro de diálogo Log-on (Inicio de sesión) con contraseña): la contraseña introducida determina el nivel de acceso que tiene el usuario para esa sesión de TDAS.
- Casilla de verificación Always show log-on dialog at startup (Mostrar siempre el cuadro de inicio de sesión al iniciar): el inicio de sesión se deshabilita si NO está marcada. Esta opción únicamente está disponible al iniciar TDAS y sólo si la protección por contraseña NO está habilitada.
- Botones:
 - Help (Ayuda): abre el archivo de ayuda
 - OK (Aceptar): inicia una sesión en TDAS.
 - Exit TDAS (Salir de TDAS): cancela el proceso de inicio de sesión y sale del software. Este botón sólo aparece al inicio o si se supera el tiempo de desconexión.
 - Cancel (Cancelar): cancela el proceso. Este botón sólo aparece si el usuario cambia de identidad seleccionando Admin | Switch Identity... (Administración|Cambiar de identidad...) en el menú principal.

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA M.N. 9483
DT-TECNOLAB S.A.

7597

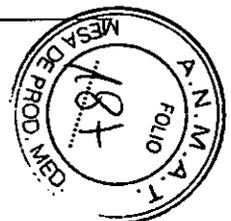


Figura 17. Cuadro de diálogo de inicio de sesión en TDAS

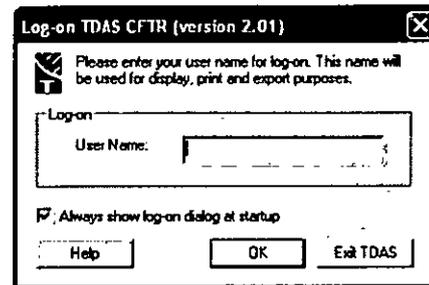
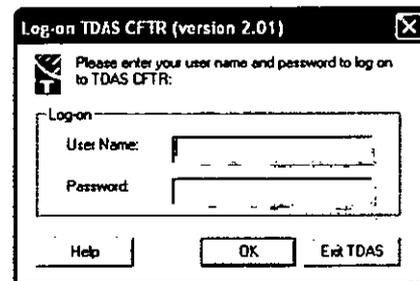


Figura 18. Cuadro de diálogo de inicio de sesión en TDAS (con contraseña)



Cuadro de diálogo Configurar contraseñas

Nota: Este cuadro de diálogo sólo se utiliza si está habilitada la protección por contraseña.

En el menú Admin (Administración), seleccione **Enable Password (Habilitar contraseña)** para abrir el cuadro de diálogo **Setup Passwords (Configurar contraseñas)**.

El cuadro de diálogo incluye dos secciones:

Full Access Level (Nivel de acceso total): permite configurar la contraseña para acceder con los privilegios del nivel de acceso total.

- **New Password (Nueva contraseña):** introduzca la nueva contraseña.
- **Confirm New Password (Confirmar nueva contraseña):** campo para confirmar la nueva contraseña.

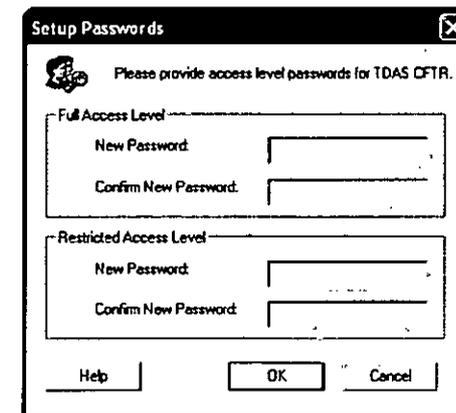
Restricted Access Level (Nivel de acceso restringido): permite configurar la contraseña para acceder con los privilegios del nivel de acceso restringido.

- **New Password (Nueva contraseña):** introduzca la nueva contraseña.
- **Confirm New Password (Confirmar nueva contraseña):** campo para confirmar la nueva contraseña.

Botones:

- **Help (Ayuda):** abre el archivo de ayuda
- **OK: (Aceptar)** establece las contraseñas en el sistema.
- **Cancel (Cancelar):** cancela el proceso.

Figura 19. Cuadro de diálogo Configurar contraseñas



Cuadro de diálogo Deshabilitar contraseña

Nota: Únicamente los usuarios con nivel de acceso total pueden deshabilitar las funciones de inicio de sesión o contraseña.

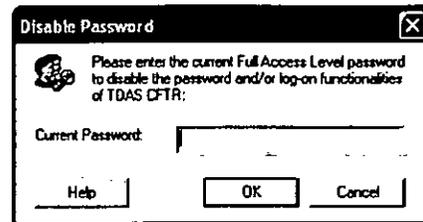
En el menú Admin (Administración), haga clic en **Disable Password (Deshabilitar contraseña)** para abrir el cuadro de diálogo **Disable Password (Deshabilitar contraseña)**. Este campo sólo incluye un campo de texto, **Current Password (Contraseña actual)**, en el que el usuario escribe la actual contraseña para el nivel de acceso total.

Si el acceso a TDAS se protege con contraseña, al deshabilitar la función de inicio de sesión también se deshabilita la protección por contraseña. El cuadro de diálogo **Disable Password (Deshabilitar contraseña)** se abre al deshabilitar las funciones de inicio de sesión y contraseña.

Este cuadro de diálogo contiene los siguientes elementos:

- Un cuadro de texto donde se escribe la actual contraseña para el nivel de acceso total, que es necesaria para deshabilitar la función de contraseña.
- Botones:
 - **Help (Ayuda):** abre el archivo de ayuda.
 - **OK (Aceptar):** deshabilita la función.
 - **Cancel (Cancelar):** cancela el proceso.

Figura 20. Cuadro de diálogo Deshabilitar contraseña



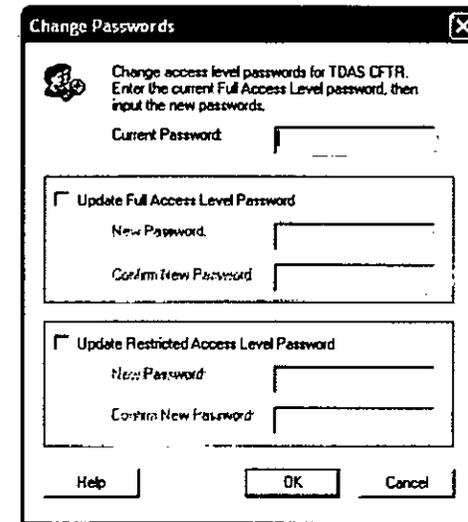
Cuadro de diálogo Cambiar contraseñas

Nota: Únicamente los usuarios con nivel de acceso total pueden cambiar contraseñas.

Use este cuadro de diálogo si TDAS está protegido por contraseña y desea cambiar las contraseñas. En el menú Admin (Administración), seleccione Change Passwords (Cambiar contraseñas). El cuadro de diálogo incluye dos casillas de verificación:

- **Update Full Access Level Password (Actualizar contraseña de nivel de acceso total):** marque esta casilla para actualizar la contraseña del nivel de acceso total.
 - **New Password (Nueva contraseña):** campo para introducir la nueva contraseña.
 - **Confirm New Password (Confirmar nueva contraseña):** campo para confirmar la nueva contraseña.
- **Update Restricted Access Level Password (Actualizar contraseña de nivel de acceso restringido):** marque esta casilla para actualizar la contraseña del nivel de acceso restringido.
 - **New Password (Nueva contraseña):** campo para introducir la nueva contraseña.
 - **Confirm New Password (Confirmar nueva contraseña):** campo para confirmar la nueva contraseña.
- Botones:
 - **Help (Ayuda):** abre el archivo de ayuda.
 - **OK:** actualiza las contraseñas en el sistema.
 - **Cancel (Cancelar):** cancela el proceso.

Figura 21. Cuadro de diálogo Cambiar contraseñas



Cuadro de diálogo Opciones

Si la función de inicio de sesión está habilitada, es posible configurar TDAS para que se desconecte si ha estado inactivo durante un tiempo superior a un periodo de tiempo predefinido. Únicamente los usuarios con nivel de acceso total pueden modificar el tiempo de desconexión.

En el menú Admin (Administración), seleccione Options (Opciones) para abrir el cuadro de diálogo Options (Opciones).

En este cuadro de diálogo sólo hay un campo de texto, Timeout Period (Tiempo de desconexión), donde se especifica el número de minutos del periodo de tiempo para la desconexión.

Nota: El tiempo de desconexión predeterminado es de 10 minutos. Para deshabilitar esta función, especifique un periodo de 0.

Botones:

- **OK (Aceptar):** establece el tiempo de desconexión.
- **Cancel (Cancelar):** cancela el proceso.

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

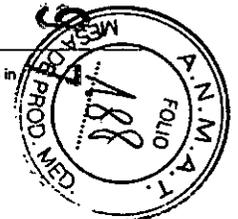
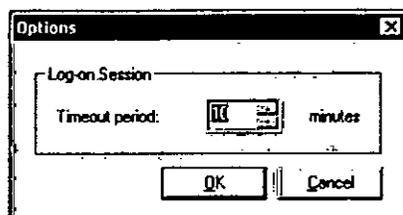


Figura 22. Cuadro de diálogo Opciones



Cuadro de diálogo Identificar control negativo

Una vez seleccionado el archivo de datos que se va a analizar, debe identificar las muestras de control negativo antes de seleccionar las opciones de máscara. Marque las muestras como controles negativos en el cuadro de diálogo Identify Negative Control (Identificar control negativo).

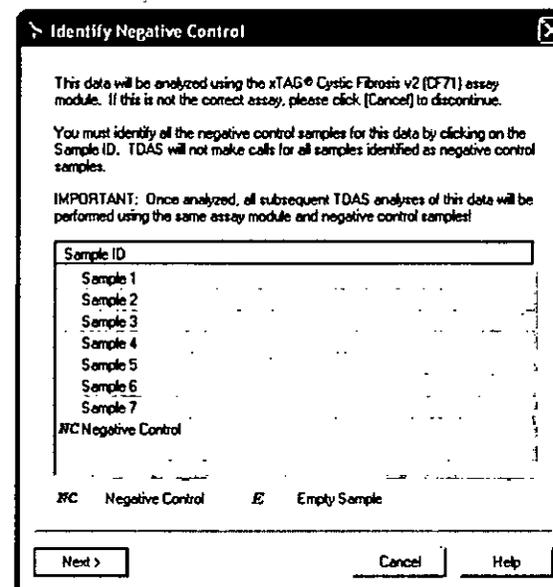
Este cuadro de diálogo contiene los siguientes elementos:

- Información sobre el análisis. Asegúrese de que se trata del análisis correcto. Si se trata de otro análisis, pulse Cancel (Cancelar) y compruebe si los archivos de datos son correctos.
- Un cuadro de lista con los ID de las muestras de los archivos de datos seleccionados. Seleccione los controles negativos haciendo clic en los ID de las muestras. Haga clic de nuevo para cancelar la selección. Las muestras descritas como "control negativo" se identifican automáticamente. Las muestras vacías se marcan automáticamente con la letra E.

Botones:

- **Next** (Siguiente): pasa a la selección de opciones de máscara. Sólo se habilita si se ha marcado al menos una muestra como control negativo.
- **Cancel** (Cancelar): cancela el proceso.
- **Help** (Ayuda): abre el archivo de ayuda

Figura 23. Cuadro de diálogo Identificar control negativo



Cuadro de diálogo Editor de máscaras

Una vez identificados los controles negativos, seleccione las opciones de máscara en el cuadro de diálogo Mask Editor (Editor de máscaras). No es posible seleccionar máscaras en muestras identificadas como controles negativos.

Este cuadro de diálogo contiene los siguientes elementos:

- Información sobre el análisis. Asegúrese de que el primer párrafo del cuadro de diálogo muestra el análisis correcto. Si se trata de otro análisis, pulse Cancel (Cancelar) y compruebe si el archivo de datos es correcto.
- Información sobre los paneles de variaciones disponibles para el análisis especificado.
- Una nota importante que indica al usuario que, una vez analizados los datos, estas mismas opciones de máscara y el tipo de análisis (indicado en el primer párrafo del cuadro de diálogo) serán los que se utilicen para cualquier análisis posterior de los datos con TDAS.
- Un cuadro de lista con los ID de las muestras de los archivos de datos seleccionados. Los encabezados de las columnas muestran los nombres de todos los paneles de disponibles.

Haga clic en la columna adecuada para indicar qué paneles se deben analizar. Los paneles seleccionados se señalan con una marca de verificación.

- Botones:
 - Back (Atrás): regresa al cuadro de diálogo Identify Negative Control (Identificar control negativo).
 - Next (Siguiente): pasa a confirmar las opciones de máscara seleccionadas. Sólo se habilita si se ha seleccionado un panel para cada muestra.
 - Cancel (Cancelar): cancela el proceso.
 - Help (Ayuda): abre el archivo de ayuda

Figura 24. Cuadro de diálogo Editor de máscaras

This data will be analyzed using the xTAG® Cystic Fibrosis v2 (DF71) assay module. If this is not the correct assay, please click [Cancel] to discontinue.

You must select either to mask each sample to display the ADMG panel or the full panel.

IMPORTANT: Once analyzed, all subsequent TDAS analyses of this data will be performed using the same assay module and masking option for all samples!

Sample ID	ADMG Panel	Full Panel
Sample 1		✓
Sample 2		✓
Sample 3	✓	
Sample 4	✓	
Sample 5		✓
Sample 6		✓
Sample 7		✓
NC Negative Control		

< Back Next > Cancel Help

muestra, excepto las muestras de control negativo. Compruebe que se han seleccionado los valores objetivo correctos para cada ID de muestra. Para cambiar las opciones seleccionadas, pulse Back (Atrás). Si todas las máscaras seleccionadas son correctas, marque la casilla de verificación del encabezado de la columna de cada panel.

- Una nota importante (en color rojo) indicando el tipo de análisis que TDAS utilizará para analizar los datos seleccionados. Si se trata de otro análisis, pulse Cancel (Cancelar) y compruebe si se ha seleccionado un archivo de datos incorrecto. Una vez analizados los datos, todos los análisis posteriores de los datos se realizarán con el mismo análisis y las mismas opciones de máscara.

Botones:

- Back (Atrás): regresa al cuadro de diálogo Mask Editor (Editor de máscaras).
- Apply (Aplicar): aplica las opciones de máscara seleccionadas y muestra el resultado. Sólo se habilita después de haber marcado el cuadro de los encabezados de columna de todos los paneles.
- Print (Imprimir): imprime un informe de las opciones de máscara seleccionadas para cada muestra.
- Cancel (Cancelar): cancela el proceso.
- Help (Ayuda): abre el archivo de ayuda

Cuadro de diálogo Confirmación de máscaras

Después de seleccionar las opciones de máscara, confírmelas en el cuadro de diálogo Mask Confirmation (Confirmación de máscaras)

Este cuadro de diálogo contiene los siguientes elementos:

- Un cuadro de lista con todos los ID de las muestras de los archivos de datos seleccionados y columnas que muestran los valores objetivo seleccionados para cada

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA M.N. 9483
DT. TECNOLAB S

7597

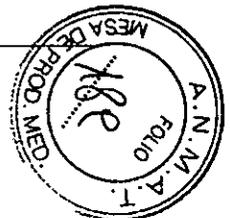
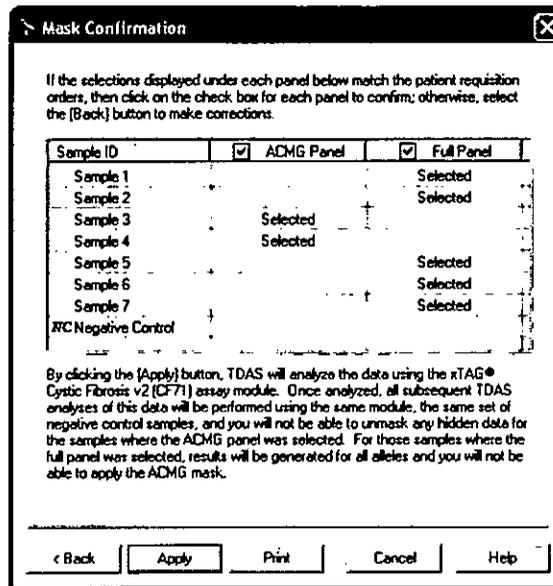


Figura 25. Cuadro de diálogo Confirmación de máscaras



Capítulo 4: Análisis xTAG realizados por TDAS CFTR

El análisis para fibrosis quística xTAG® v2 (para uso en pruebas de diagnóstico in vitro)

El análisis para fibrosis quística xTAG® v2 consta de varios loci bialélicos y trialélicos y dos polimorfismos especiales. Cada locus bialélico puede generar las mismas identificaciones genéticas basadas en las señales procedentes de dos sondas de hibridación. Cada locus trialélico puede generar las mismas identificaciones genéticas basadas en señales procedentes de tres sondas de hibridación (cuando se muestra el panel completo). Con respecto a los loci trialélicos R347P/R347H y 2183/2184, si se decide mostrar sólo el panel de variaciones ACMG para una determinada muestra, se enmascararán los alelos R347H y 2183AA>G, ya que estas mutaciones no forman parte del panel ACMG. Si sólo se muestra el panel de variaciones ACMG, los alelos R347P y 2184delA se analizarán junto con sus alelos naturales respectivos como loci bialélicos.

El análisis incluye dos polimorfismos especiales: 5T/7T/9T e I506V, I507V, F508C. Las variantes 5T/7T/9T se analizan de forma similar a los loci trialélicos (con la diferencia de que ninguno de los tres alelos se considera como alelo natural) y la visualización de la identificación depende de la identificación de R117H. Las variantes I506V, I507V, F508C tienen tres sondas asociadas, pero se analizan por separado y cada una de ellas detecta la presencia de su mutación respectiva (por ejemplo, la sonda I506V detecta la mutación I506V). La visualización de la identificación de las variantes I506V, I507V, F508C depende de las identificaciones de I507 y de F508.

La identificación de los polimorfismos especiales puede ser CH (Call Hidden, identificación oculta), lo que indica que la identificación está oculta. El que una identificación quede oculta o no depende del locus de referencia (es decir, R117H para las variantes 5T/7T/9T, y de I507 y de F508 para las variantes I506V, I507V, F508C).

Visualización de identificaciones ocultas

Nota: La función que permite activar y desactivar la visualización de identificaciones ocultas sólo está disponible para clientes de países distintos de los Estados Unidos.

Estos usuarios pueden mostrar las identificaciones ocultas de los polimorfismos especiales mediante una de las siguientes opciones:

- En la vista resumida, haga clic con el botón secundario en cualquier celda de la muestra y seleccione el elemento de menú **Hide call for 5T/7T/9T** (Ocultar la identificación de 5T/7T/9T) o **Hide call for I506V,I507V,F508C** (Ocultar la identificación de I506V, I507V, F508C) en el menú emergente.
- En la vista resumida, seleccione la muestra apropiada. Para seleccionar varias muestras, mantenga pulsada la tecla **Ctrl**; para seleccionar un grupo de muestras consecutivas, mantenga pulsada la tecla **Shift** (Mayús) y pulse las teclas de flecha arriba y abajo. Desde el menú **Sample** (Muestra), seleccione **Hide call for 5T/7T/9T** (Ocultar la identificación de 5T/7T/9T) o **Hide call for I506V, I507V, F508C** (Ocultar la identificación de I506V, I507V, F508C).

Archivo de control de máscaras

Si se utiliza el modo de línea de comandos, hace falta un archivo de control de máscaras válido para poder especificar qué panel de variaciones representar. En este análisis sólo se puede elegir una opción: panel **ACMG** o panel **FULL** (Completo) (no admite máscaras de variaciones ni de genes). Consulte el prospecto correspondiente para saber qué mutaciones incluyen los paneles de cada kit.

A continuación figura un ejemplo de un archivo de control de máscaras para el análisis de fibrosis quística xTAG® v2:

Ejemplo:

TDAS Mask Control File (Archivo de control de máscaras de TDAS)

Date: November 28, 2008 (Fecha: 28 de noviembre de 2008)

Created by: AB (Creado por: AB)

Batch: xxxxxxxxxxxx (Lote: xxxxxxxxxxxx)

The **Listed_Action** command field defines the action for the listed variations or genes (if an assay tests for more than one gene) (El campo de comando **Listed_Action** define la acción correspondiente a los genes o variaciones enumerados (si la prueba analiza varios genes)).

Since the xTAG Cystic Fibrosis v2 assay does not support variation masking or gene masking, always use "HIDE" as the command action (Puesto que el análisis de fibrosis quística xTAG v2 no permite enmascarar variaciones ni genes, utilice siempre "HIDE" como acción de comando).

::Listed_Action=HIDE

The **Non_Listed_Sample_Action** command field defines what action to take for the samples in the run that are not listed in this mask control file (El campo de comando **Non_Listed_Sample_Action** define la acción que se realizará en las muestras del análisis no incluidas en este archivo de control de máscaras).

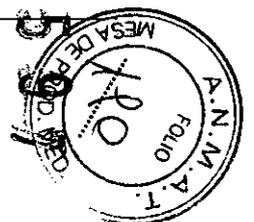
::Non_Listed_Sample_Action=SHOW_FULL

The sample IDs listed below are given specific instructions as to which panel of variations to analyze/display (Los ID de las muestras a continuación incluyen instrucciones específicas sobre qué panel de variaciones se analizará/visualizará).

%%Sample 1%%, {ACMG} (%%Muestra 1%%, {ACMG})

%%Sample 2%%, {ACMG} (%%Muestra 2%%, {ACMG})

%%Sample 3%%, {ACMG} (%%Muestra 3%%, {ACMG})



%%Sample 4%%, {FULL} (%%Muestra 4%%, {FULL})
%%Negative Control%%, {FULL}

Este archivo genera los siguientes resultados:

- Para la Muestra 1, Muestra 2 y Muestra 3 sólo aparece información genotípica de las variaciones del panel ACMG.
- Para la Muestra 4 aparece información genotípica de todas las variaciones detectadas en el análisis.
- Para las muestras no incluidas en este archivo de control de máscaras aparece información genotípica de todas las variaciones detectadas en el análisis.
- El control negativo no se ve afectado por la máscara, ya que todas las muestras descritas como "negative control" (control negativo) se tratan de forma automática como muestras de control negativo. Consulte el prospecto del kit correspondiente para saber cuál es la convención de nomenclatura recomendada para los ID de muestra.

Si desea información adicional sobre cómo crear archivos de control de máscaras para la línea de comandos, consulte el apartado *Máscaras de datos*.

Identificaciones posibles

Las identificaciones y los datos se muestran en distintas vistas de TDAS CFTR e incluyen los siguientes componentes específicos del análisis:

Loci bialélicos:

- **WT:** sólo se ha detectado el alelo natural
- **HET:** se han detectado tanto el alelo natural como el mutante
- **Mu D:** se ha detectado el alelo mutante
- **No Call:** no se pudo realizar una identificación
- **NS:** no se obtuvo señal alguna debido a una posible eliminación homocigótica para el amplimero correspondiente
- -: identificación enmascarada por el usuario

Loci trialélicos:

- **WT:** sólo se ha detectado el alelo natural
- **WT D:** se ha detectado el alelo natural correspondiente
- **HET:** se han detectado tanto el alelo natural como el mutante
- **Mu D:** se ha detectado el alelo mutante correspondiente
- **No Call:** no se pudo realizar una identificación
- **NS:** no se detectó señal alguna para este alelo mutante
- -: identificación enmascarada por el usuario

Variantes 5T/7T/9T:

- **5T D:** se ha detectado el alelo 5T
- **7T D:** se ha detectado el alelo 7T
- **9T D:** se ha detectado el alelo 9T
- **5T/7T D:** se han detectado los alelos 5T y 7T
- **5T/9T D:** se han detectado los alelos 5T y 9T

- **7T/9T D:** se han detectado los alelos 7T y 9T
- **CH:** identificación oculta debido a que la identificación para R117H no es HET ni Mu D
- **No Call:** no se pudo realizar una identificación
- **UnCalled:** no se pudo realizar una identificación (los criterios utilizados para realizar esta identificación son los mismos que para No Call, pero UnCalled se utiliza para mostrar identificaciones que aparecen inicialmente como "CH" y se cambian después manualmente para mostrar la identificación oculta)

Nota: La función que permite activar y desactivar la visualización de identificaciones ocultas sólo está disponible para clientes de países distintos de los Estados Unidos.

- **I506V D:** se ha detectado la variante I506V
- **I507V D:** se ha detectado la variante I507V
- **F508C D:** se ha detectado la variante F508C
- **I506V, I507V D:** se han detectado las variantes I506V e I507V
- **I506V, F508C D:** se han detectado las variantes I506V e F508C
- **I506V, I507V, F508C D:** se han detectado las variantes I506V, I507V y F508C
- **ND:** no se han detectado las variantes I506V, I507V, F508C
- **CH:** identificación oculta debido a que las identificaciones para dI507 y dF508 no son Mu D
- **No Call:** no se pudo realizar una identificación
- **UnCalled:** no se pudo realizar una identificación (los criterios utilizados para realizar esta identificación son los mismos que para No Call, pero UnCalled se utiliza para mostrar identificaciones que aparecen inicialmente como "CH" y se cambian después manualmente para mostrar la identificación oculta)

Nota: La función que permite activar y desactivar la visualización de identificaciones ocultas sólo está disponible para clientes de países distintos de los Estados Unidos.

En los apartados *Mensajes de la vista resumida* y *Mensajes de la vista detallada* encontrará una lista de los posibles mensajes No Call (Sin identificación).

Nota: Al igual que sucede en los análisis basados en la hibridación, los polimorfismos subyacentes en las regiones de unión de los cebadores pueden afectar a los alelos que se están detectando y, por consiguiente, a las identificaciones realizadas. En el caso concreto de una identificación Mu D, es posible que el alelo natural también esté presente, pero no se detecte debido a la interferencia de otro polimorfismo cercano.

En la barra de leyenda de la parte inferior de la página de visualización aparece el nombre y la versión del módulo de análisis utilizado, junto con una descripción (específica del análisis) de los colores utilizados para distinguir las celdas de la cuadrícula de presentación de datos. En el caso del análisis para fibrosis quística xTAG v2, la leyenda incluye seis elementos que indican los colores utilizados:

- **Mutant allele(s) detected** (Se han detectado alelos mutantes): destaca las celdas para indicar que en esa muestra se ha detectado al menos un alelo mutante para la variación correspondiente.

- **Wild-type and mutant alleles detected:** (Se han detectado alelos mutantes y naturales): destaca las celdas para indicar que en esa muestra se ha detectado el alelo natural y un alelo mutante para la variación correspondiente.
- **Sample has at least one mutant allele detected** (En la muestra hay al menos un alelo mutante): destaca las celdas Location (Posición) y Sample (Muestra) si en esa muestra se ha detectado un alelo mutante para al menos una variación.
- **Call(s) not made** (No se han realizado identificaciones): destaca las celdas de datos donde no se pudo realizar una identificación, y destaca la celdas Location (Posición), Sample (Muestra) y Notes and explanations (Notas y explicaciones) a fin de indicar que al menos una celda de datos de esa muestra tiene un mensaje No Call (Sin identificación).
- **Signal significant** (Señal significativa): se utiliza sólo en las vistas detalladas (no en la vista resumida) para indicar celdas con una señal neta para las que la correspondiente señal sin procesar es significativa.
- **Primary negative control sample** (Muestra de control negativo principal): destaca las celdas de la muestra de control negativo principal en la vista resumida y en las vistas detalladas de las variaciones (celdas de datos, celdas Location (Posición), Sample (Muestra) y Notes and explanations (Notas y explicaciones)).

Mensajes de la vista resumida

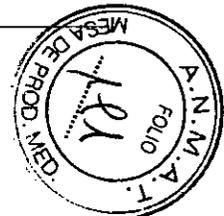
Los siguientes mensajes pueden aparecer en la columna **Notes and explanations**(Notas y explicaciones) de la **Summary View**(Vista resumida):

Mensajes	Explicación
This well was not read by the Luminex machine (El analizador Luminex no ha leído este pocillo).	No hay datos disponibles porque el analizador Luminex no ha leído ningún valor en el pocillo.
This well has been identified as a negative control sample (Este pocillo ha sido identificado como una muestra de control negativo).	Se trata de una muestra de control negativo, pero no la muestra de control negativo principal.
Assay failed: "< instrument message >" (Fallo de análisis: "<mensaje del instrumento>"). Check the Luminex instrument for details (Advertencia: "<mensaje del instrumento>". Compruebe el analizador Luminex para ver los detalles).	El analizador Luminex emitió un mensaje de error "< instrument message >" (mensaje del instrumento) en el apartado Warnings/Errors (Advertencias/Errores) del archivo de salida correspondiente a la muestra de control negativo principal. Compruebe los registros del analizador Luminex para obtener más información.
Assay failed: "Sample Empty" message from the Luminex machine for the primary negative control sample (Fallo de análisis: mensaje de "Muestra vacía" del analizador Luminex para la muestra de control negativo principal).	El analizador Luminex detectó que el pocillo de la muestra de control negativo principal estaba vacío, por lo que no pudo hacer ninguna lectura fiable del mismo.

Tabla . continuación

Mensajes	Explicación
Assay failed: "User cancel" message from the Luminex machine for the primary negative control sample (Fallo de análisis: mensaje de "Cancelación de usuario" del analizador Luminex para la muestra de control negativo principal).	El usuario detuvo el analizador Luminex mientras leía el pocillo de la muestra de control negativo principal, por lo que no se pudo realizar ninguna lectura fiable del mismo.
Assay failed: low bead count(s) for the primary negative control sample (Fallo de análisis: bajo recuento de microesferas para la muestra de control negativo principal).	El recuento de microesferas de al menos una de las poblaciones de microesferas utilizadas en el kit es demasiado bajo para muestra de control negativo principal. Esto podría indicar que las lecturas del pocillo en cuestión no son fiables.
Assay failed: unexpected value(s) encountered for the primary negative control sample (Fallo de análisis: se han encontrado valores imprevistos para la muestra de control negativo principal).	Se ha detectado un valor imprevisto en al menos una variación de la muestra de control negativo principal, lo que pone en cuestión los valores de esta serie del análisis.
Assay failed: a primary negative control signal exceeds acceptable value (Fallo de análisis: una señal del control negativo principal supera el valor aceptable).	Al menos uno de los valores del control negativo principal supera el umbral aceptable, lo que plantea dudas sobre la fiabilidad de los valores de esta serie del análisis.
Sample failed: "< instrument message >" (Fallo de muestra: "<mensaje del instrumento>"). Check the Luminex instrument for details (Advertencia: "<mensaje del instrumento>". Compruebe el analizador Luminex para ver los detalles).	El analizador Luminex emitió un mensaje de error "< instrument message >" (mensaje del instrumento) en el apartado Warnings/Errors (Advertencias/Errores) del archivo de salida correspondiente a esta muestra. Compruebe los registros del analizador Luminex para obtener más información.
Sample failed: "Sample Empty" message from the Luminex machine for this well (Fallo de muestra: mensaje de "Muestra vacía" del analizador Luminex para este pocillo).	Hay un error en la muestra porque el analizador Luminex detectó que el pocillo estaba vacío y no pudo hacer ninguna lectura fiable.
Sample failed: "User cancel" message from the Luminex machine for this well (Fallo de muestra: mensaje de "Cancelación del usuario" del analizador Luminex para este pocillo).	El usuario detuvo el analizador Luminex mientras leía el pocillo de esta muestra.
Sample failed: low bead counts, unexpected values, or inadequate signals for all variations (Fallo de muestra: el recuento de microesferas es bajo, hay valores imprevistos o las señales de todas las variaciones son inadecuadas).	Todas las variaciones de la muestra tienen un recuento de microesferas bajo, se detectó un valor imprevisto o las señales son bajas, lo que indica que las lecturas de la muestra no son fiables.
Variation(s) failed: low bead count(s) (Fallo de variaciones: el recuento de microesferas es bajo).	El recuento de microesferas de una o más variaciones es demasiado bajo, lo que indica que las lecturas del pocillo no son fiables.

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT-TECNOLAB S.A.



7597

Tabla . *continuación*

Mensajes	Explicación
Variation(s) failed: unexpected value(s) encountered (Fallo de variaciones: se han encontrado uno o varios valores imprevistos).	En esta muestra se ha encontrado un valor imprevisto para una o más variaciones, lo que indica que las lecturas del pocillo no son fiables.
Variation(s) failed: signal(s) inconsistent with local deletion (Fallo de variaciones: las señales no concuerdan con la deleción local).	La señal de al menos una variación del exón 3 no concuerda con la identificación de la variación de deleción (del e2e3). Esto impide que se realicen identificaciones genéticas para del e2e3 y cualquiera de las variaciones del exón 3.
Variation(s) failed: signal(s) inadequate (Fallo de variaciones: la señal o señales son inadecuadas).	La señal o señales de al menos una variación de la muestra no cumplen el requisito del umbral de señal ni el requisito del umbral de relación señal/ ruido, lo que indica que las lecturas del pocillo no son fiables.
Variation failed: raw signal(s) not within predefined ranges (Fallo de variación: las señales sin procesar no están dentro de los intervalos predefinidos).	Las señales de los intrones 1 y 3 correspondientes a del e2e3 no concuerdan entre si.
Variation(s) failed: allelic ratio(s) not within predefined ranges (Fallo de variaciones: las proporciones alélicas no están dentro de los intervalos predefinidos).	La proporción alélica de una o más variaciones no se encuentra dentro de los intervalos predeterminados que permitirían obtener una identificación.
Warning: presence of benign variant(s) affected interpretation of the dl507/dF508 result. Refer to Kit Package Insert for details (Advertencia: la presencia de una o más variantes benignas afectó a la interpretación del resultado de dl507/dF508. Consulte el prospecto del kit para obtener información detallada).	Se ha detectado al menos una de las variantes benignas (I506V, I507V, F508C) cuando dl507 o dF508 tiene asignada la identificación Mu D.
Warning: "< instrument message >" (Advertencia: "<mensaje del instrumento>"). Check the Luminex instrument for details (Advertencia: "<mensaje del instrumento>"). Compruebe el analizador Luminex para ver los detalles).	El análisis de la muestra se realiza normalmente, pero el mensaje advierte al usuario que puede haberse producido un problema durante la lectura de datos que podría afectar a los resultados. Compruebe los registros del analizador Luminex para obtener más información.

