



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

DISPOSICIÓN N° 7813

BUENOS AIRES 17 JUL. 2017

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-4408/16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ETC INTERNACIONAL S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado **DELFINA®/AutoDELFINA® PIGF 1-2-3** / Ensayo fluoroinmunométrico para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) en suero materno con el sistema automático de Inmunoensayo 1235 AutoDELFINA® o el sistema modular DELFINA®.

Que a fs. 156 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne 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 establecen la Ley 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición A N M A T N° 2674/99.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



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

DISPOSICIÓN N° 7813

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso “in Vitro” denominado **DELFLA®/AutoDELFLA® PIGF 1-2-3** / Ensayo fluoroinmunométrico para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) en suero materno con el sistema automático de Inmunoensayo 1235 AutoDELFLA® o el sistema modular DELFLA® que será elaborado por WALLAC OY, Mustionkatu 6, FI-20750 Turku (FINLANDIA) e importado por ETC INTERNACIONAL S.A. a expenderse en envases por 96 determinaciones, conteniendo: PIGF Calibrators (6 viales x 1.1 mL), Anti-PIGF-Eu (1 vial x 1.0 mL), Anti-PIGF-Biotin Antibody (1 vial x 1.5 mL), PIGF Assay Buffer (1 frasco x 35 mL) y Streptavidin Microtitration Strips (8 x 12 pocillos); cuya composición se detalla a fojas 18 con un período de vida útil de 11 (ONCE) meses desde la fecha de elaboración , conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 15 a 62 y 87 a 92 , desglosándose las fojas 47 a 62, 87 y 88 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.



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

DISPOSICIÓN N° **7813**

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

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas 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 nº: 1-47-3110-4408/16-9.

DISPOSICIÓN N°:

av.

7813

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



Rotulos del DELFIA® / Auto DELFIA® PIGF

B055-301

1. Rotulo del Kit

7813

Rotulo externo del kit :
107.9 x 185 mm

DELFIA® / AutoDELFIA® PIGF 1-2-3 B055-301

1

Time-resolved fluorimmunoassay for the quantitative determination of PIGF (Placental Growth Factor) / Fluorimmunodosage en temps résolu pour la détermination quantitative du PIGF (facteur de croissance placentaire) / Zeitverzögerter Fluorimmunoassay für die quantitative Bestimmung von PIGF (placentalem Wachstumsfaktor) / Fluorimmunoensayo a tiempo resuelto para la determinación cuantitativa del PIGF (factor de crecimiento placentario) / Dosaggio fluorimmunologico a tempo risolto per la quantizzazione del PIGF (fattore di crescita placentare) / Fluorimmunoensaio tempo-resolvido para a determinação quantitativa de PIGF (fator de crescimento placentário) / Kvantitativ immunbestämning baserad på tidsupplöst fluorometri för PIGF (placentär tillväxtfaktor) / Tidsforskret fluorimmunoassay til kvantitativ bestemmelse af PIGF (placentalt vækstfaktor)

PIGF Calibrators: concentrations on QC certificate: 1.1 mL each, 6 vials / Calibreur PIGF: concentrations sur le certificat QC: 1,1 mL chacun, 6 flacons / PIGF-Kalibratoren: Konzentrationen auf dem QC-Zertifikat, jeweils 1,1 mL, 6 Fläschchen / Calibradores de PIGF: concentraciones en el certificado de CC: 1,1 mL cada uno, 6 viales / Calibratori PIGF: concentrazioni sul certificato QC: 1,1 mL ciascuno, 6 flaconi / Calibradores de PIGF: concentrações no certificado de QC: 1,1 mL cada, 6 frascos / PIGF-kalibratorer: koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, 1,1 mL av varje, 6 flaskor / PIGF-kalibratorer: koncentrationer på kvalitetskontrolltesten, 1,1 mL i hver, 6 glas

Anti-PIGF-Eu, 1 vial / Anti-PIGF-Eu, 1 flacon / Anti-PIGF-Eu, 1 Fläschchen / Anti-PIGF-Eu, 1 vial / Anti-PIGF-Eu, 1 flacone / Anti-PIGF-Eu, 1 frasco / Anti-PIGF-Eu, 1 faska / Anti-PIGF-Eu, 1 glas ~10 µg/mL, 1.0 mL