Mensajes de la vista detallada

En la columna Notes and explanations (Notas y explicaciones) de la Detailed Views (Vistas detallada) pueden aparecer los siguientes mensajes:

Mensajes	Explicación
This well was not read by the Luminex machine (El analizador Luminex no ha leído este pocillo).	No hay datos disponibles porque el analizador Luminex no ha leído ningún valor en el pocillo.
This well has been identified as a negative control sample (Este pocillo ha sido identificado como una muestra de control negativo).	Se trata de una muestra de control negativo, pero no la muestra de control negativo principal.
Assay failed: "<instrument message>" (Fallo de análisis: "<mensaje del instrumento>"). Check the Luminex instrument for details (Advertencia: "<mensaje del instrumento>"). Compruebe el analizador Luminex para ver los detalles).	El analizador Luminex emitió un mensaje de error "<instrument message>" (mensaje del instrumento) en el apartado Warnings/Errors (Advertencias/Errores) del archivo de salida correspondiente a la muestra de control negativo principal. Compruebe los registros del analizador Luminex para obtener más información.
Assay failed: "Sample Empty" message from the Luminex machine for the primary negative control sample (Fallo de análisis: mensaje de "Muestra vacía" del analizador Luminex para la muestra de control negativo principal).	El analizador Luminex detectó que el pocillo de la muestra de control negativo principal estaba vacío, por lo que no pudo hacer ninguna lectura fiable del mismo.
Assay failed: "User cancel" message from the Luminex machine for the primary negative control sample (Fallo de análisis: mensaje de "Cancelación de usuario" del analizador Luminex para la muestra de control negativo principal).	El usuario detuvo el analizador Luminex mientras leía el pocillo de la muestra de control negativo principal, por lo que no se pudo realizar ninguna lectura fiable del mismo.
Assay failed: low bead count(s) for the primary negative control sample (Fallo de análisis: bajo recuento de microesferas para la muestra de control negativo principal).	El recuento de microesferas de al menos una de las poblaciones de microesferas utilizadas en el kit es demasiado bajo para el control negativo principal, lo que pone en cuestión los valores de esta serie del análisis.
Assay failed: unexpected value(s) encountered for the primary negative control sample (Fallo de análisis: se han encontrado valores imprevistos para la muestra de control negativo principal).	Se ha detectado un valor imprevisto en al menos una variación de la muestra de control negativo principal, lo que pone en cuestión los valores de esta serie del análisis.
Assay failed: a primary negative control signal exceeds acceptable value (Fallo de análisis: una señal del control negativo principal supera el valor aceptable).	Al menos uno de los valores del control negativo principal supera el umbral aceptable, lo que plantea dudas sobre la fiabilidad de los valores de esta serie del análisis.
Sample failed: "<instrument message>" (Fallo de muestra: "<mensaje del instrumento>"). Check the Luminex instrument for details (Advertencia: "<mensaje del instrumento>"). Compruebe el analizador Luminex para ver los detalles).	El analizador Luminex emitió un mensaje de error "<instrument message>" (mensaje del instrumento) en el apartado Warnings/Errors (Advertencias/Errores) del archivo de salida correspondiente a esta muestra. Compruebe los registros del analizador Luminex para obtener más información.

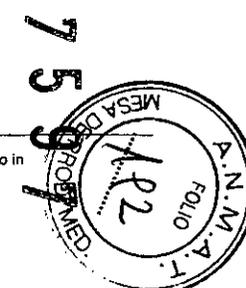
Tabla . continuación

Mensajes	Explicación
Sample failed: "Sample Empty" message from the Luminex machine for this well (Fallo de muestra: mensaje de "Muestra vacía" del analizador Luminex para este pocillo).	El analizador Luminex detectó que el pocillo estaba vacío y no pudo hacer ninguna lectura fiable.
Sample failed: "User cancel" message from the Luminex machine for this well (Fallo de muestra: mensaje de "Cancelación del usuario" del analizador Luminex para este pocillo).	El usuario detuvo el analizador Luminex mientras leía el pocillo de esta muestra, por lo que no se pudo realizar ninguna lectura fiable.
Sample failed: low bead counts, unexpected values, or inadequate signals for all variations (Fallo de muestra: el recuento de microesferas es bajo, hay valores imprevistos o las señales de todas las variaciones son inadecuadas).	Todas las variaciones de la muestra tienen un recuento de microesferas bajo, se detectó un valor imprevisto o las señales son bajas, lo que indica que las lecturas de la muestra no son fiables.
Variation failed: low bead count(s) (Fallo de variación: el recuento de microesferas es bajo).	El recuento de microesferas de esta variación es demasiado bajo, lo que indica que las lecturas del pocillo no son fiables.
Variation failed: unexpected value(s) encountered (Fallo de variación: se han encontrado uno o varios valores imprevistos).	Se ha encontrado un valor imprevisto para esta variación en la muestra, lo que indica que las lecturas del pocillo no son fiables.
Variation failed: signal(s) inconsistent with local deletion (Fallo de variación: las señales no concuerdan con la deleción local).	La señal de al menos una variación del exón 3 no concuerda con la identificación de la variación de deleción (del e2e3). Esto impide que se realicen identificaciones genéticas para del e2e3 y cualquiera de las variaciones del exón 3.
Note: variation signals not detected, sample probably a local deletion (Nota: no se han detectado señales de la variación, la muestra probablemente tiene una deleción local).	Esta variación del exón 3 no tiene señales significativas debido a que del e2e3 se ha identificado como Mu D.
Variation failed: signal(s) inadequate (Fallo de variación: la señal o señales son inadecuadas).	La señal o señales de esta variación no cumplen el requisito del umbral de señal ni el requisito del umbral de relación señal/ruido, lo que indica que las lecturas del pocillo no son fiables.
Variation failed: raw signal(s) not within predefined ranges (Fallo de variación: las señales sin procesar no están dentro de los intervalos predefinidos).	Las señales de los intrones 1 y 3 correspondientes a del e2e3 no concuerdan entre sí.
Variation failed: allelic ratio(s) not within predefined ranges (Fallo de variación: las proporciones alélicas no están dentro de los intervalos predefinidos).	La proporción alélica de está variación no se encuentra dentro de los intervalos predeterminados que permitirían obtener una identificación.

Tabla . continuación

Mensajes	Explicación
Warning: presence of benign variant(s) affected interpretation of the dI507/dF508 result. Refer to Kit Package Insert for details (Advertencia: la presencia de una o más variantes benignas afectó a la interpretación del resultado de dI507/dF508. Consulte el prospecto del kit para obtener información detallada).	Se ha detectado al menos una de las variantes benignas (I506V, I507V, F508C) cuando dI507 o dF508 tiene asignada la identificación Mu D.
Note: signals may be affected by local deletion (Nota: una deleción local podría estar afectando a las señales).	La variación del e2e3 podría estar afectando a las señales.
Warning: "<instrument message>" (Advertencia: "<mensaje del instrumento>"). Check the Luminex instrument for details (Advertencia: "<mensaje del instrumento>". Compruebe el analizador Luminex para ver los detalles).	El análisis de la muestra se realiza normalmente, pero el mensaje advierte al usuario que puede haberse producido un problema durante la lectura de datos que podría afectar a los resultados. Compruebe los registros del analizador Luminex para obtener más información.

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N 9483
DT - TECNOLOGIA S.A.



Capítulo 5: Tareas comunes

Cómo abrir archivos de datos

En el menú **File** (Archivo), seleccione **Open** (Abrir).

Identificación de muestras de control negativo

Tras seleccionar los datos del análisis, marque las muestras como controles negativos en el cuadro de diálogo **Identify Negative Control** (Identificar control negativo):

1. Asegúrese de que el primer párrafo del cuadro de diálogo muestra el análisis correcto. Si se trata de otro análisis, pulse **Cancel** (Cancelar) y, a continuación, compruebe si los archivos de datos son correctos.
2. Seleccione los controles negativos haciendo clic en los ID de las muestras. Haga clic de nuevo para cancelar la selección. Las muestras descritas como "control negativo" se identifican automáticamente. Las muestras vacías se marcan automáticamente con la letra *E*.
3. Marque al menos una muestra como control negativo.
4. Pulse **Next** (Siguiente) para pasar a seleccionar las opciones de máscara.

Máscaras de datos

Tras identificar las muestras de control negativo, seleccione las máscaras:

1. En el cuadro de diálogo **Mask Editor** (Editor de máscaras), indique qué panel de variaciones analizar en cada muestra haciendo clic en la columna apropiada junto a cada ID de muestra. No es posible seleccionar máscaras para los controles negativos.
2. Una vez seleccionadas las máscaras para todas las muestras de la serie (excepto los controles negativos), pulse **Next** (Siguiente) para continuar.
3. En el cuadro de diálogo **Mask Confirmation** (Confirmación de máscaras) compruebe que se ha seleccionado el panel correcto. Para cambiar las opciones seleccionadas, pulse **Back** (Atrás).

4. Si todas las máscaras seleccionadas son correctas, marque la casilla de verificación que hay junto al encabezado de la columna de cada panel.

Nota: Asegúrese de que todas las máscaras seleccionadas son correctas. Una vez analizados los datos, todos los análisis posteriores de los datos se realizarán con el mismo análisis y las mismas opciones de máscara. Los datos enmascarados ya no se podrán mostrar.

5. Pulse **Apply** (Aplicar) para generar los resultados del análisis.

Cómo cerrar archivos de datos

En el menú **File** (Archivo), haga clic en **Close** (Cerrar).

Visualización de resultados detallados de las muestras

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

Una vez abierto correctamente el archivo de datos, TDAS muestra los resultados resumidos. Para ver el conjunto completo de los resultados de cualquier muestra o muestras, siga estos pasos:

1. En la **Summary View** (Vista resumida), haga clic en las entradas apropiadas. Para seleccionar varias muestras, pulse la tecla **Ctrl** mientras hace clic.
2. Haga clic con el botón secundario sobre las muestras seleccionadas. Seleccione **Show Complete Sample Data...** (Mostrar datos completos de muestras...); TDAS abre una ventana independiente para cada muestra seleccionada. Por lo tanto, si selecciona un gran número de muestras, se abrirán numerosas ventanas.

También puede hacer clic en la columna **Location** (Posición) o **Sample** (Muestra) de una determinada muestra, o en la fila de la muestra de una vista detallada de una variación.

Este cuadro de diálogo también permite imprimir la **Summary View** (Vista resumida) y los resultados completos de las variaciones.

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Presentación de resultados detallados*.

Visualización de los resultados detallados de las variaciones

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

Una vez abierto un archivo de datos, TDAS muestra los resultados resumidos. Para ver todos los resultados correspondientes a cualquier variación, siga uno de los pasos siguientes:

- En el menú **Variation** (Variación), seleccione **Show Complete Data** (Mostrar datos completos). En el cuadro de diálogo **View Complete Data** (Ver datos completos), seleccione la variación o variaciones apropiadas y pulse **OK** (Aceptar).
- En **Summary View** (Vista resumida), haga clic con el botón secundario del ratón en el encabezado de la columna apropiada y seleccione **Show Complete variation Data** (Imprimir datos completos de variación) donde **variation** es el nombre de la variación que ha seleccionado.
- En la vista detallada de muestra, haga doble clic en la fila correspondiente a la variación cuyos datos completos desea ver. TDAS presenta los resultados completos de cada una de las variaciones seleccionadas en una ventana distinta. Encontrará más información a este respecto en el apartado *Presentación de resultados detallados*.

Impresión de resultados resumidos

En el menú **File** (Archivo), seleccione **Print**.

Impresión de los resultados completos de las muestras

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

Muestre los resultados completos de las muestras que desee. Pulse **Print** (Imprimir) en la ventana que se abre. Este método le permitirá saber con exactitud qué datos se imprimirán.

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Impresión de resultados detallados*.

Impresión de los resultados completos de las variaciones

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

Muestre los resultados completos de las variaciones que desee. Pulse **Print** (Imprimir) en el cuadro de diálogo que se abre.

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Impresión de resultados detallados*.

Exportación de resultados resumidos

En el menú **File** (Archivo), haga clic en **Export Summary As** (Exportar resumen como). En el cuadro de diálogo **Export Summary** (Exportar resumen), especifique la ubicación y el nombre de archivo para los datos exportados.

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Exportación de resultados resumidos*.

Exportación de resultados completos

En el menú **File** (Archivo), haga clic en **Export Full Data As** (Exportar datos completos como). En el cuadro de diálogo **Export Complete Data** (Exportar datos completos), especifique la ubicación y el nombre de archivo para los datos exportados.

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Exportación de resultados detallados*.

Exportación a PDF

Nota: Si el comando **Export to PDF** (Exportar a PDF) aparece atenuado, tendrá que instalar de nuevo TDAS y permitir privilegios de instalación de impresoras. Póngase en contacto con el administrador del sistema informático si no dispone de los privilegios apropiados.

1. En el menú **File** (Archivo), seleccione **Export to PDF** (Exportar a PDF).
2. En el cuadro de diálogo **Export to PDF** (Exportar a PDF), elija la configuración que desee y pulse **OK** (Aceptar).
3. En el cuadro de diálogo **PDF Page Setup** (Configuración de página de PDF), elija la configuración que desee y pulse **OK** (Aceptar).

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Exportación a PDF*.

Exportación a XML

Nota: Si TDAS no está protegido con contraseña, se exportan todos los datos y resultados. En caso contrario, sólo los usuarios de TDAS con nivel de acceso total pueden exportar resultados detallados de variaciones y muestras; los usuarios con acceso restringido sólo pueden exportar identificaciones, mensajes de muestras y mensajes de variaciones.

En el menú **File** (Archivo), haga clic en **Export to XML** (Exportar a XML) para abrir el cuadro de diálogo **Export to XML** (Exportar a XML), donde podrá especificar la ubicación y el nombre del archivo exportado.

Cambio del control negativo principal

Cada análisis incluye una muestra de control negativo principal que, de forma predeterminada, será la última entrada de la lista de muestras identificadas como de control negativo. Esta muestra aparece resaltada con un color distintivo en la vista resumida. No se realizan identificaciones para las muestras de control negativo.

Para cambiar la muestra de control negativo principal:

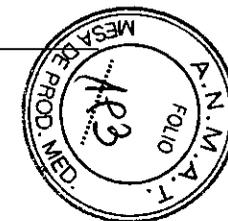
Para uso diagnóstico in vitro

Tareas comunes 63

Software de análisis de datos xTAG® para fibrosis quística 64

Para uso diagnóstico in vitro

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.



Haga clic con el botón secundario del ratón en la muestra de control negativo que desee en la vista de resumen y, a continuación, seleccione **Mark as Primary Negative Control** (Marcar como control negativo principal).

Todos los cuadros de diálogo de **Complete data for sample** (Datos completos de muestra) o **Complete data for variation** (Datos completos de variación) se cierran de forma automática. TDAS vuelve a analizar los datos y genera nuevos resultados.

Visualización de los análisis disponibles

En el menú **Help** (Ayuda), seleccione **About TDAS** (Acerca de TDAS).

Maximización del área de visualización de los datos

Para quitar temporalmente diversos elementos de la interfaz del usuario:

- En el menú **View** (Ver), seleccione **Status Bar** (Barra de estado) para desactivar la **Status Bar** (Barra de estado).
- En el menú **View** (Ver), seleccione **File Information Bar** (Barra de información del archivo) para desactivar la **File Information Bar** (Barra de información del archivo).
- En el menú **View** (Ver), seleccione **Legend Bar** (Barra de leyenda) para desactivar la **Legend Bar** (Barra de leyenda).
- En el menú **View** (Ver), seleccione **Toolbar** (Barra de herramientas) para desactivar la **Toolbar** (Barra de herramientas).

Para cambiar la posición de una barra de herramientas (separarla de la ventana y convertirla en un elemento flotante, o acoplarla a cualquier otra ventana), haga clic en el borde izquierdo de la barra de herramientas y arrástrela a otra ubicación.

Para cambiar el tamaño de un cuadro de diálogo de **Complete data for sample** (Datos completos de muestra) o **Complete data for variation** (Datos completos de objetivo), haga clic y arrastre los bordes del cuadro de diálogo.

Activación y desactivación de las columnas de variaciones

Para mostrar u ocultar todas las columnas de variaciones en la vista resumida, seleccione la opción **Variation Columns** (Columnas de variaciones) del menú **View** (Ver). Este elemento de menú sólo está disponible si el análisis abierto admite esta característica. Esta opción de visualización afecta a la impresión del resumen de resultados y a la exportación de los resultados a PDF.

Expansión de los encabezados de las columnas

Todos los encabezados de las columnas de las vistas resumidas o detalladas se pueden expandir para mostrar todo el contenido de la columna haciendo doble clic en el borde derecho del encabezado de la columna correspondiente.

Cómo guardar los resultados

A fin de preservar la integridad de los datos, el archivo de datos no se puede editar. Por lo tanto, no incluye la opción **Save** (Guardar).

No obstante, existe la posibilidad de exportar los resultados a una hoja de cálculo, aunque el archivo exportado NO SE PODRÁ después abrir en TDAS; TDAS sólo abre el archivo de datos original. También se pueden exportar resultados a un archivo PDF.

Activación de la protección por contraseña

En el menú **Admin** (Administración), haga clic en **Enable Password** (Habilitar contraseña). En el cuadro de diálogo **Setup Passwords** (Configurar contraseñas), especifique las contraseñas del **Full Access Level** (Nivel de acceso total) y **Restricted Access Level** (Nivel de acceso restringido).

Nota: Las contraseñas pueden tener un máximo de 30 caracteres alfanuméricos.

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Administración del control de acceso de usuario*.

Desactivación de la protección por contraseña

En el menú **Admin** (Administración), haga clic en **Disable Password** (Deshabilitar contraseña). En el cuadro de diálogo **Disable Password** (Deshabilitar contraseña), escriba la contraseña del **Full Access Level** (Nivel de acceso total).

El cuadro de diálogo **Disable Password** (Deshabilitar contraseña) se abre cuando hay que introducir la contraseña del nivel de acceso total para poder desactivar la protección por contraseña. Desactivar la protección por contraseña NO deshabilita automáticamente la función de inicio de sesión.

Cambio de las contraseñas

En el menú **Admin** (Administración), seleccione **Change Passwords** (Cambiar contraseñas). En el cuadro de diálogo **Change Passwords** (Cambiar contraseñas), escriba la actual contraseña del **Full Access Level** (Nivel de acceso total).

El cuadro de diálogo **Change Passwords** (Cambiar contraseñas) se abre cuando hay que introducir la contraseña del nivel de acceso total para poder cambiar de contraseña del nivel de acceso total o del nivel de acceso restringido.

Nota: Las contraseñas pueden tener un máximo de 30 caracteres alfanuméricos.

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Cuadro de diálogo Cambiar contraseñas*.

Activación de la función de inicio de sesión

El inicio de sesión se activa de forma automática al habilitar la protección por contraseña en TDAS.

En el menú **Admin** (Administración), haga clic en **Enable Log-on** (Activación de la función de inicio de sesión). En el cuadro de diálogo **Log-on** (Inicio de sesión), escriba un nombre de usuario. El nombre de usuario es el nombre que aparecerá en la pantalla, los informes impresos y los archivos exportados, y se puede dejar en blanco.

Desactivación de la función de inicio de sesión

Nota: Si el acceso a TDAS está protegido por contraseña, al desactivar la función de inicio de sesión también se deshabilita la protección por contraseña.

Si el acceso a TDAS está protegido por contraseña, en el menú **Admin** (Administración), haga clic en **Disable Log-on** (Desactivación de la función de inicio de sesión). En el cuadro de diálogo **Disable Password** (Deshabilitar contraseña), escriba la contraseña del **Full Access Level** (Nivel de acceso total).

Si TDAS NO está protegido por contraseña, pero tiene habilitado el inicio de sesión, haga clic en **Disable Log-On** (Deshabilitar inicio de sesión) en el menú **Admin** (Administración).

Cambio de identidad

En el menú **Admin** (Administración), seleccione **Switch Identity** (Cambiar de identidad). En el cuadro de diálogo **Log-on** (Inicio de sesión), escriba el nuevo nombre de usuario y la contraseña (si es necesario).

Cambio del tiempo de desconexión

En el menú **Admin** (Administración), seleccione **Options** (Opciones). En el cuadro de diálogo **Options** (Opciones), escriba el tiempo de desconexión que desee.

Desactivación del tiempo de desconexión

En el menú **Admin** (Administración), seleccione **Options** (Opciones). En el cuadro de diálogo **Options** (Opciones), introduzca 0 para el tiempo de desconexión que desee.

Inicio de la GUI de TDAS desde la línea de comandos

La sintaxis para iniciar la GUI de TDAS CFTR es la siguiente:

```
"TDAS CFTR" [-q] [ " nombres de archivos " [-m " Nombre_archivo_control_máscaras "]] [-u User] [-p Password]
```

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Uso de las opciones de la línea de comandos*.

Exportación de resultados resumidos desde la línea de comandos

La sintaxis para exportar resultados resumidos es la siguiente:

```
"TDAS CFTR" -export " nombres de archivos " -o "Nombre_archivo_exportación" [-u User] [-p Password] [-m "Mask_control_filename "] [-q]
```

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Uso de las opciones de la línea de comandos*.

Exportación de resultados detallados desde la línea de comandos

Nota: Si TDAS se protege con contraseña, esta característica sólo está disponible para los usuarios con un nivel de acceso total.

La sintaxis para exportar resultados detallados es la siguiente:

```
"TDAS CFTR" -exportall " nombres de archivos " -o "Nombre_archivo_exportación" [-u User] [-p Password] [-m "Mask_control_filename "] [-q]
```

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Uso de las opciones de la línea de comandos*.

Exportación a XML desde la línea de comandos

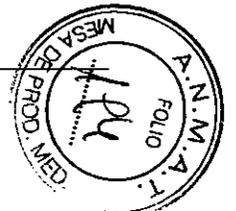
Nota: Si TDAS no está protegido por contraseña, todos los datos y resultados se exportan a un archivo XML. En caso contrario, sólo los usuarios de TDAS con nivel de acceso total pueden exportar resultados detallados de variaciones y muestras; los usuarios con acceso restringido sólo pueden exportar identificaciones, mensajes de muestras y mensajes de variaciones.

La sintaxis para exportar resultados a un archivo xml es la siguiente:

```
"TDAS CFTR" -exportxml " filenames " -o " Nombre_archivo_exportación " [-u User] [-p Password] [-m "Mask_control_filename "] [-q]
```

Encontrará más información a este respecto en el apartado *Uso de las opciones de la línea de comandos*.

MARISOL MASINO
BIOQUIMICÁ - M.N. 9483
DT - TECNO LAB S.A.



Creación de un archivo de control de máscaras para usarlo en la línea de comandos

Encontrará instrucciones para crear un archivo de control de máscaras válido en el apartado *Máscaras de datos* y el apartado de ayuda específico del análisis.

W

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.



Luminex Molecular Diagnostics, Inc.
439 University Ave.
Toronto, ON, Canadá
M5G 1Y8

Soporte Técnico
Teléfono gratuito internacional: +800 2939
4959

Teléfono gratuito en Norteamérica:
1-877-785-2323

Teléfono directo: +1 512-381-4397

Correo electrónico:
support@luminexcorp.com
www.luminexcorp.com



VMDE
Bergerweg 18
6085 AT Horn
Paises Bajos

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - I.E.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

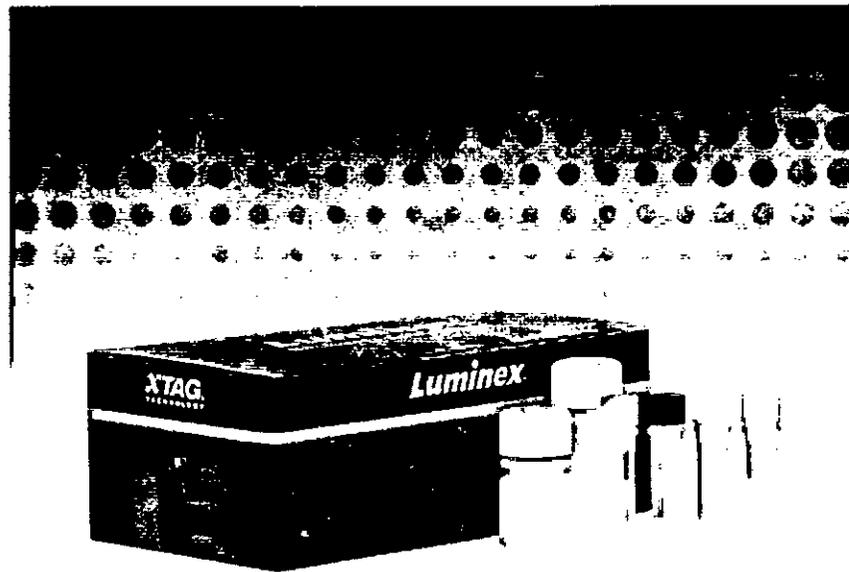
7597



Luminex.

Prospecto del equipo | IVD
xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

IVD



tecnolab s.a.
estomba 964 - c1427cov
capital federal - argentina
tel. 54 11 4555 0010
54 11 4859 5300
fax 54 11 4553 3331
info@tecnolab.com.ar
www.tecnolab.com.ar
ISO 9001:2008 certificada

Prospecto de xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

CE

IVD

Para uso en diagnóstico *In vitro*

Copia impresa disponible, previa solicitud.

Para su uso con los sistemas Luminex[®] 100™ o Luminex[®] 200™.

Consulte la Tabla 2, "Reactivos suministrados con el xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2" para conocer las condiciones de almacenamiento de los reactivos.

Componentes del equipo	REF
Reactivos del xTAG [®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 Σ 96	I027C0232
CD del xTAG [®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (contiene el xTAG [®] Data Analysis Software CFTR y etiquetas relacionadas con el producto)	S027-0250

Aviso a los destinatarios acerca de las licencias

Al abrir el paquete que contiene los reactivos del xTAG[®] o al utilizar este equipo de cualquier manera, usted consiente y acepta respetar los siguientes términos y condiciones. También acepta que los siguientes términos y condiciones constituyen un contrato legalmente válido y vinculante que está obligado a cumplir. Si no está de acuerdo con todos los términos y las condiciones que se exponen a continuación, debe devolver este equipo de inmediato antes de utilizarlo para que se le devuelva el dinero.

Este producto, o el uso del mismo, está cubierto, en su totalidad o en parte, o fabricado por procesos cubiertos por una o más patentes: www.luminexcorp.com/patents. Usted, el cliente, adquiere el derecho bajo los derechos de patente de Luminex[®] Corporation de utilizar este equipo o cualquier parte de este, inclusive y en forma ilimitada, las microesferas contenidas en él, solo con los instrumentos fluorescentes de Luminex Corporation para ensayos analíticos comercializados por Luminex. Usted, el cliente, no deberá descifrar, descompilar, desmontar ni modificar el equipo.

Información sobre marcas comerciales

Las siguientes marcas comerciales pertenecen a Luminex Corporation: Luminex[®], xMAP[®], xTAG[®], xPONENT[®], Luminex[®] 100/200™ y MAGPIX[®].

Todas las demás marcas comerciales, como Costar[®], Thermowell[®], EasyMAG[®], Falcon[®], Galaxy™, Cole-Parmer[®], Microseal[®], QIAGEN[®], Vista[®], Microsoft[®] Windows[®], Pentium[®] y DELL[®] son marcas comerciales de sus respectivas empresas.

© Luminex Corporation 2009 - 2015. Todos los derechos reservados. Se prohíbe la reproducción, difusión, transcripción o traducción a cualquier idioma o lenguaje informático, bajo cualquier forma o por cualquier medio, de cualquier parte de esta publicación sin el previo consentimiento expreso y por escrito de Luminex Corporation.

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNO LAB S.A.

Para uso diagnóstico *in vitro* solamente

7597



La imagen fotográfica es únicamente para fines de representación general. Consulte la página « para obtener una lista detallada del contenido del paquete específico para este producto

Interpretación de los símbolos

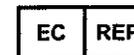
	Código del lote		Dispositivo médico de diagnóstico in vitro
	Número de catálogo		Mantener alejado de la luz solar. Proteger de la luz
	Fabricante		Precaución. Consulte los documentos adjuntos. Este dispositivo tiene asociadas advertencias y precauciones específicas
	Consulte las instrucciones de uso		Contiene cantidad suficiente para <n> pruebas.
	Limitación de temperatura		Usar antes de AAAA-MM-DD o AAAA-MM
	Representante autorizado en la Unión Europea		Conformidad europea (Marca CE de conformidad con la UE)



Luminex® Molecular Diagnostics, Inc.
 439 University Ave.
 Toronto, ON, Canadá
 M5G 1Y8

Asistencia técnica
 Teléfono directo: +1-512-381-4397
 Llamadas internacionales sin cargo:
 +800-2939-4959
 Correo electrónico:
support@luminexcorp.com
www.luminexcorp.com

MLD-027-KPI-004 Rev A
 Fecha de entrada en vigor:
 Febrero de 2015
 Translated from
 MLD-027-KPI-002 Rev J



WMDE
 Bergerweg 18
 6085 AT Horn
 Países Bajos


MARISOL MASINO
 BIOQUIMICA - M.N. 9483
 DT - TECNO LAB S.A.

Garantía limitada del producto

Luminex Molecular Diagnostics, Inc. garantiza que los materiales vendidos cumplen las especificaciones de Luminex Molecular Diagnostics desde el momento del envío hasta la fecha de caducidad si se almacenan según las condiciones recomendadas. LOS TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS Y CONDICIONES QUE SE EXPONEN EN EL PRESENTE DOCUMENTO SUSTITUYEN TODOS LOS TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS Y CONDICIONES EXPLÍCITOS, IMPLÍCITOS O ESTABLECIDOS POR LA LEY, INCLUIDOS, SIN LIMITARSE A ELLOS, LOS TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS O CONDICIONES DE COMERCIABILIDAD O APTITUD PARA UN FIN DETERMINADO Y POR EL PRESENTE DOCUMENTO SE RENUNCIA EXPRESAMENTE A RESPONSABILIDAD ALGUNA POR TALES TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS O CONDICIONES. LUMINEX MOLECULAR DIAGNOSTICS NO SERÁ RESPONSABLE BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA DE LAS PÉRDIDAS, DAÑOS, COSTOS O GASTOS DE NINGÚN TIPO, INCLUIDOS LOS DAÑOS ESPECIALES, INDIRECTOS O INCIDENTALES, YA SEAN O NO RESULTANTES DEL CONTRATO, ACUERDO EXTRA CONTRACTUAL O CUALQUIER OTRO, SUFRIDO POR CUALQUIER PERSONA, RESULTANTE, RELACIONADO O VINCULADO CON EL USO O LA APLICACIÓN INDEBIDA DEL PRODUCTO, INCLUIDA, SIN PERJUICIO DE LA GENERALIDAD DE LO ANTERIOR, CUALQUIER PÉRDIDA, DAÑO, COSTO O GASTO DE NINGÚN TIPO RESULTANTE, RELACIONADO O VINCULADO A CUALQUIER PRUEBA O PRUEBAS REALIZADAS CON EL PRODUCTO, además Luminex Molecular Diagnostics puede, a su propio juicio y en cualquier caso no más tarde que un año después de la compra original del producto de Luminex Molecular Diagnostics, acordar con el comprador original del producto la entrega de un producto de sustitución si, según Luminex Molecular Diagnostics, el producto tiene defectos de material o mano de obra. Para ello, Luminex Molecular Diagnostics debe recibir un aviso a través de correo certificado de cualquier tipo de reclamación del defecto del producto en el plazo de 30 días a partir de la aparición de dicho defecto. Luminex Molecular Diagnostics ha basado el precio de su producto en esta garantía y responsabilidad limitadas y el precio sería más alto si fuera necesaria una cobertura de responsabilidad más amplia. Esta garantía y limitación de responsabilidad no se pueden modificar ni enmendar, excepto mediante una nota escrita emitida por Luminex Molecular Diagnostics.

Acuerdo de licencia de usuario final para el xTAG® Data Analysis Software CFTR (TDAS CFTR)

Aviso a los destinatarios acerca de las licencias

Al abrir el paquete que contiene el Software o al utilizar el Software de cualquier manera, consiente y acepta los términos y condiciones del acuerdo de licencia de usuario final siguiente. Acepta que los siguientes términos y condiciones constituyen un contrato legalmente válido y vinculante que está obligado a cumplir. Si no está de acuerdo con todos los términos y las condiciones que se exponen a continuación, debe devolver el Software de inmediato antes de utilizarlo para que se le devuelva el dinero.

No se otorgan al comprador de este Software derechos o licencias para usar el equipo independientemente de los derechos o licencias concedidos al comprador de los equipos.

Condiciones de uso y restricciones legales

EL SOFTWARE DE ANÁLISIS DE DATOS xTAG® ("TDAS"), QUE INCLUYE TODOS LOS ALGORITMOS, SE PROPORCIONA DE ACUERDO A LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES. EL USO, LA INSTALACIÓN O EL ACCESO AL TDAS CONSTITUYE LA ACEPTACIÓN DE ESTOS TÉRMINOS Y CONDICIONES (COLECTIVAMENTE, ESTOS "TÉRMINOS"). SI NO ACEPTA ESTOS TÉRMINOS, NO ESTÁ AUTORIZADO A UTILIZAR, INSTALAR Y/O ACCEDER AL TDAS Y PUEDE DEVOLVER EL TDAS PARA RECIBIR UN REEMBOLSO ÍNTEGRO. EXCEPTO LOS CASOS QUE SE DETERMINAN ANTERIORMENTE EN EL PRESENTE DOCUMENTO, SE SEGUIRÁN APLICANDO TODOS LOS TÉRMINOS Y CONDICIONES DE LOS TÉRMINOS Y CONDICIONES DE VENTA DE LMD.

Uso del TDAS.

Luminex Molecular Diagnostics, Inc. ("LMD") concede una licencia limitada, personal, no transferible, no negociable (sin derecho a sublicenciar) y no exclusiva para utilizar la versión de código de objeto del TDAS en equipos informáticos dentro de la empresa, para su uso exclusivo junto con el uso de un equipo xTAG® de LMD (el "equipo") con fines de detección de objetivos.

Restricciones de uso.

Excepto lo permitido por el presente documento, el usuario (i) no permitirá que ningún tercero utilice el TDAS, (ii) no venderá, alquilará, licenciará, explotará comercialmente o de ninguna otra forma utilizará el TDAS para el beneficio de terceros o en operaciones de una oficina de servicios o para cualquier otro fin distinto al expresamente autorizado por estos Términos, (iii) no permitirá ni dará acceso a la información ni la pondrá a disposición mediante el uso del TDAS, incluida la publicación, redistribución o retransmisión, sin limitarse a ello, de cualquier nucleótido detectado o no, para otro uso que no sea el suyo (o realizado en su nombre) para la detección interna de objetivos ni (iv) permitirá o causará que ningún dato extraído o derivado de los resultados calculados se publique, redistribuya, retransmita o use con otro fin distinto al de la notificación de resultados de la detección interna de objetivos.

No podrá, ni deberá permitir que ningún tercero lo haga, modificar el TDAS de alguna manera o reproducir o mostrar públicamente, realizar o distribuir, copiar, transmitir, publicar, licenciar, crear trabajos derivados, aplicar ingeniería inversa, asignar o, de otro modo, transferir, vender o utilizar el TDAS para cualquier fin público o comercial.

Independientemente de las cláusulas anteriores, puede (i) proporcionar el soporte en el que se le ha entregado el TDAS a cualquier empresa de afiliación directa para que lo utilice junto con el equipo y (ii) reproducir o mostrar públicamente, representar o publicar el TDAS y los resultados del TDAS solo en publicaciones científicas y presentaciones en conferencias científicas a condición de que haga mención de TDAS y que éste es propiedad de LMD.

Reserva de derechos.

LMD se reserva todos los derechos no concedidos expresamente en el presente documento. LMD y sus licenciadores son propietarios exclusivos de todos los títulos, derechos de propiedad y derechos de propiedad intelectual, incluidas, pero sin limitarse a ellas, las patentes, derechos de autor, marcas comerciales y secretos comerciales, del TDAS o relacionados con él.

Información de propiedad exclusiva.

El TDAS contiene información de propiedad exclusiva y confidencial sobre LMD y sus licenciadores. No debe modificar, vender ni distribuir trabajos basados en el TDAS. Debe mantener la confidencialidad del TDAS y solo proporcionar información

Para uso diagnóstico in vitro solamente

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

75971



relacionada con el TDAS a aquellos directores, empleados o agentes que necesiten conocer dicha información confidencial, que estén informados de la naturaleza confidencial de la información y que acepten estar vinculados por los términos de confidencialidad incluidos en estos Términos.

Renuncia de responsabilidad.

EL TDAS SE PROPORCIONA "TAL CUAL" SIN GARANTÍA DE NINGÚN TIPO, EN LA MEDIDA EN QUE LA LEY APLICABLE LO PERMITA, LMD NIEGA TODAS LAS CONDICIONES, TÉRMINOS, DECLARACIONES Y GARANTÍAS, YA SEAN IMPLÍCITAS O EXPLÍCITAS, ESCRITAS U ORALES, ESTABLECIDAS POR LA LEY O DE ALGUNA OTRA FORMA, INCLUIDAS, SIN LIMITARSE A ELLAS, LAS GARANTÍAS DE COMERCIABILIDAD, CALIDAD, APTITUD PARA UN FIN O TÍTULO DETERMINADO, O NO CONTRAVENCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL.

Limitación de responsabilidad.

EL TDAS SE PROPORCIONA SIN NINGUNA GARANTÍA, CONDICIÓN, TÉRMINO, DECLARACIÓN NI OBLIGACIÓN POR PARTE DE LMD. EN NINGÚN CASO SE RESPONSABILIZARÁ A LMD, SUS PROVEEDORES, LICENCIADORES NI SOCIOS DE DAÑOS DE NINGÚN TIPO (INCLUIDOS, SIN LIMITARSE A ELLOS, LOS DAÑOS RESULTANTES DE LUCRO CESANTE, PÉRDIDA DE DATOS O INTERRUPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES COMERCIALES, DAÑOS ESPECIALES, ACCIDENTALES, INDIRECTOS, PUNITIVOS O CONSECUENTES, PÉRDIDA DE USO, DATOS O GANANCIAS, INTERRUPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES COMERCIALES, PÉRDIDA DE INFORMACIÓN COMERCIAL O CUALQUIER OTRO PERJUICIO ECONÓMICO) QUE SE DERIVEN DEL USO, INCAPACIDAD DE USO O RESULTADOS DE USO DEL TDAS BASADOS O NO EN LA GARANTÍA, CONTRATO, ACUERDO EXTRA CONTRACTUAL, (INCLUSO SI LOS DAÑOS SE DEBEN A LA VIOLACIÓN DEL CONTRATO, INCLUIDO EL INCUMPLIMIENTO ESENCIAL) O A CAUSA DE LA NEGLIGENCIA, NEGLIGENCIA GRAVE, DECLARACIÓN FALSA NEGLIGENTE U OTRO FALLO POR PARTE DE LMD, O CUALQUIER OTRA TEORÍA LEGAL INDEPENDIENTEMENTE DE QUE LMD HAYA SIDO AVISADO DE LA POSIBILIDAD DE TALES DAÑOS. SI A CAUSA DEL USO DEL TDAS, EL EQUIPO O LOS DATOS NECESITAN SERVICIO DE MANTENIMIENTO, REPARACIÓN O CORRECCIÓN, EL USUARIO ASUMIRÁ TODOS LOS COSTOS RELACIONADOS.

ACEPTA QUE LAS CLÁUSULAS DE "TAL CUAL" Y DE LIMITACIÓN DE RESPONSABILIDAD INCLUIDAS EN ESTE ACUERDO CONSTITUYEN TÉRMINOS MATERIALES, FRUTO DE NEGOCIACIONES CONTRACTUALES ENTRE LAS PARTES Y QUE NO SE PROPORCIONARÁ NINGUNA LICENCIA EN AUSENCIA DE ESAS CLÁUSULAS.

Indemnización.

Acepta indemnizar y eximir de responsabilidad a LMD, sus empleados, directores, proveedores de servicio de terceros, licenciadores y entidades afiliadas contra cualquier pérdida, daño, reclamación, costo, gasto u otra responsabilidad (incluidos, sin limitarse a ellos, los honorarios legales y las sumas pagadas incurridas en el acuerdo) sufrida o incurrida por LMD como resultado de cualquier reclamación o causa de acción de terceros resultante, basada en o relacionada con: (i) su uso del TDAS, (ii) su uso o dependencia de cualquier evaluación, resultados analíticos u otros datos derivados del TDAS, (iii) cualquier violación de estos Términos por su parte o la de sus representantes.

Leyes de control de acceso y exportación.

No podrá utilizar, exportar ni volver a exportar el TDAS, ni la copia ni adaptación del mismo de ninguna forma que esté en conflicto con alguna ley o norma local, provincial, estatal, nacional, internacional y extranjera que se le aplique. Solo puede acceder y/o utilizar el TDAS de conformidad con las leyes locales aplicables.

Leyes aplicables.

Estos Términos se regirán e interpretarán de acuerdo con las leyes de la provincia de Ontario y con las leyes federales de Canadá aplicables en ese territorio, sin dar efecto a ningún principio de conflicto de leyes. Por el presente, acepta expresamente someterse a la jurisdicción y competencia exclusiva de los tribunales de Toronto, Ontario, Canadá, en el caso de cualquier proceso legal resultante de su uso del TDAS o de estos Términos.

Divisibilidad.

En caso de que alguna de las cláusulas de estos Términos no fuese válida o exigible bajo la ley aplicable, esta se omitirá, mientras que las demás cláusulas conservarán plena vigencia y efecto.

Acuerdo completo.

A menos que acuerde lo contrario con LMD, estos Términos constituyen el acuerdo completo entre usted y LMD en lo que se refiere al uso del TDAS. No existen declaraciones, garantías, condiciones ni otros acuerdos explícitos o implícitos, establecidos por la ley o de alguna otra manera, entre las partes en relación con el uso del TDAS, distintos a estos Términos.

Asignación.

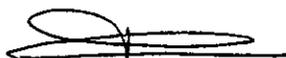
No podrá asignar ni transferir derechos ni obligaciones bajo estos Términos sin el consentimiento previo por escrito de LMD. LMD podrá, sin previo aviso, asignar o transferir sus derechos y/u obligaciones bajo estos Términos sin su consentimiento previo por escrito.

Rescisión.

La autorización de acceso y uso del TDAS se rescindirá automáticamente si infringe alguna de las cláusulas incluidas en el contrato. LMD se reserva el derecho, a su propio juicio, de rescindir su acceso y uso del TDAS o de alguna de las partes del mismo en cualquier momento y sin previo aviso. Una vez rescindido su derecho de acceso y uso del TDAS, debe dejar de usar el TDAS inmediatamente y eliminar todas las instalaciones del TDAS de los equipos informáticos de su empresa y cualquier otra empresa afiliada.

Idioma.

Las partes confirman su deseo de expresar que este acuerdo, así como todos los demás documentos relacionados con él, incluidos los anuncios, se redactará en el idioma inglés solamente y se declaran satisfechos con el mismo; les parties aux présentes confirment leur volonté que cette convention, de même que tous les documents qui s'y rattachent, y compris tout avis, soient rédigés en langue anglaise et s'en déclarent satisfaits.

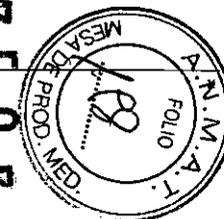

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

Índice

Interpretación de los símbolos	iii
Uso previsto/instrucciones de uso	1
Resumen y explicación de la prueba	1
Resumen del análisis	1
Reactivos	3
Reactivos auxiliares REQUERIDOS pero no suministrados con el equipo	4
Equipos y consumibles requeridos	4
Equipos	4
Consumibles	4
Software de análisis de los datos	5
Archivos incluidos en el CD de xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2	5
Elementos requeridos y NO suministrados con el CD	5
Advertencias y precauciones	5
Limitaciones de los análisis	6
Sistema Luminex® 100™ o Luminex® 200™	6
Instrucciones de instalación de las plantillas o los protocolos de adquisición de datos	6
Controles del análisis	7
Controles negativos	7
Controles positivos	7
Preparación de muestras	7
Procedimiento de análisis	7
PCR multiplex	8
Tratamiento de los amplicones	10
Reacción ASPE multiplex	11
Preparación del instrumento	13
Hibridación de microesferas	13
Preparación de la solución indicadora	14
Adquisición de datos	14
Adquisición de datos	14
Instrucciones de instalación de TDAS CFTR	15
Análisis de los datos con TDAS CFTR	16
Interpretación de los resultados	17
Recomendaciones de repetición de pruebas	20
Características del rendimiento	22
Precisión y comparación del método	22
Precisión/Reproducibilidad	25
Efecto del exceso o la falta de muestra	30
Sustancias interferentes	30
Estabilidad	30

MARISOL MASINO
 BIOQUIMICA - M. N. 8483
 DT - TECNOLAB S.A.

7597



Uso previsto/Instrucciones de uso

El xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 es un dispositivo utilizado para detectar e identificar de manera simultánea un panel de mutaciones y variantes en el gen regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) de la Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) en muestras de sangre humana y manchas de sangre. El panel incluye mutaciones y variantes recomendadas actualmente por el ACMG/ACOG (Colegio Estadounidense de Genética Médica y Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, respectivamente) (Tabla 1, "Mutaciones (el asterisco indica que figura en el panel de ACMG/ACOG) y cuatro variantes (en cursiva) incluidas en el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2"), además de algunas de las mutaciones más comunes del mundo y prevalentes en América del Norte. El xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 es una prueba de genotipado cualitativo que proporciona información prevista para el uso en pruebas de portadores en adultos en edad reproductiva, como ayuda en análisis de detección para recién nacidos y en pruebas de confirmación diagnóstica en recién nacidos y niños.

El equipo no está indicado para ser utilizado en evaluaciones de diagnóstico fetal o pruebas anteriores a la implantación. El equipo tampoco está indicado para utilizarse como método de diagnóstico aislado.

TABLA 1. Mutaciones (el asterisco indica que figura en el panel de ACMG/ACOG) y cuatro variantes (en cursiva) incluidas en el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

ΔF508*	1717-1G>A*	W1282X*	2307insA
ΔI507*	R550T*	I078delT	Y1092X
G542X*	R553X*	394delTT	M1101K
G85E*	G551D*	Y122X	S1255X
R117H*	1898+1G>A*	R347H	3876delA
G21+1G>T*	2184delA*	V520F	3905insT
711+1G>T*	2789+5G>A*	A559T	<i>5T/7T/9T</i>
N1303K*	3120+1G>A*	S549N	<i>F508C</i>
R334W*	R1162X*	S549R	<i>I507V</i>
R347P*	3659delC*	1898+5G>T	<i>I506V</i>
A455E*	3849+10kbC>T*	2183AA>G	

Resumen y explicación de la prueba

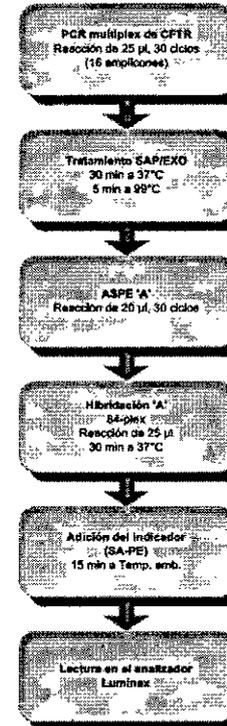
Esta prueba se explica en la siguiente sinopsis.

Resumen del análisis

El xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 incorpora una Polymerase Chain Reaction (PCR) (Reacción en cadena de la polimerasa) multiplex y una Allele Specific Primer Extension (ASPE) (Reacción de elongación aleloespecífica del iniciador) multiplex con el sistema universal de clasificación por etiquetas patentado por Luminex® Molecular Diagnostics en el analizador Luminex®.

El xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 requiere que todas las muestras se analicen tal y como se muestra en la Figura 1, "Diagrama de flujo del análisis".

FIGURA 1. Diagrama de flujo del análisis



Los tamaños del amplificador van de 179 pb a 465 pb. Se lleva a cabo una reacción PCR multiplex en condiciones óptimas. A continuación, las muestras pasan a la reacción Allele Specific Primer Extension (ASPE) (Reacción de elongación aleloespecífica del iniciador) multiplex en la que una alícuota del producto de la PCR se somete a una reacción ASPE. El paso ASPE permite detectar cada uno de los alelos (de tipo silvestre o mutante) de un locus determinado utilizando una allele-specific probe (ASP) (sonda aleloespecífica) que contenga una secuencia de ADN única (etiqueta) en su extremo 5'. Cada locus dialélico tiene dos ASP y cada locus trialélico posee tres ASP incluidos en la mezcla ASPE. Para cada ASP, el extremo 3' del iniciador se emparejará perfectamente con su alelo, pero tendrá una discordancia en 3' con cualquier otro alelo. No obstante, los dos ASP quedan etiquetados con la misma etiqueta en su extremo 5'. La ADN polimerasa solo extenderá el iniciador cuando haya un emparejamiento perfecto en el extremo 3', de manera que solo lo hará si la muestra presenta el alelo que se busca. Si dicha extensión tiene lugar, se incorporará una Biotin-dCTP a la cadena en extensión.

En cuanto a la reacción de hibridación, el producto de la reacción ASPE se agrega directamente a los micropocillos que contienen las alícuotas de la mezcla de microesferas (Bead Mix). El espectro de cada microesfera emparejada se puede distinguir de otras microesferas emparejadas en una mezcla de microesfera determinada. Una molécula marcadora fluorescente (streptavidin-phycoerythrin) (estreptavidina-ficoeritrina) se une a la biotina en los iniciadores extendidos. Los iniciadores etiquetados se hibridan solamente con su antietiqueta complementaria y única; por lo tanto, cada microesfera coloreada representa un alelo específico, mediante la asociación iniciador etiquetado-antietiqueta-microesfera. A continuación, se analizan las microesferas

MASINO
SIOQUEM 1483
DT-TEC S.A.

Prospecto de xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

mediante el instrumento Luminex. El instrumento Luminex contiene dos láseres: uno identifica la microesfera codificada por color y el otro identifica la presencia o ausencia de un allele-specific primer (iniciador aleloespecífico) mediante el phycoerythrin reporter (indicador de ficoeritrina). De esta manera, el genotipo de dicho locus queda identificado por la presencia de la señal de Phycoerythrin (Ficoeritrina) unida a un ASP o a ambos.

El instrumento Luminex genera un archivo de salida con las señales MFI (Intensidad de fluorescencia media) para cada muestra analizada por el xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2. El componente de software patentado de este producto analiza este archivo de resultados para ofrecer un genotipo cualitativo final para la muestra. El software tiene una función que permite a los usuarios seleccionar entre dos opciones para el resultado final:

Opción 1: Panel completo (39 mutaciones/delecciones + 4 variantes).

Opción 2: Panel de ACMG/ACOG (23 mutaciones/delecciones + 4 variantes).

Reactivos

En la siguiente tabla se detallan los reactivos que se suministran con el equipo y sus condiciones de almacenamiento.

TABLA 2. Reactivos suministrados con el xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

Reactivo	Volumen para 96 pruebas	Condiciones de almacenamiento
xTAG [®] CFTR PCR Primer Mix v2 (incluye los dNTP)	240 µl	Conservar en un refrigerador sin escarcha entre -25°C y -15°C tras la recepción.
xTAG [®] CFTR ASPE Primer Mix A v2 (incluye los dNTP)	192 µl	
Platinum [®] Tfi Exo(-) DNA Polymerase, 5 unidades/µl	115 µl x 2 ampollas	
5x Platinum Tfi Reaction Buffer	1,3 ml x 4 ampollas	
Tfi 50 mM MgCl ₂	1,0 ml x 2 ampollas	
xTAG [®] Exonuclease I, 10 unidades/µl	48 µl x 2 ampollas	
xTAG [®] Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) (Fosfatasa alcalina de gamba), 1 unidad/µl	120 µl x 2 ampollas	Conservar entre 2°C y 6°C protegido de la luz tras la recepción. No congelar.
xTAG [®] Streptavidin, R-Phycoerythrin Conjugate, 1 mg/ml (en 0,1 M NaP, 0,1 M NaCl, pH 7,5, 2 mM azida)	120 µl	
xTAG [®] CFTR Bead Mix A v2	2,16 ml	
xTAG [®] Reporter Buffer (Tampón indicador)	12 ml	Conservar entre -25°C y -15°C tras la recepción. Conservar entre 2°C y 8°C tras el primer uso.

Póngase en contacto con el servicio de Asistencia técnica de Luminex si desea una copia de la ficha de datos de seguridad (SDS).

NOTA: Se ha calculado un volumen excedente de reactivo suficiente para permitir 4 ciclos de congelación y descongelación para los reactivos del equipo y 96 reacciones en total por cada equipo. Siga la recomendación de incluir un 10% más de muestra a la hora de calcular los volúmenes de la mezcla maestra.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

Prospecto de xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

NOTA: No utilice el equipo ni ninguno de sus componentes después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del envase del equipo. No intercambie componentes del equipo entre distintos grupos del equipo. Tenga en cuenta que los grupos del equipo se indican en la etiqueta del envase.

Reactivos auxiliares REQUERIDOS pero no suministrados con el equipo

- Equipos de extracción de ADN.
- DNase, RNase free distilled water (Agua destilada sin DNasa ni RNasa)

NOTA: No utilice el equipo ni ninguno de sus componentes después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del envase del equipo. No intercambie componentes del equipo entre distintos grupos del equipo. Tenga en cuenta que los grupos del equipo se indican en la etiqueta del envase.

Equipos y consumibles requeridos

La lista siguiente enumera los equipos y los consumibles requeridos.

Equipos

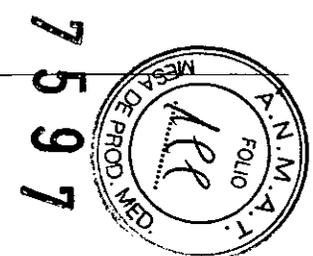
- Sistema Luminex[®] (100 o 200 incluido el software IS o xPONENT[®] 3.1, calibradores y controles)
- Minicentrífuga (RCF máx: rotor de microtubos - 2.000 x g, rotor de tiras de tubos - 1.177 x g; Capacidad máx: rotor de microtubos - 6 x tubos de 1,5/2,0 ml, rotor de tiras de tubos - 2 x tiras de 2,0 ml o 16 x tubos de 0,2 ml; 120 V o 230 V, 50/60 Hz)
- Pipeta multicanal (10 µl, 50 µl, 200 µl)
- Pipetas (P10, P20, P100, P200, P1000)
- Pipeteador
- Soportes para tubos de microcentrifuga de 0,5 ml y 1,5 ml
- Soportes para tubos de pared delgada de 0,2 ml para PCR
- Baño de ultrasonidos (20 vatios, con una frecuencia operativa efectiva de 55 kHz)
- Termociclador para tubos de PCR de pared delgada de 0,2 ml y placas de microtitulación.
- Agitador
- Bloque calefactor

Consumibles

- Tubos de polipropileno de pared delgada de 0,2 ml o placas de microtitulación para PCR (adecuados para termociclador)
- Tubos de polipropileno de 1,5 ml para microcentrifuga
- Tubos de polipropileno estériles de 15 ml o equivalentes
- Costar[®] (Cat. n° CS006509) o placas de microtitulación equivalentes para la hibridación de las microesferas
- Pipetas de 25 ml
- Tubos de vidrio borosilicato o de polipropileno (5 o 15 ml)
- Microseal[®] para cubrir la placa de microtitulación
- Parafilm[®] M
- Puntas para pipetas resistentes a aerosoles
- Cubetas de depósito

Para uso diagnóstico in vitro solamente

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M. N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.



Software de análisis de los datos

TDAS CFTR aplica algoritmos a los valores de MFI capturados en el archivo Output.csv con el fin de generar determinaciones del genotipo para cada muestra utilizada durante el análisis.

El TDAS CFTR se proporciona en el CD de xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 junto con los archivos que se indican a continuación. Consulte la sección "Instrucciones de instalación de TDAS CFTR" para ver las instrucciones de instalación y uso de TDAS CFTR. Asegúrese de que la versión del TDAS CFTR especificada en el envase que contiene los reactivos del equipo sea la versión utilizada para analizar los datos generados con los reactivos, a menos que se notifique lo contrario.

Archivos incluidos en el CD de xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

- Prospecto de xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (este documento)
- Archivo ejecutable para la instalación del xTAG Data Analysis Software CFTR (TDAS CFTR)
- Plantillas de adquisición de datos para el software Luminex® IS y protocolos para el software xPONENT® 3.1
- Ejemplos de archivos Output.csv
- Historial de versiones del TDAS CFTR
- Manual del usuario de TDAS CFTR

Elementos requeridos y NO suministrados con el CD

Para usar el software de análisis de los datos, debe contar con una computadora personal con los siguientes requisitos mínimos:

- Sistema operativo: Microsoft® Windows® XP o Windows 7
- CPU: Pentium® 4 - 1 GHz o superior
- Memoria: 256 MB de memoria RAM o más
- Espacio en disco: al menos 1 gigabyte (GB) de espacio libre
- CD-ROM: Lector de CD/DVD 24x o más rápido
- Monitor: monitor CRT o LCD con una resolución de 1024 x 768 o superior

Advertencias y precauciones

1. Consulte la ficha de datos de seguridad (SDS) en caso de que el envase protector esté dañado.
2. Solo para uso profesional en diagnóstico in vitro. Para uso exclusivo de profesionales que hayan recibido formación para usar el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2. Para uso exclusivo de laboratorios clínicos.
3. Tenga cuidado al manipular materiales de origen humano. Se recomienda el uso de protección de barrera adecuada contra los patógenos de transmisión hemática potencialmente asociados con el ADN purificado durante todas las etapas de este procedimiento. Se deben llevar guantes y protección ocular en todo momento. Según el manual Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 4th Edition (Bioseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos [BMBL] 4.ª edición) (<http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/biosfty.htm>); el nivel de bioseguridad 2 es apropiado al trabajar con sangre humana, fluidos corporales, tejidos o líneas celulares primarias humanas donde se pueda desconocer la presencia de un agente infeccioso. Consulte también: Departamento de Trabajo de los EE. UU. - OSHA (Administración de Seguridad y Salud Ocupacional) 1991. *Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens, Final Rule. (Exposición profesional a patógenos de transmisión hemática, reglamento final)* Fed. Register 56:64175-64182.
4. La manipulación, el uso, el almacenamiento y la eliminación de materiales de origen humano y de componentes analíticos deberán realizarse en conformidad con los procedimientos definidos en las directivas y normas regionales de seguridad biológica.
5. Asigne zonas separadas para las actividades anteriores y posteriores a la PCR a fin de evitar la contaminación cruzada. Se deben usar guantes nuevos y limpios en cada zona y cambiárselos antes de salir de ella.
6. Realice el procedimiento descrito en este prospecto. Cualquier desviación de los protocolos descritos puede ocasionar el fallo del análisis o dar lugar a resultados erróneos.
7. No utilice el equipo ni ninguno de sus componentes después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del envase del equipo. No intercambie componentes del equipo entre distintos grupos del equipo. Tenga en cuenta que los grupos del equipo se indican en la etiqueta del envase.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

5

8. Se ha demostrado que la heparina inhibe la PCR. No use tubos de recolección de sangre heparinizados con este equipo.
9. Los valores de MFI se suministran solo para facilitar la identificación y solución de problemas, y no deben utilizarse para anular las determinaciones finales del TDAS CFTR.
10. El usuario debe identificar las muestras de control negativo y escoger la vista de las muestras de cada paciente antes de analizar los datos del lote. Hay dos vistas de muestra disponibles (también denominadas "opciones de máscara"): Panel ACMG (solo muestra los resultados de los alelos de ACMG) y Panel completo (muestra los resultados de todos los alelos analizados). Una vez analizados los datos, todos los análisis posteriores en TDAS CFTR para el lote en cuestión se llevarán a cabo utilizando la misma vista para las muestras y los mismos controles negativos seleccionados para el primer análisis. NO será posible revelar ningún dato oculto correspondiente a las muestras para las que se seleccionó la vista del Panel ACMG. De la misma manera, si se ha elegido la vista del panel completo, se generarán los resultados para todos los alelos y NO será posible ver solamente los 23 alelos de ACMG.
11. Los errores de manipulación de las muestras pueden provocar determinaciones erróneas. En caso de que se produjera la manipulación incorrecta de las muestras, se deberá repetir el análisis a partir del ADN extraído.

Limitaciones de los análisis

1. Los resultados obtenidos con el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 deben utilizarse e interpretarse en el contexto de una evaluación clínica completa. Luminex® Molecular Diagnostics no se hace responsable de las decisiones clínicas que se adopten.
2. El equipo detecta un subconjunto de mutaciones y variantes conocidas del regulador de la conductancia transmembrana de la Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) (>1300). Por lo tanto, un resultado global de tipo "silvestre" no garantiza que no existan otras mutaciones o variaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) en las muestras analizadas.
3. Como con cualquier análisis basado en la hibridación, los polimorfismos o mutaciones subyacentes en regiones de unión de iniciadores pueden afectar a los alelos que se están analizando y, por consiguiente, a las determinaciones realizadas. Se deberán confirmar mediante secuenciación todas las determinaciones de Mu D excepto la dI507 y la dF508. En este último caso, solo se secuenciará si existe una variante I506V, I507V o F508C. Consulte la sección "Prueba refleja para el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2" para obtener más información sobre cómo interpretar las determinaciones de Mu D.
4. Cuando el equipo se usa para la detección de portadores, los resultados negativos se valorarán en el marco de los riesgos residuales de ser un portador de Cystic Fibrosis (Fibrosis quística).
5. Cuando el equipo se usa en análisis de detección para recién nacidos y como ayuda en pruebas de confirmación diagnóstica de Cystic Fibrosis (Fibrosis quística), los resultados se valorarán en el contexto del algoritmo de estudio global.

NOTA: El usuario debe subrayar estas limitaciones a la hora de comunicar los resultados al médico encargado del diagnóstico o al consejero genético.

Sistema Luminex® 100™ o Luminex® 200™

Antes de usar el sistema Luminex® para el paso de adquisición de los datos, siga los procedimientos de preparación y calibración que se describen en el *Manual del usuario del software Luminex® 100™ IS*, el *Manual del usuario de Luminex® 200™* o en el *Manual del software xPONENT® 3.1*.

Instrucciones de instalación de las plantillas o los protocolos de adquisición de datos

NOTA: Asegúrese de que la plantilla "xTAG® CysticFibrosisv2 T-A flex" está instalada en el equipo que controla el sistema Luminex®. Debe contar con esta plantilla o protocolo para la adquisición adecuada de los datos, la cual se proporciona en el CD del xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2.

Si la plantilla o el protocolo arriba citado ya se encuentra instalado en el equipo que controla el sistema Luminex donde se realizará el análisis, puede omitir estos pasos.

Introduzca el CD del xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 en la unidad de CD del equipo que controla el sistema Luminex en el que se realizará el análisis.

Inicie el software del sistema Luminex para importar la plantilla o el protocolo de adquisición de los datos:

Para uso diagnóstico in vitro solamente

6

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

Para el software Luminex[®] IS:

- En el menú File (Archivo), haga clic en **Import Template** (Importar plantilla).
- En el cuadro de diálogo **Import Template** (Importar plantilla), vaya a la carpeta **Templates for Luminex IS** (Plantillas de Luminex IS) en el CD y haga doble clic en el archivo "xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex_v1.idt" para cargar la plantilla. (Consulte el manual del software Luminex correspondiente para obtener instrucciones más detalladas).
- Extraiga el CD.

Para el software Luminex xPONENT[®] 3.1:

- Abra la página **Protocols** (Protocolos) y, a continuación, seleccione la pestaña **Protocols** (Protocolos). Haga clic en **Import** (Importar).
- En el cuadro de diálogo **Open** (Abrir), vaya a la carpeta **Protocols for Luminex xPONENT** (Protocolos de Luminex xPONENT) en el CD y haga doble clic en el archivo "xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex[1].lxt" para cargar el protocolo. (Consulte el *Manual del software Luminex xPONENT 3.1* para obtener instrucciones más detalladas).
- Extraiga el CD.

Controles del análisis

Utilice los controles positivos y negativos para garantizar la funcionalidad de los reactivos y el rendimiento adecuado del análisis.

Controles negativos

Use al menos dos controles con DNase, RNase free distilled water (Agua destilada sin DNasa ni RNasa) en cada análisis. Cuando analice los datos con TDAS CFTR, debe especificar qué pocillos son controles negativos (consulte la sección "Análisis de los datos con TDAS CFTR").

Controles positivos

Luminex[®] recomienda incluir de manera habitual, en cada análisis que se realice, una serie de controles positivos que vayan rotando para las mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) detectados por el equipo. Dado que la mutación más frecuente es la del alelo $\Delta F508$, que representa entre el 30% y el 88% de todas las mutaciones de Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) en función del grupo étnico, Luminex recomienda incluir una muestra de control de esta mutación en todos los análisis. Luminex[®] Molecular Diagnostics recomienda el uso de controles genómicos de ADN similares a los del tipo de muestra siempre que sea posible, aunque también se pueden usar controles a los que se ha añadido un marcador (usando ADN sintético) cuando no se dispone de muestras.

Preparación de muestras

El ADN genómico purificado extraído de sangre entera (EDTA o citrato) debe producir las siguientes relaciones UV 260/280: >1,5 para ADN extraído con el método automatizado EasyMAG[®] Nucleisens[®] y >1,7 para todos los demás métodos. Para el ADN extraído a partir de tarjetas con manchas de sangre, se acepta una relación de >1,3.

Existen muchos equipos de extracción de ADN disponibles en el mercado que proporcionan un ADN genómico de alta calidad compatible con el xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2. Los métodos de extracción que producen ADN de baja calidad pueden ofrecer resultados inferiores al nivel óptimo.

Se ha establecido para el equipo un rango de ADN genómico de entrada (entrada total en PCR) (10 ng a 1,5 µg). Si bien es posible obtener resultados consistentes y fiables dentro de este rango, el análisis se ha optimizado para 50 ng de entrada total de ADN.

Para Luminex[®], es preferible que el ADN genómico extraído se diluya en DNase, RNase free distilled water (Agua destilada sin DNasa ni RNasa) y que se almacene a una temperatura de entre 2°C y 8°C hasta el momento de usarlo.

NOTA: Debe evaluar minuciosamente los métodos de extracción que desee utilizar con el equipo xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 antes de utilizar los resultados en procedimientos de diagnóstico.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

Procedimiento de análisis

Siga cuidadosamente las instrucciones que se indican a continuación para lograr un rendimiento óptimo del análisis. Utilice zonas separadas para las actividades anteriores y posteriores a la PCR a fin de evitar la contaminación cruzada. Incluya controles positivos y negativos en cada análisis tal y como se recomienda en la sección "Controles del análisis".

NOTA: La duración total del análisis desde la configuración de la PCR hasta la adquisición de datos no debe superar las 48 horas.

PCR multiplex

NOTA: Lleve a cabo la configuración de la PCR en la zona previa a la PCR.

El siguiente procedimiento es para una reacción PCR única. Puede modificarse para analizar un mayor número de muestras multiplicando los volúmenes por el número de muestras analizadas.

Al calcular los volúmenes de la mezcla maestra (MM) para reacciones múltiples, incluya un 10% más de muestra para compensar la variabilidad del pipeteado. Incluya al menos dos controles negativos en cada configuración de la PCR.

1. Descongele y ponga a temperatura ambiente el xTAG[®] Cystic Fibrosis PCR Primer Mix v2. Ponga el 5x Platinum[®] Tfi Reaction Buffer (Tampón de reacción 5x Platinum[®] Tfi) y el Tfi 50 mM MgCl₂ a 37°C durante 30 minutos. Agite los tubos de MgCl₂ y el tampón entre 2 y 3 segundos y ponga los tubos a 37°C durante otros 10 minutos.

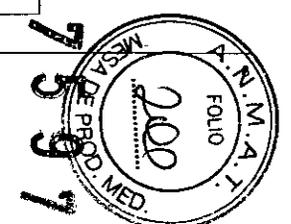
NOTA: El 5x Platinum Tfi Reaction Buffer (Tampón de reacción 5x Platinum[®] Tfi) es una solución viscosa. En ocasiones, puede aparecer un precipitado blanco. Para garantizar la plena resuspensión del tampón, caliéntelo hasta 37°C en un baño seco o húmedo durante 30 minutos. Agite los tubos de MgCl₂ y el tampón entre 2 y 3 segundos y ponga los tubos a 37°C durante otros 10 minutos. Mezcle el tampón calentado; para ello, inviértalo y agítelo brevemente y asegúrese de que se hayan disueltos todos los precipitados. No agite excesivamente el tampón, ya que esto podría provocar la formación de espuma. Si esto ocurre, caliéntelo hasta 37°C en un baño seco o húmedo para quitar la espuma.

2. Para el resto de reactivos, agite los tubos entre 2 y 5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúgelos (de 2 a 5 segundos) para llevarlos al fondo de los tubos.
3. Etiquete el número adecuado de tubos de pared delgada de PCR de 0,2 ml.
4. Etiquete un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml (o un tubo de polipropileno de 15 ml si el volumen de la mezcla maestra es mayor de 1200 µl) para designar a la mezcla maestra de la PCR (p. ej. "MM"). Agregue los reactivos en el orden que se indica más abajo para preparar la mezcla maestra de la PCR.

NOTA: El último reactivo que se debe agregar para preparar la mezcla maestra es el Platinum Tfi Exo(-) DNA Polymerase (ADN polimerasa Platinum Tfi Exo(-)). Retire este reactivo del congelador a -20°C justo antes de usarlo y vuelva a ponerlo en el congelador inmediatamente después del uso. También puede colocarlo en un bloque refrigerador cuando lo saque del congelador. No debe agitar la enzima madre. Para mezclarla, invierta y sacuda levemente el tubo. Centrifúguela (de 2 a 5 segundos) para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo. Pipetee la enzima lentamente con cuidado de minimizar la cantidad de enzima que se adhiere a la parte exterior de la punta de la pipeta.

TABLA 3. Reactivos y volúmenes de la PCR multiplex

Reactivo	Volumen para 1 reacción
DNase, RNase free distilled water (Agua destilada sin DNasa ni RNasa)	9,75 µl
5x Platinum [®] Tfi Reaction Buffer (Tampón de reacción 5x Platinum [®] Tfi)	5,00 µl
Tfi 50 mM MgCl ₂	1,75 µl



Reactivo	Volumen para 1 reacción
xTAG [®] CFTR PCR Primer Mix v2	2,50 µl
Platinum Tfi Exo(-) DNA Polymerase (ADN polimerasa Platinum Tfi Exo(-))	1,00 µl
Volumen total	20,00 µl

- Agite la mezcla maestra de la PCR de 2 a 5 segundos para mezclar los reactivos. Centrifugue la mezcla entre 2 y 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- Agregue una parte alícuota de 20 µl de la mezcla maestra de la PCR a los tubos de PCR de 0,2 ml etiquetados previamente.
- Agregue 5 µl de la muestra de ADN adecuada en el tubo apropiado. Tape el tubo inmediatamente después de agregar la muestra. Consulte la sección "Preparación de muestras" para conocer las recomendaciones de entrada del ADN.
- Para los controles negativos de la PCR, agregue a los tubos de control negativo 5 µl de DNase, RNase free distilled water (Agua destilada sin DNasa ni RNasa).
- Lleve el contenido de los tubos de PCR de 0,2 ml al fondo; para ello, centrifugue entre 2 y 3 segundos. Agite los tubos de 2 a 5 segundos para mezclar los reactivos y, a continuación, centrifúgelos (de 2 a 5 segundos) para que los reactivos se depositen en el fondo de los tubos.
- Coloque los tubos en el termociclador y realice ciclos bajo una de las siguientes condiciones:

NOTA: Hay dos programas de termociclado validados que se ajustan al rango de condiciones para el cual está previsto el uso de este sistema de diagnóstico in vitro (IVD).

- Si el termociclador usa el volumen de la mezcla reactiva para calcular el calentamiento o enfriamiento, use las condiciones de ciclado que se describen en el apartado Condiciones de ciclado de PCR 1.
- Si el termociclador utiliza un bloque de temperatura para calcular el calentamiento y enfriamiento, se puede utilizar cualquiera de las condiciones de ciclado de PCR, la 1 o la 2.