Anti-PIGF-Biotin Antibody, 1 vial / Anticorps anti-PIGF-Biotine, 1 flacon / Anti-PIGF-Biotin-Antikörper, 1 Fläschchen / Anticuerpo anti-PIGF-Biotina, 1 vial / Anticorpo anti-PIGF biotinilato, 1 flacone / Anticorpo anti-PIGF biotina, 1 frasco / Anti-PIGF-Biotin antikropp, 1 faska / Anti-PIGF-Biotin-antistof, 1 glas ~13 µg/mL, 1.5 mL

PIGF Assay Buffer, 1 bottle / Tampon PIGF, 1 bouteille / PIGF-Testpuffer, 1 Flasche / Tampón del ensayo PIGF, 1 frasco / Tampone PIGF, 1 bottiglia / Tampão do ensaio de PIGF, 1 frasco / PIGF-analysbuffert, 1 faska / PIGF-assay-buffer, 1 faska 35 mL

Streptavidin Microtitation Strips, 8 x 12 wells, 1 plate / Bandes de puits de microtitration streptavidine, 8 x 12 puits, 1 plaque / Streptavidin Mikrotiterstreifen, 8 x 12 Wells, 1 Platte / Tiras para microtitulación con estreptavidina, 8 x 12 pocillos, 1 placa / Strisce microtitre streptavidina, 8 x 12 pozzetti, 1 piastra / Tiras de microtitulação com streptavidina, 8 x 12 poços, 1 placa / Streptavidin mikrotiterstrips, 8 x 12 brunnar, 1 platta / Streptavidin Mikrotiter-strips, 8 x 12 brände, 1 plade

CE 0537 IVD

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

2. Rotulo específico de cada lote de reactivos incluidos en el envase del kit

La información específica del lote se imprime durante el proceso de empaque

- Numero de lote
- Fecha de vencimiento
- Numero de empaque
- Version del inserto del kit

La fecha de caducidad predefine el mes que es el último punto válido para que el cliente utilice el producto

80 x 35 mm

DELFIA®/AutoDELFIA® PIGF 1-2-3 2 1.4.4

REF Catalog number: **B055-301** LOT **638413**

2015-11

PN Packing number: **1063841301**

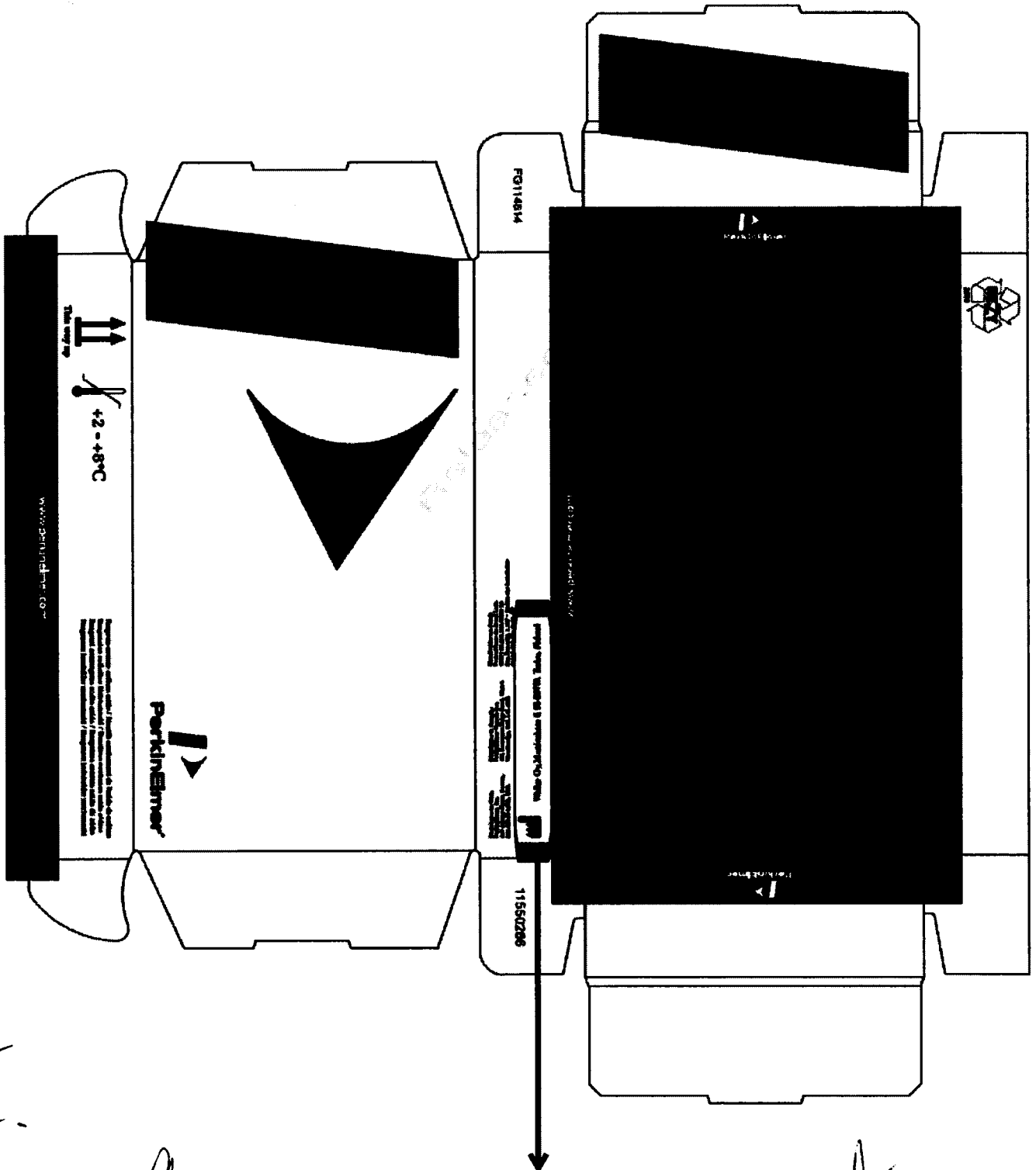
Kit insert version: 1 6 438147 345809 Made in Finland