NOTA: Una vez que se haya elegido entre la condición 1 o la 2 para un análisis, se la debe mantener durante todo el flujo de trabajo del análisis completo. Estas condiciones NO se deben cambiar dentro de un mismo análisis.

En función de la configuración que utiliza el termociclador para el calentamiento y el enfriamiento, se validarán las siguientes condiciones de ciclado para su uso:

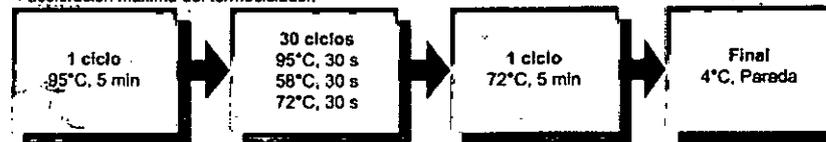
Condiciones de ciclado de PCR 1 (para usar solamente junto con las condiciones de ciclado de ASPE 1)

NOTA: Ajuste la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Use el ajuste de velocidad de aceleración máxima del termociclador.



Condiciones de ciclado de PCR 2 (para usar solamente junto con las condiciones de ciclado de ASPE 2)

NOTA: Ajuste la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Use el ajuste de velocidad de aceleración máxima del termociclador.



- Almacene los tubos de PCR entre 2°C y 8°C durante un máximo de 24 horas.

Tratamiento de los amplicones

NOTA: Lleve a cabo este paso solo cuando las reacciones ASPE se puedan realizar en el mismo día.

NOTA: Realice el tratamiento de amplicones en la zona posterior a la PCR.

El siguiente procedimiento es para una única reacción. Puede modificarse para analizar un mayor número de muestras multiplicando los volúmenes por el número de muestras analizadas.

Al calcular los volúmenes de la mezcla maestra para reacciones múltiples, Luminex[®] recomienda incluir un 10% más de muestra para compensar la variabilidad del pipeteado.

- Agite los tubos de PCR de 2 a 5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúgelos (de 2 a 5 segundos) para que las muestras se depositen en el fondo del tubo.

NOTA: Cuando se abre el tubo de enzima xTAG[®] Exonuclease I por primera vez, Luminex recomienda que deje el tubo abierto durante unos 5 minutos para que se evapore el β-mercaptoethanol residual presente en el tampón de almacenamiento de la enzima. No debe agitar la enzima madre. Para mezclarla, invierta y sacuda levemente el tubo. Centrifugue entre 2 y 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.

- En un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, realice la mezcla maestra de enzimas como se describe a continuación:

TABLA 4. Volúmenes y reactivos para el tratamiento de los amplicones

Reactivos	Volumen para 1 reacción
xTAG [®] Exonuclease I	1,0 µl
xTAG Shrimp Alkaline Phosphatase	2,5 µl
Volumen total	3,5 µl

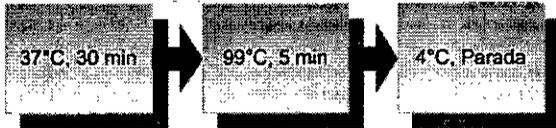
- Agite la mezcla de enzimas de 2 a 5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúgelos entre 2 y 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- Agregue 3,5 µl de la mezcla de enzimas en cada uno de los tubos de PCR que contienen 25 µl de reacción PCR, incluidos los tubos de control negativo. Dé vuelta los tubos de PCR brevemente, entre 2 y 5 segundos, para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- Agite los tubos dos veces entre 2 y 5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúgelos de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.

NOTA: Agitar adecuadamente en este paso es fundamental para el éxito del análisis. Extrema las precauciones para asegurarse de que los pasos de centrifugación no duren más de los 2 a 5 segundos recomendados anteriormente.

- Incube los tubos en un termociclador programado de la siguiente manera:

NOTA: Ajuste la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Use el ajuste de velocidad de aceleración máxima del termociclador.

NOTA: Esta condición de ciclado es común para las condiciones de ciclado de PCR y de ASPE 1 y 2.



7. Almacene los tubos de PCR tratados entre 2°C y 8°C durante un máximo de 4 horas.

Reacción ASPE multiplex

1. Descongele y ponga a temperatura ambiente el ASPE Primer Mix A v2. Ponga el 5x Platinum® Tfi Reaction Buffer (Tampón de reacción 5x Platinum® Tfi) y el Tfi 50 mM MgCl₂ a 37°C durante 30 minutos. Agite los tubos de MgCl₂ y el tampón entre 2 y 3 segundos y ponga los tubos a 37°C durante otros 10 minutos.

NOTA: El 5x Platinum Tfi Reaction Buffer es una solución viscosa. En ocasiones, puede aparecer un precipitado blanco. Para garantizar la plena resuspensión del tampón, caliéntelo hasta 37°C en un baño seco o húmedo durante 30 minutos. Agite los tubos de MgCl₂ y el tampón entre 2 y 3 segundos y ponga los tubos a 37°C durante otros 10 minutos. Mezcle el tampón calentado; para ello, inviértalo y agítelo brevemente y asegúrese de que se hayan disuelto todos los precipitados. No agite excesivamente el tampón, ya que esto podría provocar la formación de espuma. Si esto ocurre, caliéntelo hasta 37°C en un baño seco o húmedo para quitar la espuma.

- 2. Para el resto de los reactivos, agite los tubos entre 2 y 5 segundos para mezclarlos. Centrifugue entre 2 y 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo de los tubos.
- 3. Etiquete el número apropiado de tubos de pared delgada de 0,2 ml antes de preparar las mezclas maestras para la reacción ASPE.
- 4. Etiquete un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml (o un tubo de polipropileno de 15 ml si el volumen de la mezcla maestra es mayor de 1200 µl) para designar a la mezcla maestra de la reacción ASPE (p. ej. "AMM"). Para preparar la mezcla maestra, debe agregar los reactivos en el orden que se indica a continuación.

NOTA: El último reactivo que se debe agregar para preparar la mezcla maestra debe ser el Platinum Tfi Exo(-) DNA Polymerase (ADN polimerasa Platinum Tfi Exo(-)). Retire este reactivo del congelador a -20°C justo antes de usarlo y vuelva a ponerlo en el congelador inmediatamente después del uso. También puede colocarlo en un bloque refrigerador cuando lo saque del congelador. No debe agitar la enzima madre. Para mezclarla, invierta y sacuda levemente el tubo. Centrifugue entre 2 y 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.

NOTA: Al calcular los volúmenes de la mezcla maestra para reacciones múltiples, incluya un 10% más de muestra para compensar la variabilidad del pipeteado.

TABLA 5. Reactivos y volúmenes de la reacción ASPE multiplex

Reactivo	Volumen para una reacción "A"
DNase, RNase free distilled water (Agua destilada sin DNasa ni RNasa)	6,8 µl
5x Platinum® Tfi Reaction Buffer (Tampón de reacción 5x Platinum® Tfi)	4,0 µl
Tfi 50 mM MgCl ₂	1,2 µl
xTAG® CFTR ASPE Primer Mix A v2	2,0 µl

Para uso diagnóstico in vitro solamente

Reactivo	Volumen para una reacción "A"
Platinum Tfi Exo(-) DNA Polymerase (ADN polimerasa Platinum Tfi Exo(-))	1,0 µl
Volumen total	15,0 µl

- 5. Agite la mezcla maestra de ASPE entre 2 y 5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúguela (de 2 a 5 segundos) para llevar los reactivos al fondo del tubo.
- 6. Agregue una parte alícuota de 15 µl de la mezcla maestra de ASPE a los tubos de ASPE de 0,2 ml etiquetados previamente.
- 7. Agite los tubos de los amplicones de la PCR tratados entre 2 y 5 segundos. Centrifugue entre 2 y 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- 8. Agregue 5 µl de producto de PCR tratado al tubo etiquetado correspondiente que contiene 15 µl de la mezcla maestra de ASPE. Tape el tubo inmediatamente después de agregar la muestra.
- 9. Agite los tubos de 2 a 5 segundos para mezclar los reactivos. Centrifugue entre 2 y 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- 10. Coloque los tubos en el termociclador y realice ciclos bajo una de las siguientes condiciones:

NOTA: Hay dos programas de termociclado validados que se ajustan al rango de condiciones para el cual está previsto el uso de este sistema de diagnóstico in vitro (IVD).

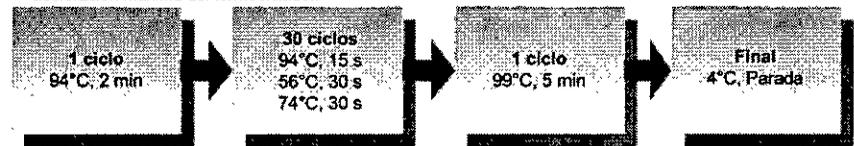
- Si el termociclador usa el volumen de la mezcla reactiva para calcular el calentamiento o enfriamiento, use las condiciones de ciclado que se describen en el apartado Condiciones de ciclado de ASPE 1.
- Si el termociclador utiliza un bloque de temperatura para calcular el calentamiento y enfriamiento, se puede utilizar cualquiera de las condiciones de ciclado de ASPE, la 1 o la 2.

NOTA: Una vez que se haya elegido entre la condición 1 o la 2 para un análisis, se la debe mantener durante todo el flujo de trabajo del análisis completo. Estas condiciones NO se deben cambiar dentro de un mismo análisis.

En función de la configuración que utiliza el termociclador para el calentamiento y el enfriamiento, se validarán las siguientes condiciones de ciclado para su uso:

Condiciones de ciclado de ASPE 1 (para usar solamente junto con las condiciones de ciclado de PCR 1)

NOTA: Ajuste la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Use el ajuste de velocidad de aceleración máxima del termociclador.



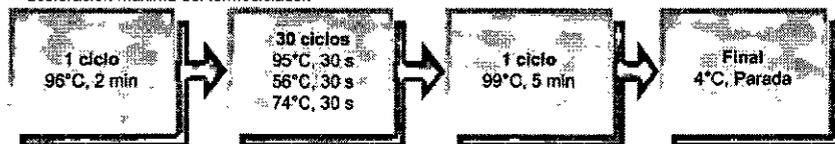
Condiciones de ciclado de ASPE 2 (para usar solamente junto con las condiciones de ciclado de PCR 2)

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



NOTA: Ajuste la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Use el ajuste de velocidad de aceleración máxima del termociclador.



11. Almacene los tubos de la reacción ASPE entre 2°C y 8°C durante un máximo de 24 horas.

Preparación del instrumento

La preparación del instrumento debe ser previa al paso de hibridación. Encienda el analizador Luminex®, ajuste la altura de la sonda al tipo de placa que se utilizará para la hibridación de las microesferas, calibre el sistema (si fuera necesario) y prepárelo para leer muestras siguiendo el procedimiento que se describe en el *Manual del software Luminex® IS* o el *Manual del software xPONENT® 3.1*.

Hibridación de microesferas

NOTA: Las microesferas son sensibles a la luz. Limite la exposición de las microesferas a la luz en todo momento durante la configuración de la reacción de hibridación.

NOTA: Realice la hibridación de microesferas en el área posterior a la PCR.

NOTA: Ponga el tampón indicador xTAG® a temperatura ambiente antes de agregarlo a las muestras. No exponga la solución madre SA-PE ni la solución SA-PE diluida a la luz.

1. Descongele y lleve a temperatura ambiente los tubos que contienen la mezcla de microesferas emparejadas (xTAG® CFTR Bead Mix A v2) y el xTAG® Reporter Buffer (tampón indicador xTAG®).
2. Corte el número adecuado de pocillos a partir de una placa de 96 pocillos Costar® (o equivalente) para la hibridación.
3. Agite los tubos de la mezcla de microesferas durante 10 segundos y luego sométalos a ultrasonidos durante 10 segundos para dispersar las microesferas.
4. Agite los tubos de la mezcla de microesferas durante 10 segundos y luego sométalos a ultrasonidos durante 10 segundos para dispersar las microesferas. (Este es un paso que se debe repetir).
5. Con una pipeta, agregue una parte alícuota de 22,5 µl del xTAG CFTR Bead Mix A v2 en los pocillos con las etiquetas correspondientes.
6. Agite los tubos que contienen los productos de la reacción ASPE entre 2 y 5 segundos y centrifúgelos de 2 a 5 segundos para llevar los reactivos al fondo del tubo.
7. Agregue una alícuota de 2,5 µl de cada uno de los productos de la reacción ASPE en los pocillos con las etiquetas correspondientes, pipeteando arriba y abajo varias veces para mezclar. No agite.
8. Cubra los pocillos con Microseal®, asegurándose de que todos los pocillos quedan bien cubiertos.
9. Coloque los tubos en un termociclador programado de la siguiente manera:

NOTA: Ajuste la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Use el ajuste de velocidad de aceleración máxima del termociclador.

NOTA: Esta condición de ciclado es común para las condiciones de ciclado de PCR y de ASPE 1 y 2.



NOTA: Prepare la solución indicadora según las instrucciones que se detallan a continuación, entre 5 y 10 minutos antes de completar la incubación de 30 minutos descrita anteriormente.

Preparación de la solución indicadora

1. Agite el tubo del indicador xTAG® Streptavidin, R-Phycoerythrin Conjugate (SA-PE) entre 2 y 5 segundos.
2. Realice una dilución 1:100 del xTAG SA-PE con el Reporter Buffer (tampón indicador) en un tubo de vidrio borosilicato o bien en uno de polipropileno. Prepare un volumen suficiente de SA-PE diluido para las muestras que se someterán a hibridación con microesferas (100 µl de solución SA-PE diluida por reacción).

A continuación se ofrece el cálculo de los volúmenes por reacción (incluyendo los excedentes) para la reacción de hibridación. Cuando prepare las diluciones, mida los volúmenes con exactitud.

TABLA 6. Volúmenes recomendados

Volúmenes recomendados para la preparación de SA-PE diluido en cantidad suficiente para las muestras que se someterán a la reacción de hibridación de microesferas		
Número de reacciones de hibridación	Volumen recomendado del Reporter Buffer (tampón indicador)	Volumen de xTAG® SA-PE sin diluir
24	2,970 ml	30 µl
48	5,940 ml	60 µl
96	11,880 ml	120 µl

3. Tape el tubo con Parafilm® M y agítelo de 2 a 5 segundos para que se mezcle. Protéjalo de la luz hasta que esté listo para usarlo.
4. Transfiera la solución indicadora diluida al tubo o a la cubeta adecuada. Con una pipeta apropiada, agregue 100 µl de la solución indicadora diluida directamente a cada reacción hibridada. Pipetee arriba y abajo al menos una vez para asegurarse de que se mezclan las muestras.

NOTA: Reduzca al mínimo la formación de burbujas de aire y tome todas las medidas apropiadas para evitar la contaminación de pocillo a pocillo.

5. Incube la placa a temperatura ambiente durante 15 minutos protegida de la luz.

Adquisición de datos

Para garantizar la adquisición de datos exacta, preste especial atención a la hora de introducir los datos del paciente en el instrumento Luminex®.

Adquisición de datos

NOTA: Antes de continuar, asegúrese de que la plantilla "xTAG® CysticFibrosisv2 T-A flex" se encuentra instalada en el sistema Luminex® 100™ o Luminex® 200™ en el cual se llevará a cabo el análisis. Consulte la sección

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

"Instrucciones de instalación de las plantillas o los protocolos de adquisición de datos" para ver los pasos de instalación.

Para crear un lote nuevo para el análisis A utilizando el software IS:

1. Haga clic en **New Batch** (Nuevo lote).
2. Desplácese hasta la plantilla "xTAG CysticFibrosiv2 T-A flex" y haga clic en **Select** (Seleccionar).
3. Escriba la información del lote indicando un nombre de lote único, una descripción y un creador.
4. Escriba los ID de muestras de cada parte alícuota de muestra que se incluirá en el lote.
5. Si la primera muestra no está en el pocillo A1, seleccione el pocillo inicial que corresponda (según se describe en el manual de Luminex). Haga clic en **Finish** (Finalizar).
6. Asegúrese de que la temperatura de la plataforma XY (Run Batch [Ejecutar lote]) esté desactivada para que las lecturas se lleven a cabo a temperatura ambiente.
7. Al final de la incubación en la sección "Hibridación de microesferas", haga clic en **Retract** (Retraer). Coloque los pocillos en el bloque calefactor XY y, a continuación, colóquelos en el soporte de la placa XY. Haga clic en **Retract** (Retraer).
8. Haga clic en **Start Plate** (Iniciar placa).
9. Una vez que se haya analizado la última muestra, asegúrese de que se exporten los datos del lote.
10. Extraiga las muestras de la plataforma XY.

Para crear un lote nuevo para el análisis A utilizando el software xPONENT®:

1. Haga clic en **Batches** (Lotes).
2. Haga clic en **Create a New Batch from an existing Protocol** (Crear un nuevo lote a partir de un protocolo existente).
3. Escriba la información del lote indicando un nombre de lote único y una descripción opcional.
4. Desplácese hasta la plantilla "xTAG CysticFibrosiv2 T-A flex" y haga clic en **Next** (Siguiente).
5. Seleccione los pocillos en los que se agregarán las muestras en el diseño de placa. Si la primera muestra no está en el pocillo A1, seleccione el pocillo inicial que corresponda (según se describe en el manual del software de xPONENT). Haga clic en **Unknown** (Desconocido).
6. Escriba los ID de muestras de cada parte alícuota de muestra que se incluirá en el lote.
7. Al final de la incubación descrita en la sección "Hibridación de microesferas", coloque los pocillos en el bloque calefactor XY y, a continuación, colóquelos en el soporte de la placa XY.
8. Haga clic en **Start Plate** (Iniciar placa).
9. Una vez que se haya analizado la última muestra, haga clic en la pestaña **Diagnostics** (Diagnósticos) y asegúrese de que el lote se exportó; para ello, lea el registro de mensajes.
10. Extraiga las muestras de la plataforma XY.
11. Para crear un lote múltiple, consulte el *Manual del software Luminex xPONENT*.

Instrucciones de instalación de TDAS CFTR

Consulte el Manual del usuario de TDAS CFTR (disponible en el CD de xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2) para obtener instrucciones detalladas sobre la instalación del software. Para realizar un análisis de datos correcto, debe utilizar la siguiente plantilla o protocolo para la adquisición de datos en el sistema Luminex®:

- xTAG CysticFibrosiv2 T-A flex

NOTA: Asegúrese de que para el análisis de los datos está usando la versión de TDAS CFTR especificada en el envase que contiene los reactivos, salvo que se indique otra cosa. Si ya tiene instalada la versión adecuada de TDAS CFTR en su equipo, pase a la siguiente sección.

Instalación del software:

1. Asegúrese de que tiene suficientes privilegios de Windows® para poder instalar el software en su equipo.
2. Inserte el CD de xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 en la unidad de CD del equipo.
3. En el escritorio, haga clic en **My Computer** (Mi PC).

Para uso diagnóstico in vitro solamente

4. Vaya hasta la unidad de CD y haga doble clic en **TDAS CFTR set-up** (Configuración de TDAS CFTR).
5. Siga las instrucciones que aparecen en pantalla para completar la instalación.

Verificación de la instalación:

1. Haga doble clic en el icono **TDAS CFTR**. Se abrirá el cuadro de diálogo **Log-on TDAS CFTR** (Inicio de sesión en TDAS CFTR). Asegúrese de que la versión de TDAS especificada en el cuadro de diálogo corresponde a la versión de software especificada en la etiqueta del envase del reactivo.
2. Inicie sesión en TDAS CFTR. Necesitará una contraseña si se activó la protección con contraseña durante la instalación.
3. En el menú **Help** (Ayuda), haga clic en **About TDAS...** (Acerca de TDAS...) y verifique que el cuadro de diálogo **About** (Acerca de) **TDAS CFTR** muestra la versión correcta del software. Compruebe que el nombre del análisis instalado sea "xTAG Cystic Fibrosis v2".
4. Haga clic en el botón **Close** (Cerrar) del cuadro de diálogo **About** (Acerca de) **TDAS CFTR**.
5. Si alguno de los pasos anteriores falla, desinstale el software.
 - En el menú **Start** (Inicio), haga clic en **Start Programs** (Iniciar programas). Señale **xTAG Data Analysis CFTR...** (Análisis de datos xTAG.CFTR...) y, a continuación, seleccione **Uninstall** (Desinstalar) **TDAS CFTR**.
 - Siga los pasos de la sección "Instalación del software:" descrita arriba para volver a instalar el software.
6. Extraiga el CD.

Análisis de los datos con TDAS CFTR

Hay dos vistas de muestras disponibles: "Panel ACMG" y "Panel completo". Se debe seleccionar una de estas vistas ("máscaras") para cada muestra única de un paciente. NO será posible revelar ningún dato oculto correspondiente a las muestras para las que se seleccionó la vista del Panel ACMG. De la misma manera, en las muestras para las que se ha elegido la opción del panel completo NO será posible esconder resultados con posterioridad para mostrar solamente los del panel ACMG.

Para llevar a cabo el análisis de los datos:

1. Compruebe que se pueda acceder al archivo de salida de Luminex® desde el equipo en el que está instalado el TDAS CFTR. De manera predeterminada, el archivo de datos se llama "Output.csv" y se encuentra en la carpeta de lotes creada para el análisis. Las carpetas de lotes se encuentran en la carpeta de exportaciones definida por el usuario en Luminex IS o xPONENT®. Consulte el *Manual del software de Luminex IS o xPONENT* para obtener más información sobre cómo determinar la ubicación de la carpeta de exportación.
2. Para iniciar TDAS CFTR en su equipo, seleccione del menú **Start | Programs** (Inicio > Programas) o haga doble clic en el icono del escritorio.
3. En el menú **File** (Archivo), haga clic en **Open** (Abrir).
4. Busque y seleccione el archivo de salida; para ello, haga doble clic en el archivo para agregarlo al cuadro de lista **File names** (Nombres de archivo). Compruebe que TDAS CFTR ha reconocido el archivo seleccionado y que lo analizará con el análisis xTAG® Cystic Fibrosis v2 con 39 variaciones detectadas; a continuación, haga clic en **Open** (Abrir).
5. En el cuadro de diálogo **Identify Negative Control** (Identificar control negativo), haga clic en los ID de las muestras que correspondan para marcarlas como controles negativos. TDAS CFTR marca automáticamente los ID de las muestras que contienen el texto "control negativo" (sin importar mayúsculas o minúsculas) con un símbolo "NC". Debe elegir al menos una muestra de control negativo para poder continuar.

NOTA: Una vez abiertos los archivos de datos, ya *no puede* cambiar el conjunto identificado de muestras de control negativo. De manera predeterminada, la muestra de control negativo principal es la última muestra en la lista de controles negativos identificados. No obstante, una vez que se han mostrado los resultados de los análisis, puede cambiar el control negativo principal usando cualquiera de las muestras marcadas como control negativo.
6. Haga clic en **Next** (Siguiente).
7. Al lado de cada ID de muestra, en el cuadro de diálogo **Mask Editor** (Editor de máscara), haga clic en la columna **Panel ACMG** o en la columna **Panel completo** para indicar si desea analizar y ver solo los alelos de ACMG o todos los alelos. No puede seleccionar ninguna máscara para las muestras que ha identificado como controles negativos en el paso anterior.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.



7597

8. Cuando haya hecho las selecciones de tipo de vista para las muestras del análisis (excepto para los controles negativos), haga clic en **Next** (Siguiente) para continuar.
9. En el cuadro de diálogo **Mask Confirmation** (Confirmación de máscara), verifique y confirme el tipo de vista de muestras seleccionado (Panel ACMG o Panel completo) para cada uno de los ID de muestra. Para hacer cambios en las selecciones, haga clic en **Back** (Atrás).
10. Si todas las selecciones son correctas, haga clic en ambas casillas de verificación junto a los encabezados de las columnas Panel ACMG y Panel completo.

NOTA: Una vez que haga clic en **Apply** (Aplicar) para generar los resultados del análisis, se analizarán los datos. Todos los análisis posteriores del archivo que realice TDAS CFTR se basarán en el tipo de vista de muestra/máscara (Panel ACMG o Panel Completo) seleccionado para el primer análisis. Todas las muestras designadas como controles negativos en el primer análisis se tratarán como controles negativos en los análisis posteriores.

11. Haga clic en **Apply** (Aplicar) para generar los resultados del análisis.
12. Para cambiar la muestra de control negativo principal una vez que hayan aparecido los resultados o para análisis posteriores:
- En la vista abreviada, haga clic con el botón derecho en la muestra de control negativo deseada y, a continuación, haga clic en **Mark as Primary Negative Control** (Marcar como control negativo principal); o
 - Haga clic en la muestra de control negativo deseada en la vista abreviada. En el menú **Sample** (Muestra), haga clic en **Mark as Primary Negative Control** (Marcar como control negativo principal).

Interpretación de los resultados

Al analizar los resultados, TDAS CFTR muestra las determinaciones de los alelos seleccionados. Las determinaciones posibles que muestra TDAS dependen de si un locus en particular se considera dialélico o trialélico.

Los casos en los que para el genotipado solo se usan sondas para un tipo silvestre (wt) y un tipo mutante (mut) se consideran dialélicos. Todos los alelos de la **TABLA 1. Mutaciones** (el asterisco indica que figura en el panel de ACMG/ACOG) y **cuatro variantes** (en cursiva) incluidas en el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 se consideran dialélicos, excepto los siguientes:

- Loci trialélicos (genotipado con sondas para un tipo silvestre y dos tipos mutantes):
 - R347H/R347P (3 sondas: wt, mut R347H, mut R347P)
 - dI507/dF508 (3 sondas: wt, mut dI507, mut dF508)
 - 2183AA>G/2184delA (3 sondas: wt, mut 2183AA>G, mut 2184delA)
 - Y1092X-C>G / Y1092X-C>A (3 sondas: wt, mut Y1092X-C>G, mut Y1092X-C>A)
- Polimorfismos benignos:
 - polimorfismo 5T/7T/9T (una sonda por polimorfismo)
 - variantes I506V/I507V/F508C (una sonda por variante)

Determinaciones genotípicas realizadas por TDAS CFTR

TDAS CFTR no aplica algoritmos de genotipado en los casos en los que los sistemas Luminex® 100™ o Luminex® 200™ muestran la nota "Sample Empty (Muestra vacía)" o "User Cancel (Cancelado por el usuario)" en la columna "Notes" (Notas). TDAS CFTR usa la información de la columna "Notes" (Notas) de Luminex para determinar si se ha producido algún problema durante la lectura de los pocillos. NO EDITE la columna "Notes" (Notas) de Luminex antes, durante ni después del paso de lectura de datos. Si lo hace, es posible que TDAS CFTR interprete los resultados de forma incorrecta.

Determinaciones posibles para los loci dialélicos:

- WT: solo se ha detectado el alelo silvestre
- HET: se ha detectado tanto el alelo silvestre como los mutantes
- Mu D: se ha detectado el alelo mutante
- No Call: no se pudo llevar a cabo la determinación
- NS: no se detectó ninguna señal, posiblemente debido a una deleción homocigótica para el amplimero correspondiente

• -: determinación ocultada por el usuario
Determinaciones posibles para los loci trialélicos:

- WT: solo se ha detectado el alelo silvestre
- Wt D: se ha detectado el alelo silvestre correspondiente
- HET: se ha detectado tanto el alelo silvestre como los mutantes
- Mu D: se ha detectado el alelo mutante correspondiente
- No Call: no se pudo llevar a cabo la determinación
- NS: no se detectó ninguna señal para este alelo mutante
- -: determinación ocultada por el usuario

Determinaciones posibles para los polimorfismos 5T/7T/9T (prueba refleja: consulte la sección "Prueba refleja para el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2" para obtener más detalles):

- 5T D: se ha detectado el alelo 5T
- 7T D: se ha detectado el alelo 7T
- 9T D: se ha detectado el alelo 9T
- 5T/7T D: se han detectado los alelos 5T y 7T
- 5T/9T D: se han detectado los alelos 5T y 9T
- 7T/9T D: se han detectado los alelos 7T y 9T
- CH: determinación oculta (este será el caso si la determinación R117H no es HET o Mu D)
- No Call: no se pudo llevar a cabo la determinación
- UnCalled: no se pudo llevar a cabo la determinación (los criterios usados para hacer esta determinación son los mismos que para "No Call", pero el caso de "UnCalled" se usa para mostrar determinaciones que en un primer momento aparecieron como "CH" pero que posteriormente se han cambiado de manera manual para ocultar la determinación)

Determinaciones posibles para las variantes I506V, I507V y F508C (prueba refleja: consulte la sección "Prueba refleja para el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2" para obtener más detalles):

- I506V D: se ha detectado el alelo I506V
- I507V D: se ha detectado el alelo I507V
- F508C D: se ha detectado el alelo F508C
- I506V,I507V D: se han detectado los alelos I506V e I507V
- I506V,F508C D: se han detectado los alelos I506V y F508C
- I507V,F508C D: se han detectado los alelos I507V y F508C
- I506V,I507V,F508C D: se han detectado los alelos I506V, I507V y F508C
- ND: no se han detectado los alelos I506V, I507V o F508C
- CH: determinación oculta, ya que las determinaciones para dI507 y dF508 no resultaron Mu D
- No Call: no se pudo llevar a cabo la determinación
- UnCalled: no se pudo llevar a cabo la determinación (los criterios usados para hacer esta determinación son los mismos que para "No Call", pero el caso de "UnCalled" se usa para mostrar determinaciones que en un primer momento aparecieron como "CH" pero que posteriormente se han cambiado de manera manual para ocultar la determinación)

Prueba refleja para el xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

El equipo incluye dos tipos de pruebas reflejas:

- variantes dI507 / dF508 e I506V, I507V, F508C
- polimorfismos R117H y 5T/ 7T/ 9T

Polimorfismos dI507 / dF508 e I506V, I507V, F508C


MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

En el caso de que el resultado para dI507 o dF508 sea Mu D, TDAS mostrará los resultados reflejos para las variantes I506V, I507V y F508C. Cuando la determinación para las variantes sea CH (determinación oculta), los usuarios pueden mostrar la determinación oculta usando la opción de activar en TDAS CFTR (consulte las páginas específicas del análisis del *Manual del usuario de TDAS CFTR* para obtener más información).

A continuación se presentan las posibles combinaciones de estas mutaciones y polimorfismos junto con sus interpretaciones y recomendaciones.

TABLA 7. Determinaciones, interpretaciones y recomendaciones

Determinaciones de TDAS*	Interpretación	Recomendación
dF508 Mu D/ F508C	Heterocigoto para dF508 en presencia de la variante F508C	Confirmar secuencia
dF508 Mu D/ I506V	Heterocigoto para dF508 en presencia de la variante I506V	Confirmar secuencia
dF508 Mu D/ I507V	Heterocigoto para dF508 en presencia de la variante I507V	Confirmar secuencia
dF508 Mu D/ No Variant Detected	Homocigoto para dF508 y sin variantes detectadas	Comunicar el resultado
dI507 Mu D/ F508C	Heterocigoto para dI507 en presencia de la variante F508C	Confirmar secuencia
dI507 Mu D/ I506V	Heterocigoto para dI507 en presencia de la variante I506V	Confirmar secuencia
dI507 Mu D/ I507V	Heterocigoto para dI507 en presencia de la variante I507V	Confirmar secuencia
dI507 Mu D/ No Variant Detected	Homocigoto para dI507 y sin variantes detectadas	Comunicar el resultado

* cualquier otra combinación de determinaciones Mu D y variantes para los alelos dF508 o dI507 se deberá confirmar por secuenciación.

Polimorfismos R117H y 5T/7T/9T

En caso de que el resultado para R117H sea HET o Mu D, TDAS mostrará los resultados reflejos para los polimorfismos 5T, 7T y 9T. En estos casos, el informe final del paciente debe incluir los resultados de la prueba refleja. Cuando la determinación para las variantes sea CH, los usuarios pueden mostrar la determinación oculta usando la opción de activar en TDAS CFTR (consulte las páginas específicas del análisis del *Manual del usuario de TDAS CFTR* para obtener más información).

Recomendaciones de repetición de pruebas

NOTA: TDAS CFTR está específicamente diseñado para llevar a cabo la interpretación de los datos generados mediante el uso del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2. Asegúrese de usar la plantilla de Luminex específica para el análisis indicada en la sección "Adquisición de datos". Los usuarios no deben interrumpir la lectura de la placa hasta que no se hayan leído todos los pocillos de un lote y no deben editar el archivo Output.csv creado por el sistema Luminex® 100™ o Luminex® 200™.

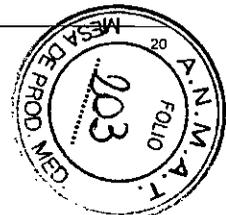
En determinadas situaciones se puede generar un resultado "No Call"; estos casos se resumen en la tabla de recomendaciones de repetición de pruebas. *Tabla 8, "Casos de resultados "No Call" (Sin determinaciones) y recomendaciones de repetición de pruebas."*

TABLA 8. Casos de resultados "No Call" (Sin determinaciones) y recomendaciones de repetición de pruebas.

Caso de resultado "No Call" (Sin determinaciones) de TDAS	Mensaje de aviso del TDAS en vista abreviada*	Recomendaciones de repetición de pruebas
Las relaciones alélicas de una variación caen dentro de la zona equivocada	"Variation(s) failed: allelic ratio(s) not within predefined ranges" (Fallo de las variaciones: relaciones alélicas fuera de los intervalos predefinidos)	Vuelva a realizar la prueba a partir del paso de PCR
Las señales del exón 3 no concuerdan con la determinación de "del e2e3"	"Variation(s) failed: signal(s) inconsistent with local deletion" (Fallo de las variaciones: señales discordantes con la delección local) o "Variation(s) failed: raw signal(s) not within predefined ranges" (Fallo de las variaciones: señales en bruto fuera de los intervalos predefinidos)	Vuelva a realizar la prueba a partir del paso de PCR
Un subconjunto de variaciones de una muestra determinada ha generado un resultado "No Call" (Sin determinaciones) debido a que las señales son inadecuadas	"Variation(s) failed: signal(s) inadequate" (Fallo de las variaciones: señales inadecuadas)	Vuelva a realizar la prueba a partir del paso de PCR
Todas las variaciones de una muestra determinada han generado un resultado "No Call" (Sin determinaciones) debido a que las señales son inadecuadas o inesperadas	"Sample failed: low bead counts, unexpected values, or inadequate signals for all variations" (Fallo de la muestra: recuentos de microesferas bajos, valores inesperados o señales insuficientes para todas las variaciones)	Vuelva a realizar la prueba a partir del paso de extracción
Un subconjunto de variaciones de una muestra determinada ha generado un resultado "No Call" (Sin determinaciones) debido a que el recuento de microesferas es bajo	"Variation(s) failed: low bead count(s)" (Fallo de las variaciones: recuentos de microesferas bajos)	Vuelva a realizar la prueba desde el paso de hibridación de esferas

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



Caso de resultado "No Call" (Sin determinaciones) de TDAS	Mensaje de aviso del TDAS en vista abreviada*	Recomendaciones de repetición de pruebas
Se ha producido un problema durante la lectura de los pocillos	<p>"Sample failed: 'User cancel' message from the Luminex® machine for this well" (Fallo de la muestra: mensaje "Cancelado por el usuario" devuelto por la máquina Luminex® para este pocillo)</p> <p>o</p> <p>"Sample failed: 'Sample empty' message from the Luminex machine for this well" (Fallo de la muestra: mensaje "Muestra vacía" devuelto por la máquina Luminex para este pocillo)</p> <p>o</p> <p>"Sample failed: '<i>instrument error message</i>'. Check the Luminex instrument for details" (Fallo de la muestra: <i>mensaje de error del instrumento</i>. Compruebe el instrumento Luminex para obtener detalles)</p>	Vuelva a realizar la prueba desde el paso de hibridación de esferas
Un subconjunto de variaciones arroja un valor de señal inesperado (por ejemplo, la señal no es un valor numérico o es inferior a cero)	"Variation(s) failed: unexpected value(s) encountered" (Fallo de las variaciones: se han encontrado valores inesperados)	Vuelva a realizar la prueba a partir del paso de PCR
Una o más variaciones con bajo recuento de microesferas en el control negativo primario	"Assay failed: low bead count(s) for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: recuentos de microesferas bajos para la muestra de control negativo primario)	Asigne otro control negativo principal a la placa y vuelva a realizar el análisis con TDAS. Si todos los controles negativos generan este mensaje de error, repita la prueba a partir del paso de hibridación de microesferas.
Un subconjunto de variaciones con señales inesperadas en el control negativo principal.	<p>"Assay failed: a primary negative control signal exceeds acceptable value" (Fallo del análisis: una señal de control negativo primario supera los valores aceptables)</p> <p>o</p> <p>"Assay failed: unexpected value(s) encountered for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: se han encontrado valores inesperados para la muestra de control negativo primario)</p>	Asigne otro control negativo principal a la placa y vuelva a realizar el análisis con TDAS. Si todos los controles negativos generan este mensaje de error, repita la prueba a partir del paso de PCR.

Caso de resultado "No Call" (Sin determinaciones) de TDAS	Mensaje de aviso del TDAS en vista abreviada*	Recomendaciones de repetición de pruebas
Se ha producido un problema durante la lectura del pocillo de control negativo primario	"Assay failed: 'User cancel' message from the Luminex machine for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: mensaje "Cancelado por el usuario" devuelto por la máquina Luminex para la muestra de control negativo principal)	Vuelva a realizar la prueba desde el paso de hibridación de esferas
Se ha producido un problema durante la lectura del pocillo de control negativo primario	<p>"Assay failed: 'Sample Empty' message from the Luminex machine for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: mensaje "Muestra vacía" devuelto por la máquina Luminex para la muestra de control negativo principal)</p> <p>o</p> <p>"Assay failed: '<i>instrument error message</i>'. Check the Luminex instrument for details" (Fallo del análisis: <i>mensaje de error del instrumento</i>. Compruebe el instrumento Luminex para obtener detalles)</p>	Asigne otro control negativo principal a la placa y vuelva a realizar el análisis con TDAS. Si ambos controles negativos generan el mismo mensaje de error, repita la prueba a partir del paso de hibridación de microesferas.

* Para obtener más información sobre las distintas determinaciones y mensajes, consulte el Manual del usuario del TDAS CFTR que se encuentra en el CD del xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 o en la sección de ayuda.

Características del rendimiento

A continuación se resumen las características del rendimiento del sistema que se describe en este prospecto.

Precisión y comparación del método

La precisión del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 se calculó evaluando las muestras que representan todos los alelos (mutaciones y polimorfismos) que es capaz de detectar el análisis. La mayoría de las muestras consistieron en muestras sobrantes y anónimas de bancos de sangre entera, así como muestras a partir de manchas de sangre. Estas muestras se complementaron con ADN genómico a partir de líneas celulares linfoides transformadas con el virus EBV (Coriell) y varios plásmidos diseñados especialmente para contener una o dos mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) cada uno.

Las muestras de sangre entera se recogieron y procesaron en diversos laboratorios externos para extraer el ADN genómico purificado. Las muestras de manchas de sangre se recolectaron usando tarjetas neonatales Whatman™ con varias partes de grado 903 (n.º 10537279 del catálogo Whatman) y se procesaron en el departamento de salud pública de Oklahoma. El ADN se purificó a partir de estas muestras usando el Genra® Generation Capture Card Kit. Los ADN genómicos a partir de líneas celulares linfoides transformadas con el virus EBV se obtuvieron en la forma purificada a partir de Coriell Cell Repositories Inc. Los plásmidos se replicaron y purificaron en Bio-Basic Inc. o IDT y se enviaron a LMD en estado liofilizado y a temperatura ambiente. Se reconstituyeron y conservaron a -80°C hasta su uso.

El equipo de detección de mutaciones xTAG Cystic Fibrosis se utilizó como método de comparación.

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

TABLA 9. Precisión global del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

Exón o Intrón	Mutaciones	Número de muestras clínicas independientes analizadas, por mutación***	Número de líneas celulares de Coriell analizadas, por mutación	Número de plásmidos analizados, por mutación	Antes de las repeticiones permitidas				Tras las repeticiones permitidas					
					N.º total de repeticiones debidas a determinaciones erróneas	N.º total de repeticiones debidas a ausencia de determinaciones	% de precisión antes de las repeticiones	LI del IC 95% ‡	LS del IC 95% ‡	N.º total de repeticiones debidas a determinaciones erróneas	N.º total de repeticiones debidas a ausencia de determinaciones	% de precisión final (tras repeticiones)	LI del IC 95% ‡	LS del IC 95% ‡
Exón 3	G85E #	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
	394delTT	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
Exón 4	R117H #	12 (wb)+ 24 (bs)	0	0	0	0	100,00	90,51	100,00	0	0	100,00	90,51	100,00
	Y122X	1 (wb)	1	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
Exón 5	621+1G>T #	5 (wb) +1 (bs)	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	0	0	100,00	54,07	100,00
	711+1G>T #	3 (wb)	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	0	0	100,00	29,24	100,00
Exón 7	1078delT	3 (wb)	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	0	0	100,00	29,24	100,00
	R334W #	3 (wb)	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	0	0	100,00	29,24	100,00
	R347Pmut #	5 (wb)+1 (bs)	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	0	0	100,00	54,07	100,00
	R347Hmut	2 (wb)+1 (bs)	1	0	0	0	100,00	39,76	100,00	0	0	100,00	39,76	100,00
Exón 9	A455E #	3 (wb)	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	0	0	100,00	29,24	100,00
	d1507mut #	4 (wb)+ 5(bs)	0	0	0	0	100,00	66,37	100,00	0	0	100,00	66,37	100,00
Exón 10	dF508mut #	43 (wb)+ 119(bs)	1	0	0	0	100,00	97,87	100,00	0	0	100,00	97,87	100,00
	V520F	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
Exón 11	1717-1G>A #	5 (wb)	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	0	0	100,00	47,82	100,00
	G542X #	7 (wb)+ 6 (bs)	0	0	0	0	100,00	75,29	100,00	0	0	100,00	75,29	100,00
	S549N	1 (wb)	1	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
	S549R	2 (wb)	1	0	0	0	100,00	47,82	100,00	0	0	100,00	47,82	100,00
	G551D #	7 (wb)+ 5 (bs)	0	0	0	0	100,00	73,54	100,00	0	0	100,00	73,54	100,00
	R553X #	4 (wb)+3 (bs)	0	0	0	0	100,00	59,04	100,00	0	0	100,00	59,04	100,00
	A559T	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	0	0	100,00	29,24	100,00
	R560T #	4 (wb)	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	0	0	100,00	39,76	100,00
	1898+1G>A #	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
Exón 12	1898+5G>T	0	0	2	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
	2183AA>G	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00
Exón 13	2184delA #	1 (wb)	0	0	0	0	100,00	2,50	100,00	0	0	100,00	2,50	100,00
	2307insA	2 (wb)+ 1 (bs)	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	0	0	100,00	29,24	100,00
Exón 14b	2789+5G>A #	4 (wb)+ 1 (bs)	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	0	0	100,00	47,82	100,00
Exón 16	3120+1G>A	3 (wb)+ 4 (bs)	0	0	0	0	100,00	59,04	100,00	0	0	100,00	59,04	100,00

Para uso diagnóstico in vitro solamente

23

Exón o Intrón	Mutaciones	Número de muestras clínicas independientes analizadas, por mutación***	Número de líneas celulares de Coriell analizadas, por mutación	Número de plásmidos analizados, por mutación	Número de repeticiones debidas a determinaciones erróneas	Número de repeticiones debidas a ausencia de determinaciones	Antes de las repeticiones permitidas			Tras las repeticiones permitidas					
							% de precisión antes de las repeticiones	LI del IC 95% ‡	LS del IC 95% ‡	N.º total de repeticiones debidas a determinaciones erróneas	N.º total de repeticiones debidas a ausencia de determinaciones	% de precisión final (tras repeticiones)	LI del IC 95% ‡	LS del IC 95% ‡	
Exón 17b	Y1092X-C>G	0	0	2	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00	
	Y1092X-C>A	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00	
	M1101K	0	2	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00	
Exón 19	R1162X #	4 (wb)+ 1 (bs)	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	0	0	100,00	47,82	100,00	
	3659delC #	4 (wb)	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	0	0	100,00	39,76	100,00	
	S1255X(19)	4 (wb)	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	0	0	100,00	39,76	100,00	
Intrón 19	3849+10kb #	8 (wb)+ 5 (bs)	0	0	0	0	100,00	75,29	100,00	0	0	100,00	75,29	100,00	
	S1255X(20)	4 (wb)	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	0	0	100,00	39,76	100,00	
	3876delA	1 (wb)	1	0	0	0	100,00	29,24	100,00	0	0	100,00	29,24	100,00	
	3905insT	2 (wb)	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	0	0	100,00	15,81	100,00	
Exón 20	W1282X #	6 (wb)+ 2 (bs)	0	0	0	0	100,00	63,06	100,00	0	0	100,00	63,06	100,00	
	N1303K #	5 (wb)+ 1 (bs)	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	0	0	100,00	54,07	100,00	
Exón 10	I506V-var tg	3 (wb)	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	0	0	100,00	47,82	100,00	
	variante I506V	5 (wb)	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	0	0	100,00	47,82	100,00	
Exón 10	variante I507V	0	1	0	0	0	100,00	2,50	100,00	0	0	100,00	2,50	100,00	
	variante F508C	1 (wb)+ 4 (bs)	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	0	0	100,00	47,82	100,00	
Exón o Intrón	Principios para el cálculo de la precisión global	Número de muestras clínicas independientes analizadas***	Número de líneas celulares de Coriell analizadas	Número de plásmidos analizados	Número de repeticiones	Precisión global por muestra antes de las repeticiones	LI del IC 95% (antes de las repeticiones)	LS del IC 95% (antes de las repeticiones)	Precisión global por muestra tras las repeticiones	LI del IC 95% (tras las repeticiones)	LS del IC 95% (tras las repeticiones)				
Todos los exones		Precisión global por muestra	143 (wb) + 176 (bs) = 319	8	no usados en el cálculo	0	327/327 = 100,00	98,88%	100,00%	327/327 = 100,00	98,88%	100,00%			

*N para el cálculo del IC = número total de muestras independientes analizadas

‡ LS = Límite Superior, LI = Límite Inferior, IC = Intervalo de confianza. Calculadora del IC de Clopper-Pearson suministrada por John C. Pezzullo (Kissimmee, Florida, EE. UU.) y disponible en <http://rdm.lsc.gates.org/confint.html>

***mutaciones recomendadas por el ACMG

Para uso diagnóstico in vitro solamente

24

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M. N. 9483
DT. TECNOLAB S.A.

4657



Precisión/Reproducibilidad

Se diseñó un estudio multicéntrico, multipersona, multigrupo, con emparejamiento, para evaluar la variabilidad total del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2.

El grupo A del estudio evaluó la reproducibilidad del paso preanalítico (la extracción de la muestra) en un solo centro usando 18 muestras clínicas únicas (sangre entera) que representaban el tipo silvestre y 3 genotipos mutantes (10 de las muestras supuestamente silvestres procedían de personas sanas asintomáticas y 8 muestras se recogieron de portadores de Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) conocidos, heterocigóticos, que representaban los siguientes genotipos: seis df508, uno N1303K y uno V520F). Estas muestras clínicas (sangre entera) se extrajeron usando tres métodos de extracción diferentes (Gentra® PureGene Blood Core Kit A, Biomelex® EasyMAG® Specific B Protocol, Qiagen® QIAamp Blood MiniKit) y fueron probados por dos operadores usando el mismo grupo de análisis durante nueve días no consecutivos. Cada operador llevó a cabo tres análisis por cada método de extracción y cada punto del análisis se realizó por duplicado. Los operadores realizaron una extracción para cada análisis.

Por lo tanto, en el grupo A, el número de repeticiones por muestra fue: (3 métodos de extracción) x (2 operadores/método de extracción) x (3 análisis/operador) x (2 réplicas/análisis) = 36 repeticiones. En la siguiente tabla se presentan los resultados del grupo A.

TABLA 10. Resumen de los resultados del estudio de reproducibilidad del grupo A

Método de extracción	Número de muestras	Número total de análisis	Resultados
Biomelex® EasyMAG®	18	18 x 12 = 216	Todas las pruebas pasadas (determinaciones correctas)
Qiagen® Blood Mini	18	18 x 12 = 216	Todas las pruebas pasadas (determinaciones correctas)
Gentra® Puregene	18	18 x 12 = 216	Todas las pruebas pasadas (determinaciones correctas)

El análisis xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 tiene una reproducibilidad del 100% con todos los métodos de extracción. El grupo B evaluó la reproducibilidad del paso analítico (posterior a la extracción) del análisis en tres centros externos (Harbord Hospital, Connecticut, EE. UU = Centro 1; Luminox® Molecular Diagnostics Inc., Toronto, Canadá = Centro 2; Hospital for Sick Kids, Toronto, Canadá = Centro 3) usando, por orden de preferencia y disponibilidad, ADN genómico purificado extraído a partir de muestras clínicas (sangre entera), ADN genómico purificado extraído de líneas celulares linfocitos o plasmídeos. Cada serie de muestras contenía muestras representativas de todas las mutaciones y variantes detectables por el xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2. Hubo dos operadores en cada centro y cada uno realizó un análisis diario a lo largo de tres días no consecutivos (tres análisis por operador o seis análisis por centro). Dentro de cada análisis, cada punto del mismo se realizó por duplicado. Se analizaron un total de tres grupos de análisis (un grupo por cada centro).

TABLA 11. Reproducibilidad del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (entre centros y entre operador)

Muestra	Genotipo		Operador a operador											
			Centro 1				Centro 2				Centro 3			
			Op1 N	Op1 % corr	Op2 N	Op2 % corr	Op1 N	Op1 % corr	Op2 N	Op2 % corr	Op1 N	Op1 % corr	Op2 N	Op2 % corr
1	711+1G>T	df508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
2	1717-1G>A	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
3	G542X	R117H	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
4	A455E	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
5	3659delC	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
6	R1162X	df508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
7	3849+10kbC>T	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
8	W1282X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
9	1078delT	df508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
10	A559T	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
11	S549N	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
12	G551D	R347P	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
13	3905insT	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
14	R560T	df508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
15	394delTT	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
16	R553X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
17	2184delA	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
18	1898+1G>A	df508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
19	Y1092X-C>A	df508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
20	2183AA>G	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
21	V520F	3120+1G>A	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
22	R334W	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
23	2789+5G>A	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
24	612+1G>A	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
25	d1507	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
26	df508 (+ variante F508C)	-	439*	100	442**	100	438***	100	438***	100	438***	100	439*	100,00
27	G85E	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
28	N1303K	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
29	M1101K	M1101K	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
30	Y122X	R1158X	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
31	R347H	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100

Prospecto de xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

Muestra	Genotipo		Operador a operador											
			Centro 1				Centro 2				Centro 3			
			Op 1 N	Op 1 % corr	Op 2 N	Op 2 % corr	Op 1 N	Op 1 % corr	Op 2 N	Op 2 % corr	Op 1 N	Op 1 % corr	Op 2 N	Op 2 % corr
32	3876delA	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
33	S549R	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
34	dF508	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	437	99,77
35	dF508 (+ variante I506V)	V520F	18	100	18	100	18	100	18	100	18	100	18	100
36	1898+5G>T	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
37	2307insA	2055delG>A	12	91,67	12	83,33	12	100	12	100	12	100	12	100
38	3791delC	-	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
39	Y1092X-C>G	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
40	S1255X (ex.19)	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
41	S1255X (ex.20)	W1282X	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100

* Centro 1 = Hartford Hospital, Connecticut, EE. UU.; Centro 2 = Luminex[®] Molecular Diagnostics, Toronto, Canadá; Centro 3 = Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá.

† Op = operador (1 o 2)

‡ N = número de determinaciones

± % corr = porcentaje correcto

* Número total de determinaciones 438 + 1 = 439, porque TDAS hizo una determinación dF508 Mu D (la variante F508C no estaba oculta)

** Número total de determinaciones 438 + 4 = 442, porque TDAS hizo 4 determinaciones dF508 Mu D (la variante F508C no estaba oculta)

*** Número total de determinaciones = 438, porque TDAS hizo todas las determinaciones dF508 HET (la variante F508C estaba oculta)

La **Tabla 11, "Reproducibilidad del xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (entre centros y entre operador)"** muestra que el análisis xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 detectó las 39 mutaciones, así como los alelos normales (silvestres), con una precisión > 99,54% en los tres centros, entre seis operadores (dos por centro) y entre diferentes grupos de reactivos (un total de tres grupos, uno por centro). La muestra 34 (ADN genómico Coriell) resultó en un "No call" (sin determinación) después de una repetición permitida en el centro 3 (operador 1), mientras que la muestra 37 (plásmido) sufrió tres determinaciones erróneas en el centro 1 entre los dos operadores.

Este estudio también caracterizó la reproducibilidad de la detección de un compuesto heterocigótico dF508/F508C. De las 36 repeticiones analizadas de la muestra 26, 30 generaron una determinación dF508 HET y 6 generaron una determinación dF508 Mu D. Ambos resultados son precisos si se tiene en cuenta la definición de una determinación Mu D (es decir, solo se detecta el alelo mutante). En este caso, la recomendación para este escenario se indica en la sección **"Limitaciones de los análisis"**.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

27

Prospecto de xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

TABLA 12. Reproducibilidad del xTAG[®] Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (por alelo)

Panel	Genotipo	N.º total de determinaciones (todos los centros)	En los 3 centros											
			Antes de las repeticiones permitidas					Tras las repeticiones permitidas						
			N.º total de determinaciones falladas	N.º total de "No call"	N.º total de determinaciones correctas	% concordancia con el comparador	LI del IC 95%*	LS del IC 95%*	N.º total de determinaciones falladas	N.º total de "No call"	N.º total de determinaciones correctas	% concordancia con el comparador	LI del IC 95%*	LS del IC 95%*
A	G85E	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	394delTT	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R117H	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	Y122X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	621+1G>T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	711+1G>T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	1078delT	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R334W	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R347P	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R347H	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	A455E	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	dI507	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	dF508	324	0	9	315	96,58	94,51	98,03	0	1	323	99,57	98,46	99,95
A	V520F	72	0	0	72	100,00	95,01	100,00	0	0	72	100,00	95,01	100,00
A	1717-1G>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	G542X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S549N	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S549R	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	G551D	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R553X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	A559T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R560T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	1898+1G>A	36	0	1	35	97,22	85,47	99,93	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	1898+5G>T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	2183AA>G	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	2184delA	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	2307insA	36	3	0	33	91,67	77,53	98,25	3	0	33	91,67	77,53	98,25
A	2789+5G>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3120+1G>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	Y1092X-C>G	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00

Para uso diagnóstico in vitro solamente

28

MARISSOL MASINO
 BIOQUÍMICA M.N. 9489
 DT-TECNOLAB S.A.



Panel	Genotipo	N.º total de determinaciones (todos los centros)	En los 3 centros											
			Antes de las repeticiones permitidas						Tras las repeticiones permitidas					
			N.º total de determinaciones falladas	N.º total de "No call"	N.º total de determinaciones correctas	% concordancia con el comparador	LI del IC 95%*	LS del IC 95%*	N.º total de determinaciones falladas	N.º total de "No call"	N.º total de determinaciones correctas	% concordancia con el comparador	LI del IC 95%*	LS del IC 95%*
A	Y1092X-C>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	M1101K	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R1162X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3659delC	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S1255X(19)	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S1255X(20)	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3849+10kb	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3876delA	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3905insT	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	W1282X	72	0	0	72	100,00	95,01	100,00	0	0	72	100,00	95,01	100,00
A	N1303K	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	N.º total de determinaciones WT en todas las muestras	54612	0	87	54525	99,841	99,804	99,872	0	0	54612	100,000	99,993	100,000

* LS = Límite superior, LI = Límite inferior, IC = Intervalo de confianza. Cálculo exacto: (Clopper & Pearson (1934) Biometrika 26, 404-414.) Macro excel disponible en: <http://statpages.org/confint.html>

El análisis xTAG Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 detecta alelos silvestres, mutantes y variantes de los 39 loci detectables con una reproducibilidad (tras las repeticiones permitidas) del 91,67% para el alelo 2307insA, 99,57% para el alelo dF508mut y 100,00% para el resto de los alelos. Para la reproducibilidad del alelo 2307insA se utilizó un plásmido de ADN (Tabla 11, "Reproducibilidad del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (entre centros y entre operador)" y Tabla 12, "Reproducibilidad del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (por alelo)"). En 3 de los 36 puntos de análisis, esta muestra se detectó como HET en lugar de Mu D; no obstante, en el estudio de precisión (Tabla 9, "Precisión global del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2"), todas las muestras clínicas representativas de la mutación 2307insA (dos de ADN de sangre entera y una de ADN de mancha de sangre) fueron correctamente identificadas por este análisis. La Tabla 12, "Reproducibilidad del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2 (por alelo)" muestra que en todos los alelos, la reproducibilidad del análisis es del 100% después de las repeticiones permitidas.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

28

Prospecto de xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2

Efecto del exceso o la falta de muestra

El análisis descrito en este prospecto se ha optimizado para su uso con 50 ng de extracto de ADN (entrada total en la reacción PCR). Los datos empíricos han establecido que, si el análisis se realiza conforme a los métodos que se describen en este documento, las muestras con valores de entrada entre 10 ng y 1,5 µg generarán determinaciones genotípicas correctas.

Sustancias Interferentes

Se llevó a cabo un estudio de interferencia para examinar los efectos de las posibles interferencias que se podrían esperar en las muestras de sangre entera (hemoglobina a una concentración final de 1.500 µg/ml, bilirrubina a una concentración final de 200 µg/ml y una mezcla de triglicéridos a una concentración final de 30 mg/ml). Se utilizaron un total de ocho muestras de sangre entera para el estudio de interferencia (cuatro muestras con alelos silvestres para mutaciones de Cystic Fibrosis (Fibrosis quística), una N1303K HET, una V520F HET y dos dF508 HET). Las muestras de sangre se dividieron en seis partes y se incubaron en ausencia o presencia de una de las tres posibles sustancias interferentes. Las muestras se extrajeron y analizaron con el equipo de acuerdo con las instrucciones suministradas en este documento. En todas las muestras se realizó la secuenciación de los exones del regulador de la conductancia transmembrana de la Cystic Fibrosis (Fibrosis quística) por el método de dideoxynucleótidos de Sanger, para confirmar los genotipos de las ocho muestras de sangre utilizadas en el estudio. No se observó ninguna diferencia entre las determinaciones cualitativas finales de las muestras tratadas frente a las muestras sin tratar. Por lo tanto, este estudio demostró que ninguno de los posibles interferentes que suelen aparecer en la sangre entera mostró algún efecto inhibitorio significativo en el rendimiento del equipo.

Estabilidad

No utilice el equipo ni ninguno de sus componentes después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del envase del equipo. No intercambie componentes del equipo entre distintos grupos del equipo. Tenga en cuenta que los grupos del equipo se indican en la etiqueta del envase.

La repetición de ciclos de congelación y descongelación (hasta un máximo de cuatro) no pondrá en peligro la integridad del xTAG® Cystic Fibrosis (CFTR) 39 kit v2.

Para uso diagnóstico in vitro solamente

30

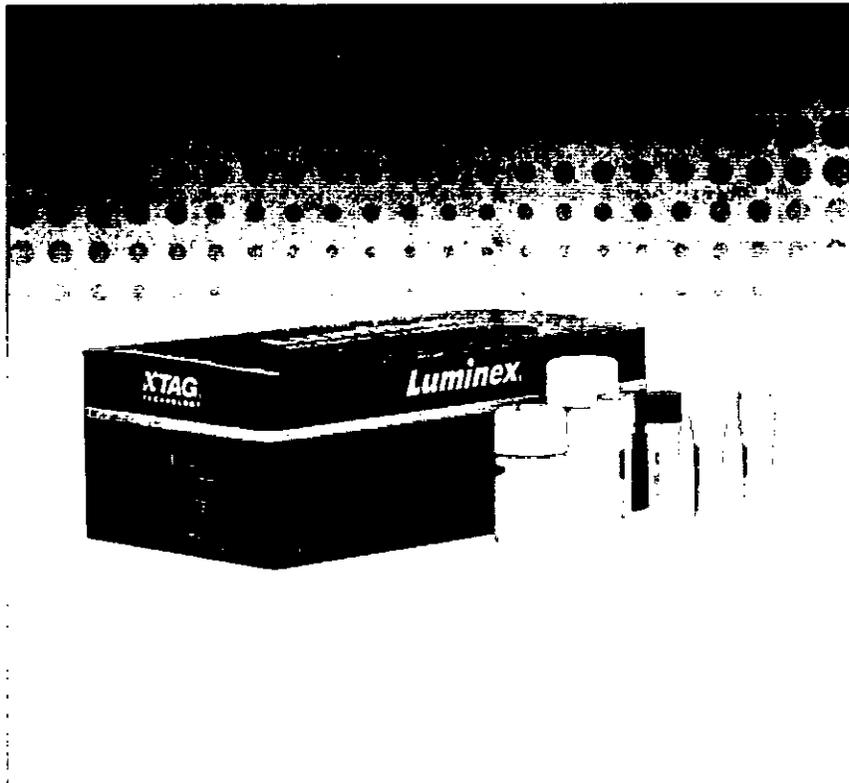
MARISOL MARINO
BIOQUÍMICA, M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

Luminex.

Folleto del equipo | IVD

xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2

IVD



La fotografía sólo es una representación general. Para obtener una lista detallada del contenido específico de este producto, consulte la página 1.



tecnolab s.a.
estomba 964 . c1427cov
capital federal . argentina
tel. 54 11 4555 0010
54 11 4859 5300
fax 54 11 4553 3331
info@tecnolab.com.ar
www.tecnolab.com.ar
ISO 9001:2008 certificada

xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2

CE

IVD

Para uso en diagnóstico *in vitro*

Copia impresa en papel disponible previa petición.

Para utilizar con los sistemas Luminex[®] 100/200™.

Consulte la tabla Para obtener una copia de la Material Safety Data Sheet/Safety Data Sheet (MSDS/SDS)(ficha técnica de seguridad de materiales/ficha técnica de seguridad (MSDS/SDS)), póngase en contacto con el servicio de soporte técnico de Luminex. para conocer las condiciones de almacenamiento de los reactivos.

Componentes del equipo	REF
Reactivos Σ 96 Kit de fibrosis química 71 v2 xTAG [®]	I024C0185
CD xTAG [®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis química 71 v2 xTAG [®]) (contiene software de análisis de datos xTAG [®] CFTR y etiquetas del producto relacionadas)	S024-0244

Aviso a los destinatarios acerca de las licencias

Al abrir el paquete que contiene los reactivos xTAG o al utilizar este equipo de cualquier manera, usted consiente y acepta respetar los siguientes términos y condiciones. También acepta que los siguientes términos y condiciones constituyen un contrato legalmente válido y vinculante que está obligado a cumplir. Si no está de acuerdo con todos los términos y las condiciones que se exponen a continuación, debe devolver este equipo de inmediato antes de utilizarlo para que se le devuelva el dinero.

Este producto, o su uso, está cubierto, en su totalidad o en parte, o fabricado por procesos cubiertos por una o más patentes: www.luminexcorp.com/patents. Usted, el cliente, adquiere el derecho bajo los derechos de patente de Luminex Corporation de utilizar este equipo o cualquier parte de este, inclusive y en forma limitada, las microesferas contenidas en él, solo con los instrumentos fluorescentes para ensayos analíticos de Luminex. Usted, el cliente, no deberá desmontar, descompilar, desmontar ni modificar el equipo.

Información sobre marcas comerciales

Las siguientes marcas comerciales pertenecen a Luminex Corporation: Luminex[®], xMAP[®], xTAG[®], xPONENT[®], Luminex[®] 100/200™ y MAGPIX[®].

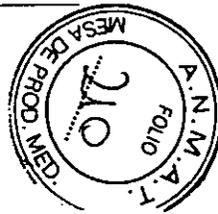
Las demás marcas comerciales, incluidas Costar[®], Thermowell[™], EasyMag[™], Falcon[®], Galaxy[™], Cole-Parmer[®], Microseal[®], QIAGEN[®], Vista[®], Microsoft[®] Windows[®], Pentium[®], y DELL[®] son marcas comerciales de sus respectivas empresas.

© Luminex Corporation, 2009 - 2014. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación se puede reproducir, transmitir, transcribir o traducir a cualquier idioma o lenguaje informático, en forma alguna o por medio alguno sin el previo consentimiento expreso y por escrito de Luminex Corporation.

Para uso en diagnóstico *in vitro* únicamente

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



Interpretación de símbolos

	Código del lote		Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
	Número de catálogo		Mantener alejado de la luz solar. Proteger de la luz
	Fabricante		Precaución. Consulte los documentos adjuntos. Este dispositivo tiene asociadas advertencias y precauciones específicas
	Consulte las instrucciones de uso		Contenido suficiente para <n> pruebas
	Limitación de temperatura		Usar antes de AAAA-MM-DD o AAAA-MM
	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Marca de conformidad de la Unión Europea



Luminex Molecular Diagnostics, Inc.
439 University Ave.
Toronto, ON, Canadá
M5G 1Y8

Asistencia técnica
Teléfono directo: +1-512-381-4397
Llamadas internacionales sin cargo:
(+800) -2939-4959
Correo electrónico:
support@luminexcorp.com
www.luminexcorp.com

MLD-024-KPI-007 Rev C
Fecha de entrada en vigor: Agosto, 2014



WMDE
Bergerweg 18
6085 AT Horn
Paises Bajos

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 8483
DT - TECNOLAB S.A.

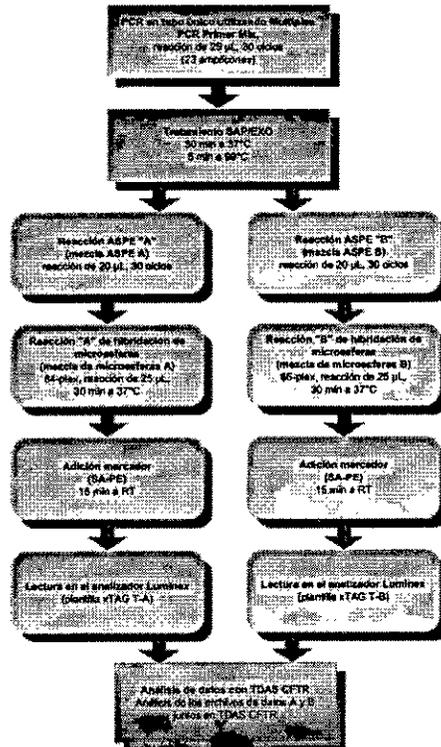
Resumen y explicación de la prueba

Resumen del análisis

El xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) comprende una única reacción RCP multiplex que luego se utiliza en dos reacciones ASPE separadas (A y B), y posteriormente en dos reacciones de hibridación de microesferas separadas (A y B). Las muestras de ADN se pueden investigar para las mutaciones y las 4 variantes (polimorfismos benignos) del 71 Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística). La parte "A" del xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) investiga simultáneamente las 23 mutaciones y 4 variantes recomendadas actualmente por ACMG/ACOG, además de 1078delT y 15 de las mutaciones más comunes del mundo y predominantes en Norteamérica, como se muestra en la tabla 1. La parte "B" del xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) investiga simultáneamente las mutaciones del gen 32 Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) mostradas en la tabla 2.

El análisis mediante el xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) requiere analizar cada muestra tanto con la parte "A" como con la parte "B" del kit, como se muestra en la figura 1.

FIGURA 1. Diagrama del protocolo de análisis



El tamaño de los amplicones obtenidos por PCR oscila entre 179 bp y 465 bp. Para permitir la incorporación eficaz de dCTP etiquetada con biotina durante la reacción de elongación aleloespecífica del iniciador (ASPE), el producto obtenido por PCR se trata con Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) (fosfatasa alcalina de gamba, SAP) para desactivar los nucleótidos residuales (especialmente dCTP) y con Exonuclease I (EXO) (exonucleasa I, EXO) para degradar cualquier iniciador remanente de la reacción PCR. A continuación del tratamiento EXO/SAP, se utiliza una parte alícuota de 5 µL del producto obtenido por PCR en cada una de las reacciones ASPE "A" y "B".

La ASPE "A" Mix (mezcla ASPE "A") contiene 84 iniciadores universales y la ASPE "B" Mix (mezcla ASPE "B") contiene 65 iniciadores universales. Cada uno de los productos que se obtienen de una reacción ASPE se separa por hibridación en la matriz universal ((xTAG Bead Mix A and B) (mezcla de microesferas xTAG A y B)) en presencia del tampón de hibridación y a continuación se incuba con estreptavidina conjugada con R-ficoeritrina (solución de marcador). Las muestras se leen en el analizador Luminox® 100 ó 200, y los valores de fluorescencia captados en los archivos de salida Output.csv se examinan con el xTAG® Data Analysis Software (TDAS CFTR) (software de análisis de datos xTAG (TDAS CFTR)).

Desde el paso de reacción ASPE al de adquisición de datos, cada muestra se procesa en tres pozos de reacción. Para obtener un resultado final de cada muestra, TDAS CFTR analiza los archivos de datos y combina los resultados de las 2 reacciones, independientemente de la secuencia de la muestra o de su ubicación en la placa. Las reacciones "A" y "B" se pueden llevar a cabo en diferentes placas si es necesario. TDAS CFTR combina los resultados de los productos de las reacciones "A" y "B" basándose en el único identificador de muestra introducido en el analizador Luminox. Es decir, el identificador de la muestra introducido para el producto de la reacción "A" debe ser idéntico al introducido para el producto de la reacción "B".

Reactivos

Reactivos suministrados con el xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®])

Reactivo	Volumen para 96 pruebas	Condiciones de almacenamiento
xTAG [®] CFTR PCR Primer Mix v2 (mezcla de iniciadores PCR CFTR v2 xTAG [®]) (incluye dNTPs)	240 µL	Almacenar a una temperatura de entre -25°C y -15°C tras la recepción en un congelador antiestancia
xTAG [®] CFTR ASPE Primer Mix A v2 (incluye dNTPs)	192 µL	
xTAG [®] CFTR ASPE Primer Mix B v2 (incluye dNTPs)	192 µL	
Platinum [®] Tfi Exo(-) DNA Polymerase, 5 unidades/µL	115 µL x 3 ampollas	
5x Platinum [®] Tfi Reaction Buffer	1,3 mL x 4 ampollas	
Tfi 50 mM MgCl ₂	1 mL x 3 ampollas	
xTAG [®] Exonuclease I (exonucleasa I xTAG [®]), 10 unidades/µL	48 µL x 2 ampollas	
xTAG [®] Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP), 1 unidad/µL	120 µL x 2 ampollas	
xTAG [®] Streptavidin, R-Phycoerythrin Conjugate, 1 mg/mL (en 0,1 M NaP, 0,1 M NaCl, pH 7,5, 2 mM azida)	120 µL x 2 ampollas	
xTAG [®] CFTR Bead Mix A v2 (mezcla de microesferas CFTR A v2 xTAG [®])	2,16 mL	Almacenar a una temperatura de entre -25°C y -15°C protegida de la luz tras la recepción.
xTAG [®] CFTR Bead Mix B v2 (mezcla de microesferas CFTR B v2 xTAG [®])	2,16 mL	Almacenar a una temperatura de entre 2°C y 8°C protegida de la luz tras el primer uso.
xTAG [®] Reporter Buffer (tampón marcador xTAG [®])	12 mL x 2 ampollas	Almacenar a una temperatura de entre -25°C y -15°C tras la recepción. Almacenar a una temperatura de entre 2°C y 8°C tras el primer uso.