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
 LILIANA DE RAVEGLIA
 FUNDADAORA

3. Empaque del Kit

dimensions interna (W x L x H) 248 x 140 x 46 mm



ES
E



Wallac Oy, Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland

[Handwritten signature]
 ETC INTERNACIONAL S.A.
 MILIANA E. DE RAVEGLIA
 REPRESENTANTE

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






7813

4. Rotulos de los componentes

18 x 50 mm

DELFI[®] / AutoDELFI[®]
PIGF Calibrator Ki


IVD 1.1 mL χ +2 - +8°C  Welltec Oy
 Turku, Finland 2



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

18 x 50 mm

DELFI[®] / AutoDELFI[®]
Anti-PIGF-Eu (~10 µg/mL)


Stock solution



IVD 1.0 mL χ +2 - +8°C  Welltec Oy
 Turku, Finland 2

18 x 50 mm

DELFI[®] / AutoDELFI[®]
Anti-PIGF-Biotin Antibody (~13 µg/mL)


IVD 1.5 mL χ +8°C 2°C  Welltec Oy
 Turku, Finland 4



 1111-11  222222

40 x 85 mm

DELFI[®] / AutoDELFI[®]
PIGF Assay Buffer

35 mL

IVD χ +2 - +8°C  Welltec Oy
 Turku, Finland 2

Handwritten marks: a checkmark and a circled 'B'.

Handwritten signature

ETC INTERNACIONAL S.A.
 JULIANA E. DE RAVELLOIA
 APODERADO


Handwritten signature


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


60 x 85 mm

DELFLIA® / AutoDELFLIA®
Streptavidin Microtitration Strips

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

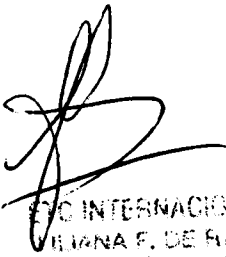
IVD 

2°C / 37°C  **Wallac Oy**
Turku, Finland 7

 **1234-56** **LOT** **123456**

E

CS

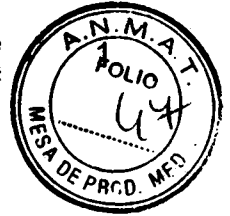

ETC INTERNACIONAL S.A.
ELIANA F. DE FAVEGLIA
APODERADA


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

13908271-1 (es)

B055-301

7813



17 JUL. 2017

DELFIA[®] / AutoDELFIA[®] PIGF 1-2-3

Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto

Instrucciones de uso. Reactivos para 96 ensayos

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

CG

PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO

CE₀₅₃₇

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


PerkinElmer

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANSALE B. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 378

SÍMBOLOS



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



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



Packing no. / Numéro d'emballage / Packnummer / Número de envase /
Numero confezioni



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



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



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



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



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



Manufacturer / Fabricant / Hersteller / Fabricante / Fabbricante



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



Recyclable / Recyclable / Recyclebar / Reciclable / Riciclabile

CS

E.