Para obtener una copia de la Material Safety Data Sheet/Safety Data Sheet (MSDS/SDS)(ficha técnica de seguridad de materiales/ficha técnica de seguridad (MSDS/SDS)), póngase en contacto con el servicio de soporte técnico de Luminex.

NOTA: Se ha calculado suficiente exceso de volúmenes de reactivo para soportar 4 ciclos de congelación de los reactivos del kit y 96 reacciones por kit en total. Al calcular los volúmenes de la mezcla principal, adhírase a la norma de exceso del 10 por ciento.

NOTA: No utilice el kit ni ningún componente de éste después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase del kit. No intercambie componentes del kit entre distintos lotes del kit. Tenga en cuenta que los lotes de kit se indican en la etiqueta del kit.

Para uso en diagnóstico *in vitro* únicamente

Reactivos auxiliares requeridos pero no suministrados con el kit

- Kits de extracción de ADN
- Agua destilada libre de DNasa y RNasa

Equipo y consumibles requeridos

Equipo

- Sistema Luminex[®] (100 ó 200, incluido el software IS o xPONENT 3.1[®], calibradores y controles)
- Minicentrífuga (VWR Galaxy™ MiniStar Microcentrifuge, N.º de cat. 37000-700) o equivalente
- Pipeta multicanal (10 µL, 50 µL, 200 µL)
- Pipetas (P10, P20, P100, P200, P1000)
- Controlador de pipetas
- Gradillas para tubos de minicentrífuga de 0,5 mL y 1,5 mL
- Gradillas para tubos de pared delgada de 0,2 mL para PCR
- Baño de ultrasonidos (limpiador ultrasónico, Cole-Parmer[®], A-08849-00) o equivalente
- Termociclador para tubos de pared delgada de 0,2 mL para PCR y placas de microtitulación
- Agitador
- Bloque calentador

Consumibles

- Tubos de polipropileno de pared delgada de 0,2 mL para PCR (adecuados para termociclador)
- Tubos de microcentrifuga de polipropileno de 1,5 mL
- Tubos estériles de polipropileno de 15 mL o equivalentes
- Placas de microtitulación Costar[®] (N.º de cat. CS006509) o equivalente para hibridación de microesferas
- Pipetas de 25 mL
- Tubos de vidrio borosilicato o de polipropileno (5 o 15 mL)
- Microseal para tapar la placa de microtitulación
- Parafilm M[®]
- Puntas resistentes a los aerosoles para pipetas
- Cubetas de depósito

Software de análisis de datos

TDAS CFTR aplica algoritmos a valores MFI (intensidad media de fluorescencia) capturados en el archivo Output.csv para generar dianas del genotipado para cada muestra analizada durante el análisis.

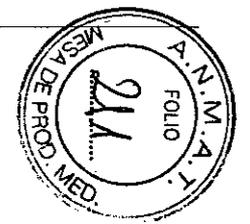
TDAS CFTR se encuentra en el CD de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]) junto con los archivos que se indican a continuación. Para obtener las instrucciones de instalación y uso de TDAS CFTR, consulte la sección *Instrucciones de instalación TDAS CFTR*. Asegúrese de que la versión de TDAS CFTR especificada en la caja que contiene los reactivos del kit sea la versión utilizada para analizar los datos generados con esos reactivos, a menos que se indique lo contrario.

Archivos incluidos en el CD del xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®])

- Prospecto del xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) (este documento)
- Archivo ejecutable de configuración que instala el xTAG Data Analysis Software CFTR (TDAS CFTR) (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG)
- Plantillas de adquisición de datos para el software Luminex IS o protocolos para el software xPONENT 3.1
- Archivos "Output.csv" de ejemplo

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



- Historial de versiones de TDAS CFTR
- Manual de usuario de TDAS CFTR

Elementos requeridos NO suministrados en el CD

- Sistema operativo: Microsoft® Windows® XP o Windows® 7
- CPU: Pentium® 4 - 1 GHz o más avanzado
- Memoria: 256 MB o más de memoria RAM
- Espacio en disco: como mínimo 1 gigabyte (GB) de espacio libre
- CD-ROM: Unidad de CD/DVD 24x o más rápida
- Monitor: monitor CRT o LCD con una resolución de 1024 x 768 o superior

Advertencias y precauciones

1. En caso de que el embalaje de protección presentara daños, consulte la Safety Data Sheet/Material Safety Data Sheet (SDS/MSDS) (ficha técnica de seguridad/ficha técnica de seguridad de materiales [SDS/MSDS]) para obtener instrucciones.
2. Solo para uso profesional en diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo de profesionales instruidos para utilizar el xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG). Para uso exclusivo de laboratorios clínicos.
3. Tenga cuidado al manipular materiales de origen humano. Se recomienda el uso de protección de barrera adecuada contra los patógenos transmitidos por la sangre potencialmente asociados con el ADN purificado durante todas las etapas de este procedimiento. Se deben llevar guantes y protección ocular en todo momento. Según el manual Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 4th Edition (<http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/biosfty.htm>): El nivel de bioseguridad 2 es apropiado al trabajar con sangre humana, líquidos corporales, tejidos o líneas celulares primarias humanas cuando se pueda desconocer la presencia de un agente infeccioso. Consulte también: U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 1991. *Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens, Final Rule. Fed. Register* 56:64175-64182.
4. La manipulación, uso, almacenamiento y eliminación de materiales de origen humano y de componentes analíticos deberán realizarse en conformidad con los procedimientos definidos en las directivas y normas regionales de riesgo biológico.
5. Asigne zonas separadas para las actividades previas y posteriores a PCR como medida de precaución contra la contaminación por traspaso. En cada una de esas zonas es obligatorio llevar guantes nuevos y limpios que se deben cambiar antes de salir de la zona.
6. Realice el procedimiento descrito en este prospecto. Cualquier desviación de los protocolos descritos puede ocasionar el fallo del análisis o dar lugar a resultados erróneos.
7. No utilice el kit ni ningún componente de éste después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase del kit. No intercambie componentes del kit entre distintos lotes del kit. Tenga en cuenta que los lotes de kit se indican en la etiqueta del kit.
8. Se ha demostrado que la heparina inhibe el PCR. Por tanto, no heparinice tubos de recogida de sangre con este kit.
9. Los valores MFI se suministran sólo para facilitar la identificación y solución de problemas, y no deben utilizarse para anular las dianas finales de TDAS CFTR.
10. El usuario debe identificar las muestras de control negativas y seleccionar vistas de muestras para cada muestra antes de analizar los datos del lote. Hay dos vistas de muestras disponibles (también llamadas "opciones de enmascaramiento"): Panel ACMG (sólo muestra los resultados de los alelos ACMG) y Panel completo (muestra los resultados de todos los alelos analizados). Una vez analizados los datos, todos los análisis posteriores en TDAS CFTR del lote en cuestión se realizarán mediante las mismas vistas de muestras y los controles negativos seleccionados para el primer análisis. Usted NO podrá desenmascarar ningún dato oculto de las muestras para las que fue seleccionado el panel ACMG. Como consecuencia, si se seleccionó el panel completo, se crearán resultados para todos los alelos y usted NO podrá ver sólo los alelos ACMG 23.
11. Cometer errores a la hora de manipular muestras puede generar dianas incorrectas. Si comete una equivocación a la hora de manipular el análisis, repítalo desde el paso de extracción de ADN. Se trata de un análisis de 1 pozo hasta e incluido el tratamiento EXO/SAP y un análisis de 2 pozos para los pasos posteriores. Por tanto, extreme las precauciones para garantizar la correcta realización de los pasos de seguimiento y manipulación de datos de las muestras.

Limitaciones del análisis

1. Los resultados obtenidos con xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) deben ser utilizados e interpretados en el contexto de una evaluación clínica completa. Luminex Molecular Diagnostics no se hace responsable de las decisiones clínicas que se realicen.
2. El kit investiga un subconjunto de mutaciones/variaciones conocidas del Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) (>1300). Por tanto, un resultado global "tipo silvestre" no excluye de forma garantizada la presencia de otras mutaciones/variaciones conocidas del Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) en las muestras analizadas.
3. Como con cualquier análisis basado en la hibridación, los polimorfismos o mutaciones subyacentes en regiones de unión de iniciadores pueden afectar a los alelos que están siendo analizados y, por consiguiente, a las dianas realizadas. Todas las dianas de mutación D deberán confirmarse mediante secuenciación, excepto dI507 y dF508. En el caso concreto de las dianas de mutación D dI507 dF508, sólo se aplicará secuenciación si está presente una variante I506V, I507V o F508C. Consulte la sección *Prueba de reflejos de xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®)* para obtener información más detallada sobre la interpretación de las dianas de mutación D.
4. Cuando el kit se emplee para diagnosticar portadores, los resultados negativos se deberán contemplar en el contexto de los riesgos residuales de ser un portador de Cystic Fibrosis (fibrosis quística).
5. Cuando el kit se emplee para diagnosticar a neonatos y como ayuda en la detección de la Cystic Fibrosis (fibrosis quística), los resultados se deberán contemplar en el contexto del algoritmo de prueba global.

NOTA: El usuario deberá poner de relieve estas limitaciones a la hora de comunicar resultados al profesional médico y/o asesor genético que está llevando a cabo el estudio de diagnóstico.

Sistema Luminex® 100 IS/200™

Antes de utilizar el sistema Luminex para el paso de adquisición de datos, siga los procedimientos de preparación y calibración que se describen en el manual del usuario Luminex® 100 IS 2.3 o Luminex® 200, o en el Manual del software xPONENT® 3.1.

Instrucciones de instalación de plantillas o protocolos de adquisición de datos

NOTA: Asegúrese de tener instaladas las siguientes plantillas en el ordenador, que son las que gestionan el sistema Luminex. Estas plantillas o protocolos se requieren para la adquisición adecuada de datos y se suministran en el CD de xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®):

- xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) (se requiere para la adquisición de datos de la reacción "A")
- xTAG CysticFibrosisv2 T-B (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) (se requiere para la adquisición de datos de la reacción "B")

Si las plantillas o los protocolos indicados anteriormente ya están instalados en el ordenador que gestiona el sistema Luminex en el que se realizará el análisis, puede saltarse los siguientes pasos.

Inserte el CD de xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) en la unidad de CD del ordenador que controla el sistema Luminex en el que se realizará el análisis.

Inicie el software de Luminex para importar las plantillas o protocolos de adquisición de datos.

Software Luminex IS:

- En el menú File (Archivo), haga clic en **Import Template** (Importar plantilla).
- En el cuadro de diálogo **Import Template** (Importar plantilla), vaya a la carpeta **Templates for Luminex IS** (Plantillas para Luminex IS) del CD y haga doble clic en el archivo "xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex_v1.id" para cargar la plantilla A. (Consulte el manual correspondiente del software Luminex para obtener instrucciones detalladas).
- Repita los pasos anteriores con el archivo "xTAG CysticFibrosisv2 T-B_v1.id" para cargar la plantilla B.
- Extraiga el CD de la unidad de CD.

xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2

Software Luminex xPONENT 3.1:

- Abra la página **Protocols** (Protocolos) y después abra la pestaña **Protocols** (Protocolos). Haga clic en **Import** (Importar).
- En el cuadro de diálogo **Open** (Abrir), vaya a la carpeta **Protocols for Luminex xPONENT** (Protocolos para Luminex xPONENT) del CD y haga doble clic en el archivo "xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex[1].txt" para cargar el protocolo A. (Consulte el manual del software xPONENT[®] 3.1 para obtener instrucciones).
- Repita los pasos anteriores con el archivo "xTAG CysticFibrosisv2 T-B[1].txt" para cargar el protocolo B.
- Extraiga el CD de la unidad de CD.

Controles de análisis

Controles negativos

Utilice como mínimo dos controles de DNase, RNase-free water (agua libre de DNasa y RNasa) en cada análisis. Debe designar qué pozos serán controles negativos al analizar los datos con TDAS CFTR (ver la sección *Analizar los datos con TDAS CFTR*).

Controles positivos

Se recomienda incluir de forma rutinaria en cada análisis un grupo de controles positivos rotatorio para las mutaciones investigadas del Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) mediante el kit. Teniendo en cuenta que la mutación más común es el alelo $\Delta F508$, responsable de entre el 30 y el 88 por ciento de todas las mutaciones de Cystic Fibrosis (fibrosis quística) dependiendo del grupo étnico, se recomienda incluir una muestra de control con esta mutación en cada análisis. Luminex Molecular Diagnostics recomienda el uso de controles de ADN genómico similares al tipo de muestra siempre que sea posible, si bien es posible utilizar controles fortalecidos (con ADN sintético) cuando no haya muestras auténticas disponibles.

Preparación de muestras

El ADN genómico purificado extraído de sangre entera (EDTA o citrato) debe producir las siguientes relaciones UV 260/280: >1,5 para ADN extraído con el EasyMag Nuclisens Automated Method (método automatizado EasyMag Nuclisens) y >1,7 para todos los demás métodos. Para ADN extraído de tarjetas de puntos de sangre, es aceptable un índice de >1,3.

Existen multitud de kits de extracción de ADN disponibles comercialmente que proporcionan un ADN genómico de alta calidad compatible con el xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG). Los métodos de extracción que producen ADN de baja calidad pueden ofrecer resultados poco óptimos. Se ha establecido para el kit un rango de ADN genómico de entrada (entrada total en PCR) (10 ng a 1,5 μ g). Si bien es posible obtener resultados consistentes y fiables dentro de este rango, el análisis está optimizado para su uso con ADN de entrada total de 50 ng.

Es preferible que el ADN genómico extraído esté diluido en DNase, RNase-Free Distilled Water (agua destilada libre de DNasa y RNasa), y que se almacene a una temperatura de entre 2°C y 8°C hasta el momento de usarlo.

NOTA: Antes de utilizar los resultados para procedimientos diagnósticos, debe evaluar exhaustivamente los métodos de extracción mediante el xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]).

Procedimiento del análisis

Las siguientes instrucciones deben seguirse con atención para que el análisis funcione de forma óptima. Utilice las zonas separadas de las actividades anteriores y posteriores al análisis PCR para evitar el traspaso de contaminación. Deben incluirse controles negativos y positivos en cada análisis siguiendo las recomendaciones de la sección *Controles de análisis*.

NOTA: La duración total del análisis desde la configuración de PCR hasta la adquisición de datos no debe superar las 48 horas

PCR multiplex

NOTA: Realice la configuración de la PCR en la zona de la PCR anterior.

xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2

El siguiente procedimiento es para una única reacción PCR. Puede modificarse para analizar un mayor número de muestras multiplicando los volúmenes por el número de muestras que se están analizando.

Al calcular los volúmenes de la mezcla principal (MM) para múltiples reacciones, incluya un 10% más por la variabilidad de pipeteado. Incluya al menos dos controles negativos en cada configuración de PCR.

1. Descongele y ponga a temperatura ambiente los tubos de xTAG[®] CFTR PCR Primer Mix v2 (mezcla de iniciadores PCR CFTR v2 xTAG[®]). Coloque el 5x Platinum[®] Tfi Reaction Buffer (tampón de reacción Platinum[®] Tfi 5x) y Tfi 50 mM MgCl₂ a 37°C durante 30 minutos. Agite el tampón y los tubos de MgCl₂ durante 2-3 segundos y caliente los tubos a 37°C durante 10 minutos más.

NOTA: El 5x Platinum Tfi Reaction Buffer (tampón de reacción Platinum Tfi 5x) forma una solución viscosa. En ocasiones, aparece un precipitado blanco. A fin de garantizar la resuspensión completa del tampón, caliéntelo a 37°C en un baño seco o húmedo durante un mínimo de 30 minutos. Agite el tampón y los tubos de MgCl₂ durante 2-3 segundos y caliente los tubos a 37°C durante 10 minutos más. Mezcle el tampón calentado invirtiendo y agitando un poco la mezcla hasta que se disuelva todo el precipitado. No agite demasiado el tampón para evitar la formación de espuma. Si se forma espuma, caliéntelo a 37°C en un baño seco o húmedo para eliminarla.

2. Para los demás reactivos, agite los tubos de 2 a 5 segundos para mezclarlos y centrifúgelos durante 2-5 segundos para que se asienten en el fondo.
3. Etiquete el número adecuado de tubos de pared delgada de PCR de 0,2 mL.
4. Etiquete un tubo de minicentrífuga de 1,5 mL (o un tubo de polipropileno de 15 mL si el volumen de la mezcla principal es superior a 1200 μ L) para designar la mezcla principal de PCR (por ejemplo, "MM"). Agregue los reactivos en el orden que se indica en la siguiente lista para preparar la mezcla principal de PCR.

NOTA: El último reactivo que se añade para preparar la mezcla principal es la Platinum Tfi *exo(-)* DNA Polymerase (*exo(-)* ADN polimerasa Platinum Tfi). Retire este reactivo del congelador en el que está a -20°C justo antes de usarlo y vuélvalo a introducir en el congelador inmediatamente después. Como alternativa, colóquelo en un bloque frío al extraerlo del congelador. No agite la enzima madre. Mézclela invirtiendo y agitando el tubo. Centrifugue de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo. Pipetee poco a poco la enzima, intentando reducir al mínimo la cantidad de enzima que se pueda quedar pegada por fuera de la punta de la pipeta.

Reactivo	Volumen para 1 reacción
DNase, RNase-Free Distilled Water (agua destilada libre de DNasa y RNasa)	9,75 μ L
5x Platinum Tfi Reaction Buffer (tampón de reacción Platinum Tfi 5x)	5,00 μ L
Tfi 50 mM MgCl ₂	1,75 μ L
xTAG [®] CFTR PCR Primer Mix v2 (mezcla de iniciadores PCR CFTR v2 xTAG [®])	2,50 μ L
Platinum Tfi <i>exo(-)</i> DNA Polymerase (<i>exo(-)</i> ADN polimerasa Platinum Tfi)	1,00 μ L
Volumen total	20,00 μ L

5. Agite la mezcla principal de PCR de 2 a 5 segundos para mezclar los reactivos. Centrifugue de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
6. Añada una parte alícuota de 20 μ L de la mezcla principal de PCR a los tubos de PCR de 0,2 mL etiquetados.
7. Añada 5 μ L de la muestra de ADN adecuada al tubo correspondiente. Tape el tubo inmediatamente después de añadir la muestra. Consulte las recomendaciones de la sección *Preparación de muestras* sobre ADN de entrada.
8. Para el control negativo de PCR, añada 5 μ L de DNase, RNase-free water (agua libre de DNasa y RNasa) a los tubos de control negativo.

Para uso en diagnóstico *in vitro* únicamente

9

Para uso en diagnóstico *in vitro* únicamente

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



- Deje que el contenido de los tubos de PCR de 0,2 mL se asiente en el fondo centrifugándolo durante 2-3 segundos. Agite los tubos durante 2-5 segundos para mezclar los reactivos y luego centrifúgelos durante 2-5 segundos para que se asienten en el fondo.
- Coloque los tubos en el termociclador y realice ciclos bajo las siguientes condiciones:

NOTA: Existen dos programas de termociclado validados que cumplen las condiciones para las que se ha diseñado este sistema DIV.

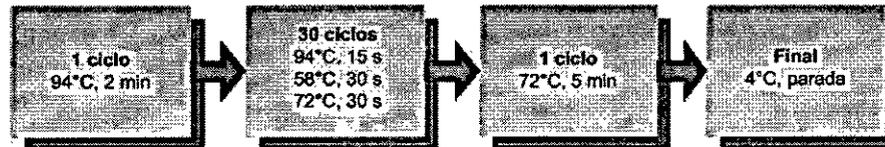
- Si el termociclador utiliza el volumen de mezcla de reacción para calcular el calentamiento o la refrigeración, utilice las condiciones de ciclado descritas en Condición de ciclado PCR 1.
- Si el termociclador utiliza temperatura de bloque para calcular el calentamiento o la refrigeración, se pueden utilizar las condiciones de ciclado descritas en Condición de ciclado PCR 1 ó 2.

NOTA: Una vez se ha elegido la condición 1 o la condición 2 para un análisis, debe seguirse durante todo el flujo de trabajo. Estas condiciones NO deben intercambiarse durante el análisis.

Dependiendo de la configuración utilizada por el termociclador para el calentamiento y la refrigeración, se pueden utilizar las siguientes condiciones de ciclado:

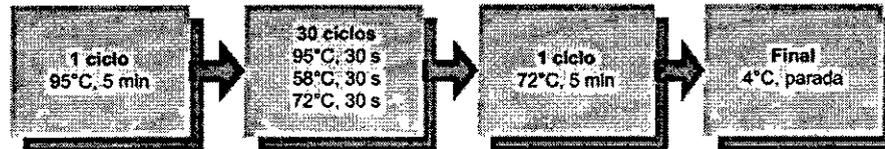
Condición de ciclado PCR 1 (utilizar sólo junto la condición de ciclado ASPE "A" y "B" 1)

NOTA: Establezca la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Utilice la configuración de velocidad de rampa máximo del termociclador.



Condición de ciclado PCR 2 (utilizar sólo junto la condición de ciclado ASPE "A" y "B" 2)

NOTA: Establezca la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Utilice la configuración de velocidad de rampa máximo del termociclador.



- Almacene los tubos de PCR a 2°C - 8°C durante un tiempo máximo de 24 horas.

Tratamiento de amplicones

NOTA: Lleve a cabo esta acción solo cuando las reacciones ASPE se puedan realizar el mismo día.

NOTA: Realice el tratamiento de amplicones en la zona de la PCR anterior.

El siguiente procedimiento es para una única reacción. Puede modificarse para analizar un mayor número de muestras multiplicando los volúmenes por el número de muestras que se están analizando.

Al calcular los volúmenes de la mezcla principal para múltiples reacciones, se recomienda incluir como mínimo un 10% más de muestra para compensar la variabilidad de pipeteado.

- Agite los tubos de PCR durante 2-5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúgelos durante 2-5 segundos para que las muestras se asienten en el fondo.

NOTA: A la hora de abrir el tubo de xTAG® Exonuclease I (exonucleasa I xTAG®) por primera vez, se recomienda dejarlo abierto durante unos 5 minutos aproximadamente para dejar que se evapore el β-mercaptoetanol residual presente en el tampón de almacenamiento de la enzima. No agite la enzima madre. Mézclela invirtiendo y agitando el tubo. Centrifugue de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.

- En un tubo de microcentrífuga de 1,5 mL, realice la mezcla principal de enzimas de la siguiente manera:

Reactivos	Volumen para 1 reacción
xTAG Exonuclease I	1,0 µL
xTAG® Shrimp Alkaline Phosphatase	2,5 µL
Volumen total	3,5 µL

- Agite la mezcla de enzimas durante 2-5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúgelos durante 2-5 segundos para que se asienten en el fondo.
- Añada 3,5 µL de la mezcla de enzimas a cada uno de los tubos de PCR con un contenido aproximado de 25 µL de reacción de PCR, incluyendo los tubos de control negativo. Centrifugue los tubos de PCR brevemente (de 2 a 5 segundos) para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- Agite los tubos durante 2-5 segundos cada vez y centrifúgelos (durante 2-5 segundos) para que las reactivos se asienten en el fondo.

NOTA: Agitar adecuadamente en este paso es fundamental para el éxito del análisis. Extremar las precauciones para asegurarse de que los pasos de centrifugación no duren más de los 2-5 segundos recomendados anteriormente.

- Incube los tubos en un termociclador programado de la siguiente forma:

NOTA: Establezca la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Utilice la configuración de velocidad de rampa máximo del termociclador.

NOTA: Esta condición de ciclado es común a las condiciones de ciclado 1 y 2 de PCR y ASPE "A" y "B".



- Almacene los tubos de PCR tratados a 2°C - 8°C durante un tiempo máximo de 4 horas.

Reacciones ASPE multiplex "A" y "B"

El paso ASPE multiplex consiste en tres pasos distintos: 1) La reacción ASPE "A" 2) La reacción ASPE "B". Concretamente, después del tratamiento SAP/EXO, el producto de la PCR se transfiere a dos mezclas de reacción ASPE (mezcla A y mezcla B), en las que la reacción "A" analiza las mutaciones y variantes enumeradas en la tabla 1, y la reacción "B" analiza las mutaciones enumeradas en la tabla 2. Se utiliza el mismo programa termociclador en ASPE "A" y "B". Las dos reacciones se pueden ejecutar simultáneamente (en un termociclador) o secuencialmente.

NOTA: Al etiquetarlas, hay que diferenciar claramente la reacción ASPE "A" de la "B". Verifique que cada producto tratado con SAP/EXO transferido a la reacción "A" también se ha transferido a la reacción "B".

10

MARISOL MASINO
 BIOQUIMICA M.N. 9483
 DT-TECNOLAB S.A.

xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

- Descongele y ponga a temperatura ambiente la mezcla principal ASPE "A" v2 y la mezcla "B" v2. Coloque el 5x Platinum Tfi Reaction Buffer (tampón de reacción Platinum Tfi 5x) y Tfi 50 mM MgCl₂ a 37°C durante 30 minutos. Agite el tampón y los tubos de MgCl₂ durante 2-3 segundos y caliente los tubos a 37°C durante 10 minutos más.

NOTA: El 5x Platinum® Tfi Reaction Buffer (tampón de reacción Platinum® Tfi 5x) forma una solución viscosa. En ocasiones, aparece un precipitado blanco. A fin de garantizar la resuspensión completa del tampón, caliéntelo a 37°C en un baño seco o húmedo durante un mínimo de 30 minutos. Agite el tampón y los tubos de MgCl₂ durante 2-3 segundos y caliente los tubos a 37°C durante 10 minutos más. Mezcle el tampón calentado invirtiendo y agitando un poco la mezcla hasta que se disuelva todo el precipitado. No agite demasiado el tampón para evitar la formación de espuma. Si se forma espuma, caliéntelo a 37°C en un baño seco o húmedo para eliminarla.

- Para los demás reactivos, agite los tubos durante 2-5 segundos para mezclarlos. Centrifugue de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- Etiquete el número adecuado de tubos de pared delgada de 0,2 mL antes de preparar las mezclas ASPE principales.
- Etiquete un tubo de minicentrífuga de 1,5 mL (o un tubo de polipropileno de 15 mL si el volumen de la mezcla principal es superior a 1200 µL) de mezcla principal para utilizarlo en la reacción ASPE "A" (escriba, por ejemplo, "AMM"), así como los tubos correspondientes de mezclas principales para la reacción ASPE "B" (por ejemplo, "BMM"). Cada mezcla principal debe prepararse agregando los reactivos en el orden que se indica en la siguiente lista.

NOTA: El último reactivo a añadir para preparar la mezcla principal debe ser la Platinum Tfi exo(-) DNA Polymerase (exo(-) ADN polimerasa Platinum Tfi). Retire este reactivo del congelador en el que está a -20°C justo antes de usarlo y vuélvalo a introducir en el congelador inmediatamente después. Como alternativa, colóquelo en un bloque frío al extraerlo del congelador. No agite la enzima madre. Mézclela invirtiendo y agitando el tubo. Centrifugue de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.

NOTA: Al calcular los volúmenes de la mezcla principal (MM) para múltiples reacciones, incluya un 10% más por la variabilidad de pipeteado.

Reactivo	Volumen de una reacción "A"	Volumen de una reacción "B"
DNase, RNase-Free Distilled Water (agua destilada libre de DNasa y RNasa)	6,8 µL	6,8 µL
5x Platinum® Tfi Reaction Buffer	4,0 µL	4,0 µL
Tfi 50 mM MgCl ₂	1,2 µL	1,2 µL
xTAG® CFTR ASPE Primer Mix A v2	2,0 µL	No aplicable
xTAG® CFTR ASPE Primer Mix B v2	No aplicable	2,0 µL
5x Platinum Tfi exo(-) DNA Polymerase	1,0 µL	1,0 µL
Volumen total	15,0 µL	15,0 µL

- Agite la mezcla de enzimas ASPE principal durante 2-5 segundos para mezclar los reactivos y centrifúguela durante 2-5 segundos para que los reactivos se asienten en el fondo del tubo.
- Añada una parte alícuota de 15 µL de la mezcla ASPE maestra a los tubos ASPE de 0,2 mL etiquetados.
- Agite los tubos de amplicones de PCR tratados durante 2-5 segundos. Centrifugue de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- Añada 5 µL de producto de PCR tratado al tubo etiquetado correspondiente que contiene los 15 µL de mezcla ASPE principal. Tape el tubo inmediatamente después de añadir la muestra.
- Agite los tubos durante 2-5 segundos para mezclar los reactivos. Centrifugue de 2 a 5 segundos para que los reactivos se depositen en el fondo del tubo.
- Coloque los tubos en un termociclador y realice ciclos utilizando una de las siguientes condiciones:

Para uso en diagnóstico *in vitro* únicamente

xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

NOTA: Existen dos programas de termociclado validados que cumplen las condiciones para las que se ha diseñado este sistema DIV.

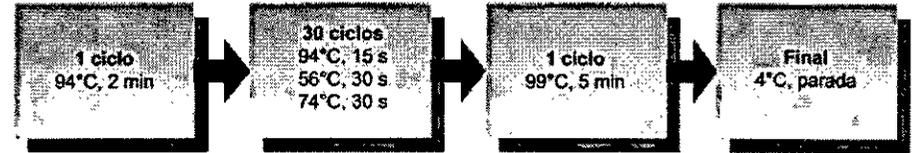
- Si el termociclador utiliza el volumen de mezcla de reacción para calcular el calentamiento o la refrigeración, utilice las condiciones de ciclado descritas en Condición de ciclado PCR ASPE "A" y "B" 1.
- Si el termociclador utiliza temperatura de bloque para calcular el calentamiento o la refrigeración, se pueden utilizar las condiciones de ciclado descritas en Condición de ciclado ASPE "A" y "B" 1 o 2.

NOTA: Una vez se ha elegido la condición 1 o la condición 2 para un análisis, debe seguirse durante todo el flujo de trabajo. Estas condiciones NO deben intercambiarse durante el análisis.

Dependiendo de la configuración utilizada por el termociclador para el calentamiento y la refrigeración, se pueden utilizar las siguientes condiciones de ciclado:

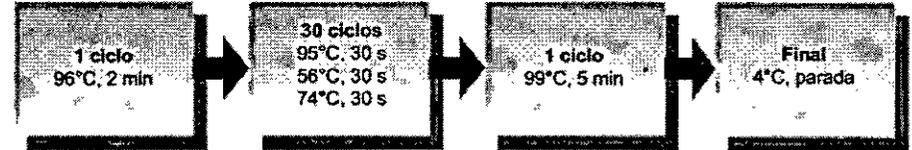
Condición de ciclado ASPE "A" y "B" 1 (utilizar sólo junto la condición de ciclado PCR 1)

NOTA: Establezca la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Utilice la configuración de velocidad de rampa máximo del termociclador.



Condición de ciclado ASPE "A" y "B" 2 (utilizar sólo junto la condición de ciclado PCR 2)

NOTA: Establezca la temperatura del termociclador con la tapa térmica activada. Utilice la configuración de velocidad de rampa máximo del termociclador.



- Almacene los tubos de reacción ASPE a una temperatura de 2°C a 8°C durante un máximo de 24 horas.

Preparación del instrumental

El paso de configuración del instrumental debe ser anterior al paso de hibridación. Encienda el analizador Luminex, ajuste la altura de la sonda de acuerdo con el tipo de placa que vaya a utilizar en la hibridación de las microesferas, calibre el sistema (si es necesario) y prepárese para leer las muestras de acuerdo con los procedimientos que se describen en el *Manual del software Luminex IS* o en el *Manual del software xPONENT 3.1*.

Hibridación de microesferas "A" y "B"

Este procedimiento consiste en dos pasos diferentes: Hibridación de microesferas "A" y "B". Los productos de la reacción ASPE "A" descritas en la sección *Reacciones ASPE multiplex "A" y "B"* (reacciones Multiplex ASPE "A" y "B") se llevan a la hibridación de microesferas A y, a su vez, los productos de la reacción ASPE "B" se llevan a la hibridación de microesferas "B". Siga las siguientes instrucciones sobre cada una de esas reacciones para preparar dos productos de hibridación por cada muestra y adquirir datos mediante el analizador Luminex.

NOTA: Las microesferas son sensibles a la luz. Limite la exposición a la luz de las microesferas en todo momento durante la configuración de la reacción de hibridación.

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 8483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



NOTA: Realice la hibridación de microesferas en la zona de la PCR anterior.

NOTA: Espere a que el tampón marcador alcance la temperatura ambiente antes de agregarlo a las muestras. Proteja tanto el SA-PE madre como el SA-PE diluido de la luz.

NOTA: A la hora de etiquetar los tubos, distinga claramente entre las reacciones "A" y "B". Verifique que el número total de muestras de las reacciones "A" y "B" sea el mismo.

NOTA: Si tiene que ejecutar un número considerable de muestras y no dispone de dos analizadores Luminex para la adquisición de datos, reajuste la configuración de cada hibridación de microesferas para tener en cuenta los tiempos de lectura de cada instrumento y así evitar que se alarguen los plazos de incubación del tampón marcador antes de la adquisición de datos de la hibridación de microesferas "B".

1. Descongele y ponga a temperatura ambiente los dos tubos que contienen las mezclas de microesferas acopladas (xTAG[®] CFTR Bead Mix A v2 (mezcla de microesferas CFTR A v2 xTAG[®])) y xTAG[®] CFTR Bead Mix B v2 (mezcla de microesferas CFTR B v2 xTAG[®]) y el xTAG[®] Reporter Buffer (tampón marcador xTAG[®]).
2. Etiquete el número adecuado de pozos de una placa Costar de 96 pozos (o equivalente) para la hibridación.
3. Agite los tubos con la mezcla de microesferas durante 10 segundos y luego sométalos a ultrasonidos durante 10 segundos para dispersar las microesferas.
4. Repita el paso 3 una vez.
5. Mediante una pipeta, añada una parte alícuota de 22,5 µL de la xTAG CFTR Bead Mix v2 (mezcla de microesferas CFTR v2 xTAG) en los pozos etiquetados correspondientes.
6. Agite los tubos de productos de reacción ASPE durante 2-5 segundos y centrifúgelos durante 2-5 segundos para que los reactivos se asienten en el fondo. Los productos de la reacción ASPE "A" son la muestra de entrada de la hibridación de microesferas "A" y los productos de la reacción ASPE "B" son la muestra de entrada de hibridación de microesferas "B".
7. Añada una parte alícuota de 2,5 µL de cada producto de reacción ASPE en los pozos etiquetados correspondientes, pipeteando hacia arriba y hacia abajo varias veces a la mezcla. No la agite.
8. Tape los pozos con Microseal, con cuidado de que todos queden bien tapados.
9. Coloque los tubos en un termociclador programado de la siguiente forma:



NOTA: Entre 5 y 10 minutos antes de finalizar la incubación de 30 minutos descrita anteriormente en el paso 9, prepare la solución marcadora siguiendo las siguientes instrucciones.

Preparación de la solución marcadora

1. Agite el tubo de xTAG Streptavidin, R-Phycocerythrin reporter conjugate (SA-PE) (conjugado marcador de estreptavidina, R-ficoeritrina [SA-PE] xTAG) de 2 a 5 segundos.
2. Diluya el xTAG SA-PE (SA-PE xTAG) 100 veces junto con el Reporter Buffer (tampón marcador) en un tubo de vidrio borosilicato o de polipropileno. Prepare un volumen suficiente de SA-PE diluido para las muestras que vaya a someter a la hibridación de microesferas (100 µL de SA-PE diluido por reacción).

El cálculo de volúmenes por reacción (incluidos los excesos) para las hibridaciones "A" y "B" se proporciona a continuación. Al preparar las diluciones, mida los volúmenes con precisión:

Volúmenes recomendados para la preparación de SA-PE diluido en cantidad suficiente para las muestras que se van a someter a la reacción "A" de hibridación		
Número total de reacciones "A" de hibridación	Volumen de Reporter Buffer (tampón marcador)	Volumen de xTAG SA-PE (SA-PE xTAG) sin diluir
24	2,970 mL	30 µL
48	5,940 mL	60 µL
96	11,880 mL	120 µL

Volúmenes para la preparación de SA-PE diluido en cantidad suficiente para las muestras que se van a someter a la reacción "B" de hibridación		
Número total de reacciones "B" de hibridación	Volumen de Reporter Buffer (tampón marcador)	Volumen de xTAG SA-PE (SA-PE xTAG) sin diluir
24	2,970 mL	30 µL
48	5,940 mL	60 µL
96	11,880 mL	120 µL

3. Tape el tubo con Parafilm y agítelo durante 2-5 segundos para mezclarlo. Protéjalo de la luz hasta que esté listo para usarlo.
4. Transfiera la solución marcadora diluida en el tubo o cubeta adecuados. Usando una pipeta apropiada, añada 100 µL de la solución marcadora directamente a cada reacción hibridada. Pipeteo hacia arriba y hacia abajo una vez para asegurarse de que las muestras se mezclen.

NOTA: Minimice la aparición de burbujas de aire y tome todas las medidas necesarias para evitar la contaminación entre pozos.

5. Incube la placa a temperatura ambiente durante 15 minutos protegida de la luz.

Adquisición de datos

Para garantizar la adquisición de datos precisos, tenga cuidado al introducir la información de las muestras en el analizador Luminex. La ID de cada lote de muestras que introduzca en el analizador Luminex debe ser única. Si los productos de reacción de la hibridación "A" y "B" están situados en la misma placa de 96 pozos, asegúrese de que sólo los productos de la reacción "A" entran en el lote "A".

A su vez, introduzca sólo los productos de la reacción "B" en el lote "B". Al margen de si los productos de las reacciones "A" y "B" se hallan o no en la misma placa de 96 pozos, la ID de la muestra que introduzca en el analizador Luminex debe ser idéntica para los dos productos de reacción de una misma muestra.

Adquisición de datos para la reacción "A"

NOTA: Antes de proceder, asegúrese de que la plantilla "xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex" está instalada en el sistema Luminex con el que vaya a ejecutar el análisis. Consulte los pasos de la instalación en la sección *Instrucciones de instalación de plantillas o protocolos de adquisición de datos*.

Para crear un nuevo lote para el análisis A con el software IS:

1. Haga clic en **New Batch** (Nuevo lote).
2. Vaya hasta la plantilla **xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex'** y haga clic en **Select** (Seleccionar).
3. Complete la información del lote, proporcionando información única en los campos **Name** (Nombre), **Description** (Descripción) y **Creator** (Creador).
4. Escriba las ID de muestras para cada parte alícuota de muestra que se vaya a incluir en el lote.

xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

- Si la primera muestra no está en el pozo A1, seleccione el pozo inicial correcto (según se describe en el manual de Luminex). Haga clic en Finish (Terminar).
- Asegúrese de que la temperatura de la plataforma XY (Run Batch [Ejecutar lote]) esté desactivada para que las lecturas se lleven a cabo a temperatura ambiente.
- Al final de la incubación de la sección *Hibridación de microesferas "A" y "B"*, haga clic en retract (retraer). Coloque los pozos en el bloque calefactor XY y luego colóquelos en el portaplacas XY.
- Pulse Start Plate (Iniciar placa).
- Después de que se haya analizado la última muestra, asegúrese de exportar los datos del lote.
- Retire las muestras de la plataforma XY.
- Si tiene que crear un multilote, consulte el *Manual de software de Luminex IS*.

Para crear un nuevo lote para el análisis A utilizando el software xPONENT:

- Haga clic en Batches (Lotes).
- Haga clic en Create a New Batch from an existing Protocol (Crear un nuevo lote a partir de un protocolo existente). Introduzca la información del lote con un nombre de lote único y una descripción opcional.
- Vaya hasta la plantilla "xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex" y haga clic en Next (Siguiente).
- Seleccione pozos a los que añadir muestras en el diseño de placa. Si la primera muestra no está en el pozo A1, seleccione el pozo inicial correcto (según se describe en el manual del software xPONENT). Haga clic en Unknown (Desconocido).
- Escriba las ID de muestras para cada parte alícuota de muestra que se va a incluir en el lote.
- Al final de la incubación descrita en la sección *Hibridación de microesferas "A" y "B"*, haga clic en Retract (Retraer). Coloque los pozos en el bloque calefactor XY y luego colóquelos en el portaplacas XY.
- Haga clic en Run Batch (Ejecutar lote).
- Después de que se haya analizado la última muestra, asegúrese de exportar los datos del lote.
- Retire las muestras de la plataforma XY.
- Si tiene que crear un multilote, consulte el *Manual de software de Luminex IS*.

Adquisición de datos para la reacción "B"

NOTA: Antes de proceder, asegúrese de que la plantilla "xTAG CysticFibrosisv2 T-B" está instalada en el sistema Luminex con el que vaya a ejecutar el análisis. Consulte los pasos de la instalación en la sección *Instrucciones de instalación de plantillas o protocolos de adquisición de datos*.

- Haga clic en New Batch (Nuevo lote) para crear un lote nuevo para el análisis "B".
- Navegue hasta la plantilla xTAG CysticFibrosisv2 T-B. Pulse Select (Seleccionar).

NOTA: Asegúrese de que la ID de la muestra que emplee en la adquisición de datos de las reacciones "A" (ver *Data Acquisition for the "A" Reaction* [adquisición de datos para la reacción "A"] más arriba) sea la misma que la que utilice en las partes alícuotas correspondientes que someta a la reacción "B". TDAS CFTR combina los datos de las muestras de las reacciones "A" y "B" teniendo en cuenta estas ID únicas. TDAS CFTR no combina los archivos Output.csv a menos que haya una correspondencia de 1:1 entre las ID de las muestras.

- Para adquirir datos para los productos de la reacción "B", siga los pasos adecuados descritos en la sección *Adquisición de datos para la reacción "A"* para las reacciones "A" correspondientes.

Instrucciones de instalación TDAS CFTR

Consulte el manual de usuario de TDAS CFTR (disponible en el CD de xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 [kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG]) para obtener instrucciones detalladas sobre la instalación del software. Para realizar un análisis de datos correcto, es necesario observar las siguientes plantillas o protocolos para la adquisición de datos del sistema Luminex:

- "xTAG CysticFibrosisv2 T-A flex": para los archivos Output.csv que deban designarse como archivos "A" en TDAS CFTR.
- "xTAG CysticFibrosisv2 T-B": para los archivos Output.csv que deban designarse como archivos "B" en TDAS CFTR.

xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

NOTA: Asegúrese de que la versión de TDAS CFTR que aparece en el cartón que contiene los reactivos coincida con la de los análisis de datos, a menos que se indique de otro modo. Si ya tiene instalada la versión adecuada de TDAS CFTR en el ordenador, pase a la siguiente sección.

Instalación del software:

- Asegúrese de tener suficientes privilegios de Windows para poder instalar el software en su ordenador.
- Inserte el CD de xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) en la unidad de CD del ordenador.
- En el escritorio, haga clic en My Computer (Mi PC).
- Vaya a la unidad de CD y haga doble clic en TDAS CFTR set-up (Configuración de TDAS CFTR).
- Siga las instrucciones en pantalla para completar la instalación.

Verifique la instalación:

- Haga doble clic en el icono de TDAS CFTR. Se abrirá el cuadro de diálogo Log-on TDAS CFTR (Inicio de sesión TDAS CFTR). Asegúrese de que la versión de TDAS especificada en el cuadro de diálogo coincida con la versión de software especificada en la etiqueta del envase del reactivo.
- Inicie sesión en TDAS CFTR. Utilice una contraseña si se ha activado la protección con contraseña durante la instalación.
- En el menú Help (Ayuda), haga clic en About TDAS... (Acerca de TDAS...). Verifique que en el cuadro de diálogo About TDAS CFTR (Acerca de TDAS CFTR) aparece la versión de software correcta. Verifique que el nombre del análisis instalado sea "xTAG Cystic Fibrosis v2".
- Haga clic en el botón de cerrar del cuadro de diálogo About TDAS CFTR (Acerca de TDAS CFTR).
- Si alguno de los pasos anteriores falla, desinstale el software.
 - En el menú Start (Inicio), haga clic en Start Programs (Iniciar programas). Seleccione xTAG Data Analysis CFTR..., y a continuación, Uninstall TDAS CFTR (Desinstalar TDAS CFTR).
 - Siga los pasos descritos en la sección *Instalación del software*: (instalación del software) para volver a instalar el software.
- Extraiga el CD de la unidad de CD.

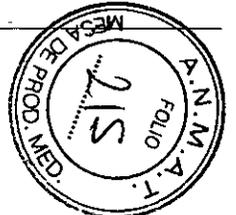
Analizar los datos con TDAS CFTR

Antes de proceder con el análisis de los datos, tenga en cuenta lo siguiente: Los archivos Output.csv "A" y "B" DEBEN analizarse juntos con un solo grupo de datos para poder analizar todos los alelos mediante xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®).

Existen dos vistas de muestras disponibles: "Panel ACMG" y "Panel completo". Debe seleccionar una de estas vistas ("máscaras") para cada muestra única. NO podrá desenmascarar ningún dato oculto de las muestras para las que seleccione el "Panel ACMG". A su vez, las muestras para las que seleccione la opción "Panel completo" no podrán enmascarse posteriormente si sólo se muestra el "Panel ACMG".

Para realizar el análisis de datos:

- Verifique que los archivos de salida Luminex "A" y "B" sean accesibles desde el ordenador en que esté instalado TDAS CFTR. Por defecto, los archivos de datos reciben el nombre "Output.csv" y se encuentran en la carpeta de los lotes creados para estas pruebas.
- Inicie TDAS CFTR en el ordenador a través del menú Start (Inicio) | Programs (Programas) o haciendo doble clic en el icono del escritorio.
- En el menú File (Archivo), haga clic en Open (Abrir).
- Navegue hasta los archivos de salida que serán designados como archivos de salida "A" y "B" y haga doble clic en ellos para añadirlos en el cuadro de lista Files names (Nombres de archivo). Asegúrese de que TDAS CFTR ha reconocido los archivos seleccionados y que los analizará mediante el análisis xTAG Cystic Fibrosis v2 con 71 variaciones detectadas. Haga clic en Open (Abrir).
- En el cuadro de diálogo Identify Negative Control (Identificar control negativo) haga clic en las ID de la muestra apropiadas para marcarlas como controles negativos. TDAS CFTR marca automáticamente las ID de la muestra que contienen el texto "control negativo" (sin distinguir entre minúsculas y mayúsculas) con el símbolo "NC". Debe marcar al menos un control negativo para continuar.



NOTA: Una vez los archivos de datos están abiertos, no puede cambiar el grupo identificado de muestras de control negativo. Por defecto, la muestra de control negativo "primario" es la última muestra de la lista de muestras de control negativo identificadas. Sin embargo, puede cambiar el control negativo primario por cualquiera de esas muestras de control negativo identificadas después de que se muestren los resultados del análisis.

6. Haga clic en **Next** (Siguiente).
7. Junto a cada ID de la muestra en el cuadro de diálogo **Mask Editor** (Editor de máscara), haga clic bajo la columna **Panel ACMG** o la columna **Panel completo** para indicar si deben analizarse y mostrarse todos los alelos o sólo los alelos ACMG. No puede seleccionar máscaras para las muestras que se han identificado como controles negativos en el paso anterior.
8. Cuando haya seleccionado las máscaras para cada muestra del procedimiento (excepto para los controles negativos), haga clic en **Next** (Siguiente) para continuar.
9. En el cuadro de diálogo **Mask Confirmation** (Confirmación de máscara), Verifique y confirme la vista de muestra seleccionada (Panel ACMG o Panel completo) para cada ID de la muestra. Para cambiar las selecciones haga clic en **Back** (Atrás).
10. Si todas las selecciones son correctas, haga clic en ambas casillas junto a los encabezados de las columnas **Panel ACMG** y **Panel completo**.

NOTA: Una vez se ejecute el paso 11, se analizarán los datos. Todos los análisis posteriores de estos archivos mediante TDAS CFTR se basarán en la vista/máscara de la muestra seleccionada (Panel ACMG o Panel completo) para el primer análisis. Todas las muestras designadas como controles negativos para el primer análisis se tratarán como controles negativos en los análisis posteriores.

11. Haga clic en **Apply** (Aplicar) para generar los resultados del análisis.
12. Para modificar la muestra de control negativo primario tras visualizar los resultados del análisis o los de análisis posteriores:
 - Haga clic con el botón derecho del ratón en la muestra de control negativo que desee en la vista de resumen y, a continuación, haga clic en **Mark as Primary Negative Control** (Marcar como control negativo primario).
 - Haga clic en la muestra de control negativo que desee en la vista de resumen. En el menú **Sample** (Muestra), haga clic en **Mark as Primary Negative Control** (Marcar como control negativo primario).

Interpretación de resultados

A la hora de analizar los resultados, TDAS CFTR muestra las dianas de los alelos seleccionados. Las dianas posibles que muestra TDAS dependen de si el locus es bialélico o trialélico.

Hay casos en los que el uso de una sola sonda de tipo silvestre (wt) y una sola sonda de tipo mutante (mut) para genotipificar tienen la consideración de bialélico. Incluyen todos los alelos enumerados en las tablas 1 y 2 con las siguientes excepciones:

- Loci trialélicos (genotipificados con 1 sonda wt y 2 sondas mut):
 - R347H/R347P (3 sondas: wt, R347H mut, R347P mut)
 - dI507/dF508 (3 sondas: wt, dI507 mut, dF508 mut)
 - 2183AA>G/2184delA (3 sondas: wt, 2183AA>G mut, 2184delA mut)
 - Y1092X-C>G / Y1092X-C>A (3 sondas: wt, Y1092X-C>G mut, Y1092X-C>A mut)
- Polimorfismos benignos:
 - Polimorfismos 5T/7T/9T (una sonda por polimorfismo)
 - Variantes I506V/I507V/F508C (una sonda por variante)

Dianas de genotipado diseñadas por TDAS CFTR

TDAS CFTR no aplica algoritmos de genotipado en los casos en los que el sistema LX100/200 muestra una nota "Sample Empty" (Muestra vacía) o "User Cancel" (Cancelación del usuario) en la columna "Notes" (Notas). TDAS CFTR utiliza la información de la columna "Notes" (Notas) de Luminex para determinar si ha habido problemas durante la lectura de los pozos. NO EDITE la columna "Notes" (Notas) de Luminex antes, durante o después de la etapa de lectura de datos, de lo contrario TDAS CFTR no podrá interpretar correctamente los resultados.

TDAS CFTR muestra columnas de resumen y una columna "Notes and Explanations" (Notas y comentarios) para cada muestra. Un resultado "No Call" (Sin dianas) se produce por varias razones; en la columna "Notes and Explanations" (Notas y comentarios) se proporciona una breve explicación. Para obtener más información acerca de las distintas dianas y mensajes, consulte las páginas específicas sobre el análisis del manual del usuario de TDAS CFTR o el archivo de ayuda de TDAS CFTR. Se muestran más detalles sobre los resultados "No Calls" (Sin dianas) en la sección *Recomendaciones para la repetición de análisis* (recomendaciones para la repetición de análisis) a continuación.

Para obtener instrucciones detalladas sobre el uso de las características de TDAS CFTR, consulte el *TDAS CFTR Manual del usuario* del CD del xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG).

Dianas posibles para loci bialélicos:

- WT: sólo se ha detectado el alelo de tipo silvestre
- HET: se han detectado los alelos tanto de tipo silvestre como mutante
- Mu D: se ha detectado el alelo mutante
- No Call: no se pudo crear una diana
- NS: sin señal debido a una posible eliminación homocigótica para el amplímero correspondiente
- – : diana enmascarada por el usuario

Dianas posibles para loci trialélicos:

- WT: sólo se ha detectado el alelo de tipo silvestre
- WT D: sólo se ha detectado el alelo de tipo silvestre correspondiente
- HET: se han detectado los alelos tanto de tipo silvestre como mutante
- Mu D: se ha detectado el alelo mutante correspondiente
- No Call: no se pudo crear una diana
- NS: sin señal detectada para este alelo mutante
- – : diana enmascarada por el usuario

Dianas posibles para polimorfismos 5T/7T/9T (prueba de reflejos: ver *Prueba de reflejos de xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2* (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) [prueba de reflejos del kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG] para obtener más detalles):

- 5T D: se ha detectado el alelo 5T
- 7T D: se ha detectado el alelo 7T
- 9T D: se ha detectado el alelo 9T
- 5T/7T D: se han detectado los alelos 5T y 7T
- 5T/9T D: se han detectado los alelos 5T y 9T
- 7T/9T D: se han detectado los alelos 7T y 9T
- CH: diana oculta (cuando la diana R117H no es HET ni Mu D)
- No Call: no se pudo crear una diana
- UnCalled: no se pudo crear una diana (los criterios empleados para crear esta diana son los mismos que para No Call [Sin dianas], pero la diana UnCalled [No hay dianas] se utiliza para mostrar las dianas que inicialmente se visualizan como CH [DO] pero que posteriormente se cambian de manera manual para mostrar la diana oculta)

Dianas posibles para las variantes I506V, I507V, F508C (prueba de reflejos: ver *Prueba de reflejos de xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2* (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) para obtener más detalles):

- I506V D: se ha detectado el alelo I506V
- I507V D: se ha detectado el alelo I507V
- F508C D: se ha detectado el alelo F508C
- I506V, I507V D: se han detectado los alelos I506V e I507V
- I506V, F508C D: se han detectado los alelos I506V y F508C
- I507V, F508C D: se han detectado los alelos I507V y F508C
- I506V, I507V, F508C D: se han detectado los alelos I506V, I507V y F508C

- ND: no se han detectado los alelos I506V / I507V / F508C
- CH: diana oculta dado que las dianas dI507 y dF508 no son Mu D
- No Call: no se pudo crear una diana
- UnCalled: no se pudo crear una diana (los criterios empleados para crear esta diana son los mismos que para No Call [Sin dianas], pero la diana UnCalled [No hay dianas] se utiliza para mostrar las dianas que inicialmente se visualizan como CH [DO] pero que posteriormente se cambian de manera manual para mostrar la diana oculta)

Prueba de reflejos de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®])

Hay dos tipos de pruebas de reflejos incluidas en el kit:

- para variantes dI507 / dF508 e I506V, I507V, F508C
- para polimorfismos R117H y 5T/ 7T/ 9T

Para variantes dI507 / dF508 e I506V, I507V, F508C

Cuando el resultado de dI507 y/o dF508 es Mu D, TDAS muestra los resultados de la prueba de reflejos de las variantes I506V, I507V y F508C. Cuando la diana de las variantes es CH (diana oculta), los usuarios pueden mostrar la diana oculta mediante la herramienta de activación de TDAS CFTR. Para más información, consulte las páginas del *TDAS CFTR Manual del usuario* específicas sobre el análisis.

A continuación se enumeran algunas de las combinaciones posibles de dianas para estas mutaciones y polimorfismos, junto con interpretaciones y recomendaciones.

Dianas TDAS	Interpretación	Recomendación
dF508 Mu D/ F508C	Heterocigoto de dF508 en presencia de la variante F508C	Secuencia pendiente de confirmación
dF508 Mu D/ I506V	Heterocigoto de dF508 en presencia de la variante I506V	Secuencia pendiente de confirmación
dF508 Mu D/ I507V	Heterocigoto de dF508 en presencia de la variante I507V	Secuencia pendiente de confirmación
dF508 Mu D/ Variante no detectada	Homocigoto de dF508 con variante no detectada	Resultado del informe
dI507 Mu D/ F508C	Heterocigoto de dI507 en presencia de la variante F508C	Secuencia pendiente de confirmación
dI507 Mu D/ I506V	Heterocigoto de dI507 en presencia de la variante I506V	Secuencia pendiente de confirmación
dI507 Mu D/ I507V	Heterocigoto de dI507 en presencia de la variante I507V	Secuencia pendiente de confirmación
dI507 Mu D/ Variante no detectada	Homocigoto de dI507 con variante no detectada	Resultado del informe

* cualquier otra combinación de Mu D / dianas de variante de los alelos dF508 y/o dI507 debe ser confirmada mediante secuenciación.

Polimorfismos R117H y 5T/ 7T/ 9T

Cuando el resultado de R117H es HET o Mu D, TDAS muestra los resultados de la prueba de reflejos de los polimorfismos 5T / 7T / 9T. En estos casos, el informe final de la muestra debe incluir los resultados de la prueba de reflejos. Cuando la diana de los polimorfismos es CH (diana oculta), los usuarios pueden mostrar la diana oculta mediante la herramienta de activación de TDAS CFTR. Para más información, consulte las páginas del *Manual del usuario de TDAS CFTR* específicas sobre el análisis.

Para uso en diagnóstico *in vitro* únicamente

Recomendaciones para la repetición de análisis

NOTA: TDAS CFTR está diseñado para interpretar específicamente los datos generados mediante xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]). Asegúrese de utilizar las plantillas Luminex requeridas para las reacciones "A" y "B" como se especifica en la sección *Adquisición de datos*. Si no selecciona las plantillas de Luminex correctas para la adquisición de datos, TDAS CFTR no podrá analizar los datos. No interrumpa la lectura de la placa hasta que no se hayan leído todos los pozos de un lote y no modifique el archivo de salida Output.csv creado por el software de Luminex.

Hay varios casos que pueden dar como resultado una salida "No Call" (Sin dianas) y son, de forma resumida, los que se enumeran en la siguiente tabla.

TABLA 3. Casos de salidas "No Call" (Sin dianas) y recomendaciones para la repetición de análisis

Caso de resultado "No Call" (Sin dianas) de TDAS	Mensaje(s) de aviso de TDAS en vista resumida	Recomendaciones para la repetición de análisis
Las relaciones alélicas de una variación caen dentro de la zona equivocada	"Variation(s) failed: value(s) not within predefined ranges" (Fallo de la(s) variación(es): valor(es) fuera de los intervalos predefinidos)	Repetición de la prueba a partir del paso de PCR
Exon 3 signal(s) is/are inconsistent with the call for "del e2e3" (La(s) señal(es) de Exón 3 es/son inconsistente(s) con la diana de "del e2e3")	"Variation(s) failed: signal(s) inconsistent with local deletion" (Fallo de la(s) variación(es): señal(es) inconsistente(s) con la eliminación local) "Variation failed: raw signal(s) not within predefined ranges" (Fallo de la variación: señal(es) sin procesar fuera de los intervalos predefinidos)	Repetición de la prueba a partir del paso de PCR
Un subconjunto de variaciones de una muestra concreta genera un resultado "No Call" (Sin dianas) debido a que la señal es inadecuada	"Variation(s) failed: signal(s) inadequate" (Fallo de la(s) variación(es): señal(es) inadecuada(s))	Repetición de la prueba a partir del paso de PCR
Todas las variaciones de una muestra concreta han generado un resultado "No Call" (Sin dianas) debido a que la señal es inadecuada o inesperada	"Sample failed: low bead counts, unexpected values, or inadequate signals for all variations" (Fallo de la muestra: recuentos de microesferas bajos, valores inesperados o señales inadecuadas para todas las variaciones)	Repetición de la prueba a partir del paso de extracción
Un subconjunto de variaciones de una muestra concreta ha generado un resultado "No Call" (Sin dianas) debido a que el recuento de microesferas es bajo	"Variation(s) failed: low bead count(s)" (Fallo de la(s) variación(es): recuento(s) de microesferas bajo(s))	Repetición de la prueba a partir del paso de hibridación de microesferas (en las dos reacciones A y B)

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNO LAB S.A.

7597



TABLA 3. Casos de salidas "No Call" (Sin dianas) y recomendaciones para la repetición de análisis (Continúa)

Caso de resultado "No Call" (Sin dianas) de TDAS	Mensaje(s) de aviso de TDAS en vista resumen	Recomendaciones para la repetición de análisis
Se ha producido un problema durante la lectura de los pozos	<p>"Sample failed: "User cancel" message from the Luminex machine for this well" (Fallo de la muestra: mensaje "Cancelación del usuario" de la máquina Luminex para este pozo)</p> <p>o</p> <p>"Sample failed: "Sample Empty" message from the Luminex machine for this well" (Fallo de la muestra: mensaje "Muestra vacía" de la máquina Luminex para este pozo)</p> <p>o</p> <p>"Sample failed: "<i>instrument error message</i>". Check the Luminex instrument for details" (Fallo de la muestra: <mensaje de error del instrumento>. Verifique el instrumento Luminex para obtener detalles)</p>	Repita la prueba a partir del paso de hibridación de microesferas (en las dos reacciones A y B)
Un subconjunto de variaciones arroja un valor de señal inesperado (por ejemplo, la señal no es un valor numérico o es inferior a cero)	"Variation(s) failed: unexpected value(s) encountered" (Fallo de la(s) variación(es): se han encontrado valor(es) inesperado(s))	Repetición de la prueba a partir del paso de PCR
Una o más variaciones con bajo recuento de microesferas en el control negativo primario	"Assay failed: low bead count(s) for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: recuento(s) de microesferas bajo(s) para la muestra de control negativo primario)	<p>Asigne a la placa otro control negativo "primario" y repita el análisis con TDAS</p> <p>Si todos los controles negativos generan este mensaje de error, repita la prueba a partir del paso de hibridación de microesferas (en las dos reacciones A y B)</p>
Un subconjunto de variaciones con señales inesperadas en el control negativo primario	<p>"Assay failed: a primary negative control signal exceeds acceptable value" (Fallo del análisis: una señal del control negativo primario supera los valores aceptables)</p> <p>o</p> <p>"Assay failed: unexpected value(s) encountered for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: se han encontrado valor(es) inesperado(s) para la muestra de control negativo primario)</p>	<p>Asigne a la placa otro control negativo "primario" y repita el análisis con TDAS</p> <p>Si todos los controles negativos generan este mensaje de error, repita la prueba a partir del paso de PCR</p>

TABLA 3. Casos de salidas "No Call" (Sin dianas) y recomendaciones para la repetición de análisis (Continúa)

Caso de resultado "No Call" (Sin dianas) de TDAS	Mensaje(s) de aviso de TDAS en vista resumen	Recomendaciones para la repetición de análisis
Se ha producido un problema durante la lectura del pozo de control negativo primario	"Assay failed: "User cancel" message from the Luminex machine for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: mensaje "Cancelación del usuario" de la máquina Luminex para la muestra de control negativo primario)	Repita la prueba a partir del paso de hibridación de microesferas (en las dos reacciones A y B)
Se ha producido un problema durante la lectura del pozo de control negativo primario	<p>"Assay failed: "Sample Empty" message from the Luminex machine for the primary negative control sample" (Fallo del análisis: mensaje "Muestra vacía" de la máquina Luminex para la muestra de control negativo primario)</p> <p>o</p> <p>"Assay failed: "<i>instrument error message</i>". Check the Luminex instrument for details" (Fallo de la muestra: <mensaje de error del instrumento>. Verifique el instrumento Luminex para obtener detalles)</p>	<p>Asigne a la placa otro control negativo "primario" y repita el análisis con TDAS</p> <p>Si los dos controles negativos generan el mismo mensaje de error, repita la prueba a partir del paso de hibridación de microesferas (en las dos reacciones A y B)</p>

* Para obtener más información sobre los diferentes tipos de dianas y mensajes, consulte el manual del usuario de TDAS CFTR incluido en el CD de xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) o consulte la sección de ayuda.

Características de funcionamiento

Las características de funcionamiento del sistema que se describen en este prospecto son, de forma resumida, las que se indican a continuación.

Precisión/Comparación de métodos

Se ha determinado el grado de precisión de xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) mediante la evaluación de muestras representativas de todos los alelos (mutaciones y polimorfismos) investigados por el análisis. La mayoría eran muestras sobrantes, archivadas y recogidas de forma anónima de sangre entera y puntos de sangre. Las muestras se complementaron con ADN genómico extraído de líneas de células linfoides (Coriell) transformadas por VEB y con varios plásmidos diseñados de forma personalizada para contener cada uno entre 1 y 2 mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Se recogieron y procesaron muestras de sangre entera en varios laboratorios externos con el fin de obtener ADN genómico purificado. Los puntos de sangre se recogieron utilizando tarjetas neonatales de varios componentes Whatman Grade 903 (n.º de catálogo Whatman 10537279) y se procesaron en el Departamento de Salud Pública del Estado de Oklahoma (EE. UU.). La purificación del ADN de estas muestras se llevó a cabo mediante un equipo Gentra Generation Capture Card Kit. Los ADN genómicos extraídos de líneas de células linfoides transformadas por VEB se obtuvieron en forma purificada de Coriell Cell Repositories Inc. Se cultivaron y purificaron plásmidos en Bio-Basic Inc. o IDT y se enviaron a LMD en estado liofilizado y a temperatura ambiente. Se reconstituyeron y almacenaron a -80°C hasta su uso.

El kit de detección de mutaciones de la fibrosis quística xTAG fue el método empleado para comparar las mutaciones del panel A, mientras que la dideoxisequenciación (llevada a cabo por Cogenics Inc., Houston, TX, EE. UU.) fue el método utilizado para comparar las mutaciones del panel B.

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT- TECNOLAB S.A.

3

Tabla 4. Precisión general de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®])

Exón o Intrón	CFTR 71 v2 xTAG (Panel A y B)	Mutaciones	Número de muestras clínicas independientes analizadas, por mutación ***		Número de líneas de células de Coriell analizadas, por mutación	Número de plásmidos analizados, por mutación	Antes de las repeticiones permitidas				Tras las repeticiones permitidas			
			sangre entera	punto de sangre			Número total de repeticiones debido a errores de díctico	Número total de repeticiones debido a ausencia de díctico	% de precisión antes de las repeticiones	LB de IC del 95% [†] antes de las repeticiones	UB de IC del 95% [†] antes de las repeticiones	% de precisión final tras las repeticiones	LB de IC del 95% [†] tras las repeticiones	UB de IC del 95% [†] tras las repeticiones
EXÓN 3	B	dele2,3	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	E60X	5	1	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	100,00	54,07	100,00
	B	R75X	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	405+3A>C	5	0	0	1	0	0	100,00	54,07	100,00	100,00	54,07	100,00
	A	G85E #	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
EXÓN 4	A	394delTT	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
	B	406-1G>A	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	444delA	3	0	1	1	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	R117C	7	0	0	0	0	1 ¹	85,71	42,13	99,64	100,00	59,04	100,00
	A	R117H #	13	24	0	0	0	0	100,00	90,51	100,00	100,00	90,51	100,00
EXÓN 5	A	Y122X	1	0	1	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
	A	621+1G>T #	5	1	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	100,00	54,07	100,00
	B	G178R	5	0	0	0	0	3 ^{1,2}	40,00	5,27	85,34	100,00	47,82	100,00
	A	711+1G>T #	3	0	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	100,00	29,24	100,00
EXÓN 6a	B	L206W	7	0	0	0	0	100,00	59,04	100,00	100,00	59,04	100,00	
EXÓN 6b	B	935delA	5	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00	
EXÓN 7	B	dF311	5	0	0	0	2 ¹	2 ¹	20,00	5,05	71,64	100,00	47,82	100,00
	B	G330X	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	R352Q	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	S364P	2	0	0	1	0	0	100,00	29,24	100,00	100,00	29,24	100,00
	A	1078delT	3	0	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	100,00	29,24	100,00
	A	R334W #	3	0	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	100,00	29,24	100,00
	A	R347Pmut #	5	1	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	100,00	54,07	100,00
	A	R347Hmut	2	1	1	0	0	0	100,00	39,76	100,00	100,00	39,76	100,00
EXÓN 9	A	A45E #	3	0	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	100,00	29,24	100,00
	B	G480C	4	0	0	1	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	Q493X	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
EXÓN 10	B	1677delTA	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	A	dI507mut #	4	5	0	0	0	0	100,00	66,37	100,00	100,00	66,37	100,00
	A	dF508mut #	51	119	0	0	0	0	100,00	97,87	100,00	100,00	97,87	100,00
	A	V520F	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00

Para uso en diagnóstico *In Vitro* únicamente

Tabla 4. Precisión general de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]) (Continúa)

Exón o Intrón	CFTR 71 v2 xTAG (Panel A y B)	Mutaciones	Número de muestras clínicas independientes analizadas, por mutación ***		Número de líneas de células de Coriell analizadas, por mutación	Número de plásmidos analizados, por mutación	Antes de las repeticiones permitidas				Tras las repeticiones permitidas			
			sangre entera	punto de sangre			Número total de repeticiones debido a errores de díctico	Número total de repeticiones debido a ausencia de díctico	% de precisión antes de las repeticiones	LB de IC del 95% [†] antes de las repeticiones	UB de IC del 95% [†] antes de las repeticiones	% de precisión final tras las repeticiones	LB de IC del 95% [†] tras las repeticiones	UB de IC del 95% [†] tras las repeticiones
EXÓN 11	A	1717-1G>A #	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	A	G542X #	7	6	0	0	0	0	100,00	75,30	100,00	100,00	75,30	100,00
	A	S549N	1	0	1	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
	A	S549R	4	0	1	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	A	G551D #	7	5	0	0	0	0	100,00	73,54	100,00	100,00	73,54	100,00
	A	R553X #	4	3	0	0	0	0	100,00	59,04	100,00	100,00	59,04	100,00
	A	A559T	3	0	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	100,00	29,24	100,00
EXÓN 12	A	R560T #	4	0	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	100,00	39,76	100,00
	B	1812-1G>A	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	A	1898+5G>T	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
EXÓN 13	B	G622D	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	2055del9>A	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	2143delT	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	K710X	6	0	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	100,00	54,07	100,00
	A	2183AA>G	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
	A	2184delA #	1	0	0	0	0	0	100,00	2,50	100,00	100,00	2,50	100,00
EXÓN 14b	A	2307InsA	2	1	0	0	0	0	100,00	29,24	100,00	100,00	29,24	100,00
	A	2789+5G>A #	4	1	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
EXÓN 15	B	Q890X	5	0	0	1	0	0	100,00	54,07	100,00	100,00	54,07	100,00
	B	2869InsG	1	0	0	1	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
EXÓN 16	B	3120G>A #	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	A	3120+1G>A	3	4	0	0	0	0	100,00	59,04	100,00	100,00	59,04	100,00
EXÓN 17a	B	3199delE	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	B	R1066C	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
EXÓN 17b	B	W1089X	5	0	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	100,00	47,82	100,00
	A	Y1092X-C>G	0	0	0	2	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
EXÓN 18	A	Y1092X-C>A	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
	A	M1101K	0	0	2	0	0	0	100,00	15,81	100,00	100,00	15,81	100,00
EXÓN 18	B	D1152H	5	1	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	100,00	54,07	100,00

Para uso en diagnóstico *In Vitro* únicamente

MAKISOL MASTING
 BIOQUÍMICA, S.A. N.º 9483
 DT. TECNOLOGÍA S.A.

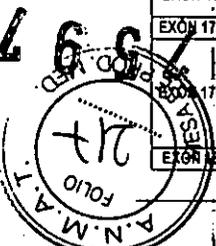


Tabla 4. Precisión general de xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) (Continúa)

Exón o Intrón	CFTR 71v2 xTAG (Panel A y B)	Mutaciones	Número de muestras clínicas independientes analizadas, por mutación		Número de líneas de células de Coriell analizadas, por mutación	Número de plásmidos analizados, por mutación	Número total de repeticiones debido a errores de diana	Número total de repeticiones debido a ausencia de diana	% de precisión antes de las repeticiones	Antes de las repeticiones permitidas		Después de las repeticiones permitidas	
			sangre entera	punto de sangre						LB de IC del 95% ¹ (antes de las repeticiones)	UB de IC del 95% ¹ (antes de las repeticiones)	LB de IC del 95% ¹ (después de las repeticiones)	UB de IC del 95% ¹ (después de las repeticiones)
EXÓN 19	B	R1158X	5	1	1	0	0	0	100,00	59,04	100,00	95,04	100,00
	B	S1198X	6	0	0	1	0	2	71,43	28,04	96,33	59,04	100,00
EXÓN 20	B	3791delC	5	0	0	0	0	0	80,00	26,36	99,50	47,82	100,00
	A	R1162X #	4	1	0	0	0	0	100,00	47,82	100,00	47,82	100,00
INTRÓN 19	A	3655delC #	4	0	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	39,76	100,00
	A	S1255(19)	4	0	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	39,76	100,00
EXÓN 21	A	3849>1016 #	8	5	0	0	0	0	100,00	75,30	100,00	75,30	100,00
	A	S1255(20)	4	0	0	0	0	0	100,00	39,76	100,00	39,76	100,00
EXÓN 10	A	3876delA	2	0	1	0	0	0	100,00	29,24	100,00	29,24	100,00
	A	3905insT	2	0	0	0	0	0	100,00	15,81	100,00	15,81	100,00
EXÓN 10	A	N1303K #	6	2	0	0	0	0	100,00	63,66	100,00	63,66	100,00
	A	1506V>var1g	5	1	0	0	0	0	100,00	54,07	100,00	54,07	100,00
Exón o Intrón	Base para el cálculo de la precisión total		Número de muestras clínicas independientes analizadas		291 (wb) + 141 (bs) = 432	Número de plásmidos analizados		9	Número de líneas de células de Coriell analizadas		Precisión total (antes de las repeticiones)		430/441 = 97,51%
Todos los exones	Precisión total por muestra		Número de muestras clínicas independientes analizadas		291 (wb) + 141 (bs) = 432	Número de plásmidos analizados		9	Número de líneas de células de Coriell analizadas		Precisión total (después de las repeticiones)		441/441 = 100%

¹ N para cálculos IC = número total de muestras independientes analizadas

² ** (wb) = sangre entera; (bs) = punto de sangre. Tenga en cuenta que se analizaron un total de 532 alelos mutantes procedentes de más de 432 muestras clínicas. Algunas de las muestras clínicas incluyen heterodúplexes compuestos o mutantes homodúplexes.

³ UB = Límite superior, LB = Límite inferior, IC = Intervalo de confianza. Método de cálculo de IC de Clopper-Pearson proporcionado por John C. Pezullo (Kissimmee, Florida, EE. UU.) y disponible en <http://statspages.org/confint.html>

⁴ Mutaciones recomendadas por ACMG

⁵ La muestra arrojó un resultado de "No Calls" (Sin dianas) en múltiples alelos enzimados debido a una incorrecta dilución de la muestra. La concentración de ADN de entrada no era óptima.

⁶ La muestra arrojó un resultado de "No Call" (Sin dianas) en múltiples alelos enzimados debido a un error de pipeteo.

La precisión total del análisis xTAG Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG) fue del 100% después de realizar las repeticiones permitidas.

xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

Precisión/Reproducibilidad

Se llevó a cabo un estudio ciego multicéntrico, multioperador y multilote para evaluar la variabilidad total del sistema xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®).

El Arm A (brazo A) del estudio evaluó la reproducibilidad del paso de preanálisis (extracción de muestras) en un solo centro utilizando 18 muestras clínicas únicas (sangre entera) representativas de genotipos silvestres y 3 genotipos mutantes (10 muestras presuntamente silvestres extraídas de personas sanas y asintomáticas y 8 muestras extraídas de portadores de fibrosis quística, heterocigóticos, representativas de los siguientes genotipos: seis df508, un N1303K y un V520F). Estas muestras clínicas (sangre entera) se extrajeron utilizando 3 métodos de extracción diferentes (Gentra PureGene Blood Core Kit A, Biomerieux EasyMAG Specific B Protocol, Qiagen QIAmp Blood Mini Kit) y 2 operadores las analizaron utilizando el mismo lote de análisis, durante 9 días no consecutivos. Cada operador llevó a cabo 3 análisis por método de extracción y cada punto del análisis se ejecutó por duplicado. Se realizó una extracción para cada análisis ejecutado por cada operador.

En el Arm A (brazo A) el número de réplicas por muestra fue: (3 métodos de extracción) x (2 operadores / método de extracción) x (3 análisis / operador) x (2 réplicas / análisis) = 36 réplicas.

Los resultados del brazo A son, de forma resumida, los siguientes:

Tabla 5. Resumen de los resultados del brazo A del estudio de reproducibilidad

Método de extracción	Número de muestras	Número total de análisis	Resultados (Resultados)
Biomerieux Easy Mag	18	18 x 12 = 216	Todos los análisis correctos (dianas correctas)
Qiagen Blood Mini	18	18 x 12 = 216	Todos los análisis correctos (dianas correctas)
Gentra Puregene	18	18 x 12 = 216	Todos los análisis correctos (dianas correctas)

El análisis xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) tiene una reproducibilidad del 100% en todos los métodos de extracción.

Para uso en diagnóstico *In Vitro* únicamente
El brazo B evaluó la reproducibilidad de los pasos analíticos (posteriores a la extracción) del análisis en 3 centros externos (Hospital de Hartford, Connecticut, EE. UU. = centro 1, Luminex Molecular Diagnostics Inc., Toronto, Canadá = centro 2, Hospital for Sick Kids, Toronto, Canadá = centro 3), utilizando por orden de preferencia y disponibilidad ADN genómicos purificados extraídos de muestras clínicas (sangre entera), ADN genómico purificado extraído de líneas de células linfoides y/o plásmidos. Cada grupo de muestras contenía muestras representativas de todas las mutaciones y variantes analizadas mediante Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2). En cada centro el número de operadores fue de 2, y cada uno ejecutó 1 análisis / día a lo largo de 3 días no consecutivos (3 análisis por operador o 6 análisis por centro). En cada análisis, cada punto del análisis se ejecutó por duplicado. Se analizaron un total de tres (3) lotes de análisis (1 lote / centro).

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - N.º 9483
DT - TECNO LAB S.A.

3

TABLA 6. Reproducibilidad de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]) (entre el centro y entre el operador)

Muestra	Genotipo		De operador a operador											
			Centro 1				Centro 2				Centro 3			
			Op1 N	Op1 % corr †	Op2 N	Op2 % corr	Op1 N	Op1 % corr	Op2 N	Op2 % corr	Op1 N	Op1 % corr	Op2 N	Op2 % corr
1	711-1G>T	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
2	1717-1G>A	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
3	G542X	R117H	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
4	A455E	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
5	3659delC	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
6	R1162X	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
7	3849+10kbc>T	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
8	W1282X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
9	1078delT	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
10	A559T	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
11	S549N	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
12	R75X	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
13	G551D	R347P	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
14	R1066C	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
15	R117C	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
16	3905insT	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
17	R560T	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
18	394delTT	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
19	L206W	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
20	R553X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
21	2184delA	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
22	1898+1G>A	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
23	Y1092X-C>A	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
24	D1152H	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
25	Q493X	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
26	2183AA>G	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
27	V520F	3120+1G>A	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
28	I148T	3199del6	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
29	G622D	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
30	R334W	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
31	1812-1G>A	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
32	2789+5G>A	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
33	612+1G>A	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
34	dF311	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
35	dI507	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
36	dF508 (+ variante F508C)	-	439*	100	442**	100	438***	100	438***	100	438***	100	439*	100,00
37	E60X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100

Para uso en diagnóstico *In Vitro* únicamente

TABLA 6. Reproducibilidad de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]) (entre el centro y entre el operador) (Continúa)

Muestra	Genotipo		De operador a operador											
			Centro 1				Centro 2				Centro 3			
			Op1 N	Op1 % corr †	Op2 N	Op2 % corr	Op1 N	Op1 % corr	Op2 N	Op2 % corr	Op1 N	Op1 % corr	Op2 N	Op2 % corr
38	G330X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
39	G85E	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
40	K710X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
41	N1303K	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
42	R1158X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
43	3849+10kbc>T	2143delT	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
44	S1196X	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
45	dele2,3	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
46	444delA	1812-1G>A	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
47	M1101K	M1101K	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
48	G178R	dF508	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	437	99,77
49	Y122X	R1158X	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
50	R347H	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
51	3876delA	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
52	S549R	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100
53	dF508	-	438	100	438	100	438	100	438	100	438	100	437	99,77
54	E60X	405+3A>C	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
55	406-1G>A	-	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
56	935delA	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
57	dF311	R352Q	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
58	G330X	S364P	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
59	dF508 (+ variante I506V)	V520F	18	100	18	100	18	100	18	100	18	100	18	100
60	G480C	Q493X	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
61	1677delTA	-	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
62	1898+5G>T	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
63	2307insA	2055del9>A	12	91,67	12	83,33	12	100	12	100	12	100	12	100
64	Q890X	2869insG	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
65	3120G>A	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
66	3791delC	-	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
67	Y1092X-C>G	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
68	R1066C	W1089X	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
69	G1255X (ex.19)	-	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
70	G1255X (ex.20)	W1282X	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100	12	100

* Centro 1 = Hartford Hospital, Connecticut, EE.UU.; Centro 2 = Luminox Molecular Diagnostica, Toronto, Canadá; Centro 3 = Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá.

† Op = operador (1 ó 2) N = número de dianas % corr = porcentaje correcto

* Número total de dianas 438 + 1 = 439, debido a que TDAS realizó una diana dF508 Mu D (variante F508C desenmascarada)

* Número total de dianas 438 + 4 = 442, debido a que TDAS realizó 4 dianas dF508 Mu D (variante F508C desenmascarada)

* Número total de dianas = 438, debido a que TDAS realizó todas las dianas dF508 HET (variante F508C enmascarada)

Para uso en diagnóstico *In Vitro* únicamente

MARISOL MASINO
 BIOQUÍMICA M.N. 9483
 DT - TECNOLAB S.A.



xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

En la tabla 6 se observa que xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) detectó las 71 mutaciones, así como alelos normales (allelestros), con una precisión de >99,57% en 3 centros, entre 6 operadores (2 por centro) y entre lotes de reactivos (un total de 3 lotes, 1 lote por centro). Las muestras n.º 48 y n.º 53 (ADN genómico de Coriell) arrojaron un resultado "No CdF" (sin dianas) tras la repetición permitida del análisis en el Centro 3 (operador 1), mientras que la muestra n.º 63 (patrimonio) arrojó 3 errores de dianas en el Centro 1 entre 2 operadores.

En este estudio se caracterizó también la reproducibilidad de la detección de un heterocigoto compuesto de f508 / f508c. De las 36 réplicas de la muestra número 36 analizada, 30 generaron una diana de f508 HET y 6 generaron una diana de f508 Mu D. Ambos resultados demuestran ser precisos cuando se tiene en cuenta la definición de diana Mu D (es decir, sólo se detecta el alelo mutante). Encontrará una recomendación sobre este caso en la sección Limitaciones del análisis.

Para uso en diagnóstico *In vitro* únicamente

30

xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2

TABLA 7. Reproducibilidad de xTAG® Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG®) (por alelo).

Panel	Genotipo	Antes de las repeticiones permitidas						Tras las repeticiones permitidas						
		N.º total de dianas (todos los centros)	N.º total de dianas omitidas	N.º total de ausencia de dianas	N.º total de dianas correctas	% concordancia con el comparador	LB de IC del 95% **	UB de IC del 95% **	N.º total de dianas omitidas	N.º total de ausencia de dianas	N.º total de dianas correctas	% concordancia con el comparador	LB de IC del 95% **	UB de IC del 95% **
A	G85E	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	394delTT	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R117H	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	Y122X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	621+1G>T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	711+1G>T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	1078delT	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R334W	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R347P	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R347H	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	A455E	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	d1507	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	df508	468	0	15	453	96,58	94,51	98,03	0	2	466	99,57	98,46	99,95
A	V520F	72	0	0	72	100,00	95,01	100,00	0	0	72	100,00	95,01	100,00
A	1717-1G>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	G542X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S549N	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S549R	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	G551D	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R553X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	A559T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R560T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	1898+1G>A	36	0	1	35	97,22	85,47	99,93	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	1898+5G>T	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	2183AA>G	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	2184delA	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	2307InsA	36	3	0	33	91,67	77,53	98,25	3	0	33	91,67	77,53	98,25
A	2789+5G>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3120+1G>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	Y1092X-C>G	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	Y1092X-C>A	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	M1101K	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	R1162X	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3659delC	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S1255X(19)	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	S1255X(20)	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3849+10kb	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00
A	3876delA	36	0	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	36	100,00	90,26	100,00

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - N.º 8483
DT - TECNOLAB S.A.

Tabla 7. Reproducibilidad de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]) (por alelo) (Continúa)

Panel	Genotipo	Antes de las repeticiones permitidas				Tras las repeticiones permitidas						
		N.º total de diápnas (todas las diápnas)	N.º total de diápnas con ausencia de diápnas	N.º total de diápnas correctas	% concordancia con el comparador	LB de IC del 95%*	UB de IC del 95%**	N.º total de diápnas omitidas	N.º total de diápnas con ausencia de diápnas	% concordancia con el comparador	LB de IC del 95%*	UB de IC del 95%**
A	3905ins1	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
A	W1282X	72	0	72	100,00	95,01	100,00	0	0	100,00	95,01	100,00
A	N1303K	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	d962.3	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	E60X	72	0	72	100,00	95,01	100,00	0	0	100,00	95,01	100,00
B	R75X	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	405-3A-C	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	405-3A-C	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	444d6A	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	R117C	72	0	72	100,00	95,01	100,00	0	0	100,00	95,01	100,00
B	G178R	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	L205W	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	935d6A	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	dF311	72	0	72	100,00	95,01	100,00	0	0	100,00	95,01	100,00
B	G330X	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	R352Q	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	S384P	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	G486C	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	Q493X	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	1677delTA	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	1812-1G>A	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	G622D	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	2055delS-A	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	2143delT	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	K710X	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	G890X	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	2689insG	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	3126G>A	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	3195delB	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	R1066C	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	W1085X	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	D1152H	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	R1156X	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	S1196X	36	0	36	97,22	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
B	3791delC	36	0	36	100,00	90,26	100,00	0	0	100,00	90,26	100,00
A+B	Total de diápnas WT*	130336	0	208	136826	99,874	99,887	0	2	139834	99,959	100,000

* El total de diápnas WT no incluye los resultados del trazo de polT

** UB = Línea superior, LB = Línea inferior, IC = Intervalo de confianza. Cálculo basado (Copper & Pearson (1934) Biometría 28, (404-413). Método de Excel de <http://neuropages.org/cehnp/cehnp.htm>

MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597



xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2

El análisis xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]) detecta los alelos mutantes, variantes y tipo silvestre de los 71 loci analizados con reproducibilidad (tras las repeticiones permitidas) en un 91,67% para el alelo 2307insA, 99,57% para el alelo dF508mut y 100% para los 69 alelos restantes. En las pruebas de reproducibilidad del alelo 2307insA se utilizó un ADN plasmídico (tabla 6 y tabla 7). En 3 de los 36 puntos de análisis se detectó que esta muestra era HET en lugar de Mu D, sin embargo, en el estudio de precisión (tabla 4), todas las muestras clínicas que representaban la mutación 2307insA (2 ADN sangre entera y 1 ADN punto de sangre) se identificaron correctamente mediante este análisis.

Efecto de muestras excesivas o limitadas

El análisis que se describe en este prospecto está optimizado para su uso con 50 ng de ADN extraído (entrada total en la reacción PCR). Los datos empíricos constatan que, cuando el análisis se ejecuta de acuerdo con los métodos que se describen arriba, las muestras con valores de entrada entre 10 ng y 1,5 µg generan diápnas de genotipado correctas.

Sustancias interferentes

Se llevó a cabo un estudio de interferencias para evaluar los efectos de los interferentes potenciales que se pueden encontrar en las muestras de sangre entera (hemoglobina a una concentración final de 1.500 µg/mL, bilirrubina a una concentración final de 200 µg/mL y una mezcla de triglicéridos a una concentración final de 30 mg/mL). En total se emplearon ocho muestras de sangre entera (4 con mutaciones de Cystic Fibrosis (fibrosis quística) de tipo silvestre y 1 N1303K Het, 1 V520F Het y 2 dF508 Het). Cada muestra de sangre se dividió en 6 partes y se incubó en ausencia o en presencia de uno de los 3 interferentes potenciales. Las muestras se extrajeron y analizaron con el kit siguiendo las instrucciones indicadas anteriormente. Se llevó a cabo la dideoxisequenciación de los exones reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística con el fin de confirmar los genotipos de las 8 muestras de sangre utilizadas en este estudio. No se observó ninguna diferencia en las diápnas cualitativas finales extraídas de las muestras no tratadas con respecto a las muestras tratadas. Por ello, este estudio revela que ninguno de los interferentes potenciales que se suelen encontrar en la sangre entera produce un efecto inhibitorio significativo en el rendimiento del kit.

Estabilidad

No utilice el kit ni ningún componente de éste después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase del kit. No intercambie componentes del kit entre distintos lotes del kit. Tenga en cuenta que los lotes de kit se indican en la etiqueta del kit.

La repetición de ciclos de congelación y descongelación (hasta 4) no pondrá en peligro la integridad de xTAG[®] Cystic Fibrosis 71 Kit v2 (Kit de fibrosis quística 71 v2 xTAG[®]).

Garantía limitada del producto

Luminex Molecular Diagnostics, Inc. garantiza que los materiales vendidos cumplen las especificaciones de Luminex Molecular Diagnostics desde el momento del envío hasta la fecha de caducidad si se almacenan según las condiciones recomendadas. LOS TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS Y CONDICIONES QUE SE EXPONEN EN EL PRESENTE DOCUMENTO SUSTITUYEN TODOS LOS TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS Y CONDICIONES EXPLÍCITAS, IMPLÍCITAS O ESTABLECIDAS POR LA LEY, INCLUIDOS, SIN LIMITARSE A ELLOS, LOS TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS O CONDICIONES DE COMERCIABILIDAD O ACTITUD PARA UN FIN DETERMINADO Y POR EL PRESENTE DOCUMENTO SE RENUNCIA EXPRESAMENTE A RESPONSABILIDAD ALGUNA POR TALES TÉRMINOS, DECLARACIONES, GARANTÍAS O CONDICIONES. LUMINEX MOLECULAR DIAGNOSTICS NO SERÁ RESPONSABLE BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA DE LAS PÉRDIDAS, COSTES O GASTOS DE NINGÚN TIPO, INCLUIDOS LOS DAÑOS ESPECIALES, INDIRECTOS O INCIDENTALS, YA SEA O NO RESULTANTES DEL CONTRATO, ACUERDO EXTRA CONTRACTUAL O CUALQUIER OTRO, SUFRIDO POR CUALQUIER PERSONA, RESULTANTE, RELACIONADO O VINCULADO CON EL USO O APLICACIÓN INDEBIDA DEL PRODUCTO, INCLUIDA, SIN PERJUICIO DE LA GENERALIDAD DE LO ANTERIOR, CUALQUIER PÉRDIDA, DAÑO, COSTE O GASTO DE NINGÚN TIPO RESULTANTE, RELACIONADO O VINCULADO A CUALQUIER PRUEBA O PRUEBAS REALIZADAS CON EL PRODUCTO, además Luminex Molecular Diagnostics puede, a su propio juicio y en cualquier caso no más tarde que un año después de la compra original del producto de Luminex Molecular Diagnostics, acordar con el comprador original del producto la entrega de un producto de sustitución si según Luminex Molecular Diagnostics el producto tiene defectos de material o mano de obra. Para ello, Luminex Molecular Diagnostics debe recibir un aviso a través de correo certificado de cualquier tipo de reclamación del defecto del producto en el plazo de 30 días a partir de la aparición de dicho defecto. Luminex Molecular Diagnostics ha basado el precio de su producto en esta garantía y responsabilidad limitadas y el precio sería más alto

si fuera necesaria una cobertura de responsabilidad más amplia. Esta garantía y limitación de responsabilidad no se pueden modificar ni enmendar, excepto mediante una nota escrita emitida por Luminex Molecular Diagnostics.

Fin del acuerdo de licencia del usuario de xTAG® Data Analysis Software CFTR (TDAS CFTR) (software de análisis de datos CFTR xTAG® [TDAS CFTR])

Aviso a los receptores sobre licencias

Al abrir el paquete que contiene el Software o al utilizar el Software de cualquier manera, consiente y acepta los términos y condiciones del acuerdo de licencia de usuario final siguiente. Acepta que los siguientes términos y condiciones constituyen un contrato legalmente válido y vinculante que está obligado a cumplir. Si no está de acuerdo con todos los términos y las condiciones que se exponen a continuación, debe devolver el Software de inmediato antes de utilizarlo para que se le devuelva el dinero.

No se otorgan al comprador de este Software derechos o licencias para usar el kit independientemente de los derechos o licencias concedidos al comprador de los kits.

Condiciones de uso y restricciones legales.

EL xTAG® DATA ANALYSIS SOFTWARE (SOFTWARE DE ANÁLISIS DE DATOS xTAG) QUE INCLUYE TODOS LOS ALGORITMOS ("TDAS") SE PROPORCIONA BAJO LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES. EL USO, LA INSTALACIÓN O EL ACCESO A TDAS CONSTITUYE LA ACEPTACIÓN DE ESTOS TÉRMINOS Y CONDICIONES (COLECTIVAMENTE, ESTOS "TÉRMINOS"). SI NO ACEPTA ESTOS TÉRMINOS, NO ESTÁ AUTORIZADO A UTILIZAR, INSTALAR Y/O ACCEDER AL SOFTWARE TDAS Y PUEDE DEVOLVER EL TDAS PARA RECIBIR UN REEMBOLSO ÍNTEGRO. EXCEPTO LOS CASOS QUE SE DETERMINAN ANTERIORMENTE EN EL PRESENTE DOCUMENTO, SE SEGUIRÁN APLICANDO TODOS LOS TÉRMINOS Y CONDICIONES DE LOS TÉRMINOS Y CONDICIONES DE VENTA DE LMD.

Uso de TDAS.

Luminex Molecular Diagnostics, Inc. ("LMD") concede una licencia limitada, personal, no transferible, no negociable (sin derecho a sublicenciar) y no exclusiva para utilizar la versión de código de objeto del TDAS en ordenadores dentro de la empresa, para el uso sólo en combinación con la aplicación de un kit LMD xTAG® (el "kit") a efectos de detección de objetivos.

Restricciones de uso.

Excepto lo permitido por el presente documento, el usuario no (i) permitirá que ninguna tercera persona utilice TDAS, (ii) no venderá, alquilará, concederá licenciará, explotará comercialmente o de ninguna otra forma utilizará TDAS para el beneficio de terceros o en operaciones de una oficina de servicios con cualquier fin distinto al expresamente autorizado por estos Términos, (iii) no permitirá ni dará acceso a la información ni la hará disponible mediante el uso de TDAS, incluida la publicación, redistribución o retransmisión, sin limitarse a ello, de cualquier nucleótido detectado o no, para otro uso que no sea el suyo (o realizado en su nombre) para la detección de objetivos internos ni (iv) permitirá o causará que ningún dato extraído o derivado de los resultados calculados se publique, redistribuya, retransmita o use con otro fin distinto al de la notificación de resultados de la detección de objetivos internos.

No podrá ni deberá permitir que terceros modifiquen TDAS de alguna manera o que reproduzcan o muestren públicamente, que realicen o distribuyan, copien, transmitan, publiquen, licencien, creen a partir de él trabajos derivativos de descifrado, asignación o que transfieran de alguna otra manera, vendan o utilicen TDAS para cualquier fin público o comercial.

Independientemente de las cláusulas anteriores, puede (i) proporcionar el soporte en el que se le ha entregado TDAS, a cualquier empresa de afiliación directa para que la utilice junto con el kit y (ii) reproducir o mostrar públicamente, representar o publicar TDAS y los resultados de TDAS solo en publicaciones científicas y presentaciones en conferencias científicas a condición de que haga mención de TDAS y que este es propiedad de LMD.

Reserva de derechos.

LMD se reserva todos los derechos no concedidos expresamente en el presente documento. LMD y sus licenciadores son propietarios exclusivos de todos los títulos, derechos de propiedad y derechos de propiedad intelectual, incluidas, pero sin limitarse a ellas, las patentes, derechos de autor, marcas comerciales y secretos comerciales, de TDAS o relacionados con él.

Información de propiedad exclusiva.

TDAS contiene información de propiedad exclusiva y confidencial sobre LMD y sus licenciadores. No debe modificar, vender ni distribuir trabajos basados en TDAS. Debe mantener la confidencialidad de TDAS y solo proporcionar información relacionada con TDAS a aquellos directores, empleados o agentes que necesiten saber dicha información confidencial, que estén informados de la naturaleza confidencial de la información y que acepten estar vinculados por los términos de confidencialidad incluidos en estos Términos.

Renuncia de responsabilidad.

EL TDAS SE PROPORCIONA "TAL CUAL" SIN GARANTÍA DE NINGÚN TIPO. EN LA MEDIDA EN QUE LA LEY APLICABLE LO PERMITA, LMD NIEGA TODAS LAS CONDICIONES, TÉRMINOS, DECLARACIONES Y GARANTÍAS, YA SEAN IMPLÍCITAS O EXPLÍCITAS, ESCRITAS U ORALES, ESTABLECIDAS POR LA LEY O DE ALGUNA OTRA FORMA, INCLUIDAS, SIN LIMITARSE A ELLAS, LAS GARANTÍAS DE COMERCIABILIDAD, CALIDAD, APTITUD PARA UN FIN O TÍTULO DETERMINADO, O NO CONTRAVENCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL.

Limitación de responsabilidad.

TDAS SE PROPORCIONA SIN NINGUNA GARANTÍA, CONDICIÓN, TÉRMINO, DECLARACIÓN NI OBLIGACIÓN POR PARTE DE LMD. EN NINGÚN CASO SE RESPONSABILIZARÁ A LMD, SUS PROVEEDORES, LICENCIADORES NI SOCIOS DE DAÑOS DE NINGÚN TIPO (INCLUIDOS, SIN LIMITARSE A ELLOS, LOS DAÑOS RESULTANTES DE LUCRO CESANTE, PÉRDIDA DE DATOS O INTERRUPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES COMERCIALES, DAÑOS ESPECIALES, ACCIDENTALES, INDIRECTOS, PUNITIVOS O CONSECUENTES, PÉRDIDA DE USO, DATOS O GANANCIAS, INTERRUPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES COMERCIALES, PÉRDIDA DE INFORMACIÓN COMERCIAL O CUALQUIER OTRO PERJUICIO ECONÓMICO) QUE SE DERIVEN DEL USO, INCAPACIDAD DE USO O RESULTADOS DE USO DE TDAS BASADOS O NO EN LA GARANTÍA, CONTRATO, ACUERDO EXTRA CONTRACTUAL, (INCLUSO SI LOS DAÑOS SE DEBEN A LA VIOLACIÓN DEL CONTRATO, INCLUIDO EL INCUMPLIMIENTO ESENCIAL) O A CAUSA DE LA NEGLIGENCIA, NEGLIGENCIA GRAVE, DECLARACIÓN FALSA NEGLIGENTE U OTRO FALLO POR PARTE DE LMD, O CUALQUIER OTRA TEORÍA LEGAL INDEPENDIEMENTE DE QUE LMD HAYA SIDO AVISADO DE LA POSIBILIDAD DE TALES DAÑOS. SI A CAUSA DEL USO DE TDAS, EL EQUIPO O LOS DATOS NECESITAN SERVICIO DE MANTENIMIENTO, REPARACIÓN O CORRECCIÓN, EL USUARIO ASUMIRÁ TODOS LOS COSTES RELACIONADOS.

ACEPTA QUE LAS CLÁUSULAS DE "CUERPO CIERTO" Y DE LIMITACIÓN DE RESPONSABILIDAD INCLUIDAS EN ESTE ACUERDO CONSTITUYEN TÉRMINOS MATERIALES, FRUTO DE NEGOCIACIONES CONTRACTUALES ENTRE LAS PARTES Y QUE NO SE PROPORCIONARÁ NINGUNA LICENCIA EN AUSENCIA DE ESAS CLÁUSULAS.

Indemnización.

Acepta indemnizar y eximir de responsabilidad a LMD, sus empleados, directores, proveedores de servicio de terceros, licenciadores y entidades afiliadas contra cualquier pérdida, daño, reclamación, coste, gasto u otra responsabilidad (incluidos, sin limitarse a ellos, los honorarios legales y sumas pagadas incurridas en el acuerdo) sufrida o incurrida por LMD como resultado de cualquier reclamación o causa de acción de terceros resultante, basada en o relacionada con: (i) su uso de TDAS, (ii) su uso o dependencia de cualquier evaluación, resultado analítico u otros datos derivados de TDAS, (iii) cualquier violación de estos Términos por su parte o la de sus representantes.

Leyes de control de acceso y exportación.

No podrá utilizar, exportar ni volver a exportar TDAS, ni una copia ni adaptación de ninguna forma que esté en conflicto con alguna ley o norma local, provincial, estatal, nacional, internacional o extranjera que se le aplique. Solo puede acceder y/o utilizar TDAS de conformidad con las leyes locales aplicables.

Leyes aplicables.

Estos Términos se regirán y construirán de acuerdo con las leyes de la provincia de Ontario y con las leyes federales de Canadá aplicables en ese territorio, sin dar efecto a ningún principio de conflicto de leyes. Por la presente, acepta expresamente someterse a la jurisdicción y competencia exclusiva de los tribunales de Toronto, Ontario, Canadá, en el caso de cualquier proceso legal resultante de su uso de TDAS o de estos Términos.

34
MARISOL MASINO
BIOQUÍMICA - M.N. 9483
DT - TECHOLAB S.A.

Divisibilidad.

En caso de que alguna de las cláusulas de estos Términos no fuese válida o aplicable bajo la ley aplicable, esta se omitirá, mientras que las demás cláusulas conservarán plena vigencia y efecto.

Acuerdo completo.

A menos que acuerde lo contrario con LMD, estos Términos constituyen el acuerdo completo entre usted y LMD en lo que se refiere al uso de TDAS. No existen declaraciones, garantías, condiciones ni otros acuerdos explícitos o implícitos, establecidos por la ley o de alguna otra manera, entre las partes en relación con el uso de TDAS, distintos a estos Términos.

Asignación.

No podrá asignar ni transferir derechos ni obligaciones bajo estos Términos sin el consentimiento previo por escrito de LMD. LMD podrá, sin previo aviso, asignar o transferir sus derechos y/u obligaciones bajo estos Términos sin su consentimiento previo por escrito.

Rescisión.

La autorización de acceso y uso de TDAS se rescindirá automáticamente si infringe alguna de las cláusulas incluidas en el contrato. LMD se reserva el derecho, a su propio juicio, de rescindir su acceso y uso de TDAS o de alguna de las partes del mismo en cualquier momento y sin previo aviso. Una vez rescindido su derecho de acceso y uso de TDAS, debe dejar de usar TDAS inmediatamente y eliminar todas las instalaciones de TDAS de los ordenadores de su empresa y cualquier otra empresa afiliada.

Idioma.

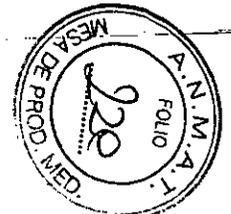
Las partes confirman su deseo de expresar que este acuerdo, así como todos los demás documentos relacionados con él, incluidos los anuncios, se redactará en el idioma inglés solamente y se declaran satisfechos con el mismo.

Para uso en diagnóstico *in vitro* únicamente

36

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

7597





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N. M. A.T

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE VENTA DE
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-3742/15-3

Se autoriza a la firma TECNOLAB S.A. a importar y comercializar los Productos para diagnóstico de uso in vitro denominados 1) xTAG® CYSTIC FIBROSIS (CFTR) 39 KIT v2 Y 2) xTAG® CYSTIC FIBROSIS 71 KIT v2/ DISEÑADOS PARA DETECTAR E IDENTIFICAR DE MANERA SIMULTÁNEA UN PANEL DE MUTACIONES Y VARIANTES EN EL GEN REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA (CFTR) DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN MUESTRAS DE SANGRE HUMANA Y MANCHAS DE SANGRE, UTILIZANDO EL INSTRUMENTO LUMINEX® 200 Y EL SOFTWARE xTAG® DATA ANALYSIS SOFTWARE CFTR . En envases por: 1) 96 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: A) CAJA 1: xTAG® CFTR PCR Primer Mix v2 (1 vial x 240 µl), xTAG® CFTR ASPE Primer Mix A v2 (1 vial x 192 µl), Platinum Tfi Exo (-) DNA Polymerase (2 ampollas x 115 µl), 5x Platinum Tfi REaction Buffer (4 viales x 1.3 ml), Tfi 50 mM MgCl₂ (2 viales x 1 ml), xTAG® Exonuclease I (2 ampollas x 48 µl), xTAG® Shrimp Alkaline Phosphatase (2 ampollas x 120 µl), xTAG® CFTR Bead Mix A v2 (1 vial x 2.16 ml) y xTAG® Reporter Buffer (1 vial x 12 ml); B) CAJA 2: xTAG® Streptavidin R-Phycoerythrin Conjugate (1 vial x 120 µl); 2) ENVASES POR 96 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: A) CAJA 1: xTAG® CFTR PCR Primer Mix v2 (1 vial x 240 µl), xTAG® CFTR ASPE Primer Mix A v2 (1 vial x 192 µl), xTAG® CFTR ASPE Primer Mix B v2 (1 vial x 192 µl), Platinum Tfi Exo (-) DNA Polymerase (3 ampollas x 115 µl), 5x Platinum Tfi REaction Buffer (4 viales x 1.3 ml), Tfi 50 mM MgCl₂ (3 viales x 1 ml), xTAG® Exonuclease I (2 ampollas x 48 µl), xTAG® Shrimp Alkaline Phosphatase (2 ampollas x 120 µl),

xTAG® CFTR Bead Mix A v2 (1 vial x 2.16 ml), xTAG® CFTR Bead Mix B v2 (1 vial x 2.16 ml) y xTAG® Reporter Buffer (2 vial x 12 ml); B) CAJA 2: xTAG® Streptavidin R-Phycoerythrin Conjugate (2 vial x 120 µl) Vida útil: 1) y 2) DIECIOCHO (18) meses desde la fecha de elaboración conservado: Caja 1: entre -15 y -25 °C y Caja 2: entre 2 y 6 °C. Se le asigna la categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y Resolución Ministerial Nº 145/98. Lugar de elaboración: LUMINEX MOLECULAR DIAGNOSTICS, Inc. 439 University Avenue, Toronto, Ontario, M5G 1Y8. (CANADA). En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA. Certificado nº **008456**.....

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Buenos Aires,

14 JUL. 2016


Dr. ROBERTO LUDE
Firma y sello
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.