ETC INTERNACIONAL S.A.
OLIANA F. DE RAVEGLIO
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANISAL B. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIQUINICO
M.P. Nº 376



DELFIA® / AutoDELFIA® PIGF 1-2-3

FINALIDAD DEL KIT

Este kit sirve para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) en el suero materno utilizando el sistema automático de inmunoensayo 1235 AutoDELFIA® o el sistema modular DELFIA®.

Cabe destacar que en el presente documento se describen dos procedimientos de ensayo diferentes: el "Procedimiento de ensayo para el sistema automático de inmunoensayo AutoDELFIA" y el "Procedimiento de ensayo para el sistema DELFIA". Asegúrese de seguir el procedimiento correspondiente al sistema utilizado en su laboratorio.

Cuando se sigue el procedimiento de ensayo del sistema DELFIA, asegurarse de que sólo se usa el equipo descrito en el apartado "MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT". No se ha validado ningún otro equipo para este sistema.

Tenga en cuenta que DELFIA es más sensible al ruido de fondo debido al bajo nivel de la señal. Prestar atención especial al mantenimiento del instrumento.

El kit está previsto como una ayuda en el cribado de la preeclampsia en todos los trimestres del embarazo y para cribado del riesgo del síndrome de Down en el primer trimestre de embarazo.

Preeclampsia

- Los marcadores bioquímicos (PIGF) para el cribado del riesgo de preeclampsia en el primer trimestre de embarazo se utilizan junto con software de cálculo de riesgos (p. ej., Pre-eclampsia Predictor™ u otro software de cálculo de riesgos disponible) en combinación con otra información clínica relevante.
- Los marcadores bioquímicos (PIGF) para el cribado del riesgo de preeclampsia en el segundo y tercer trimestre de embarazo se pueden utilizar junto con otra información clínica relevante.

Síndrome de Down

- Los marcadores bioquímicos (PIGF) para el cribado del riesgo del síndrome de Down en el primer trimestre del embarazo se utilizan junto con software para el cálculo de riesgos, por ejemplo LifeCycle™ for Prenatal Screening. El PIGF se puede utilizar junto con otros marcadores bioquímicos y biofísicos para el cribado del riesgo del síndrome de Down en el primer trimestre de embarazo, p. ej.:

DELFIA y AutoDELFIA son marcas registradas y Pre-eclampsia Predictor y LifeCycle son marcas comerciales de PerkinElmer, Inc.

Tenga en cuenta que el cálculo de riesgo de preeclampsia puede ser calculado usando el programa Pre-eclampsia Predictor (véase el Manual de Usuario de Pre-eclampsia Predictor para las semanas de gestación pertinentes).

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
AINSA S. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
0900 M. 000
M.P. Nº 378

PIGF + PAPP-A + hCG β libre

PIGF + PAPP-A + hCG β libre + TN (translucencia nugal)

Para uso indicado de evaluación del riesgo de trisomía 21, marca CE de acuerdo con la directiva 98/97/CE, artículo 9.3, anexo 2, lista B.

Para otros usos indicados según la directiva 98/79/CE, artículo 9.1.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

El factor de crecimiento placentario (PIGF) se aisló por primera vez en la placenta humana en 1991 [1]. El PIGF es un factor angiogénico que pertenece a la familia proteica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Para ejercer su actividad, el PIGF se une al receptor 1 del VEGF (VEGFR1), también denominado "tirosina quinasa 1 similar a fms" (Flt1). En la circulación, el PIGF se une principalmente a la forma soluble de la Flt1 (sFlt1) [2]. Aunque el PIGF está presente principalmente en los trofoblastos placentarios [3], también se encuentra en el corazón, los pulmones, la glándula del tiroides y el tejido adiposo. El PIGF desempeña un papel fundamental durante el embarazo, así como en procesos patológicos como la isquemia, la cicatrización de heridas y la progresión tumoral.

La preeclampsia (PE) es un trastorno potencialmente grave que se manifiesta durante la segunda mitad de la gestación. La PE complica aproximadamente un 2–8% de todos los embarazos y contribuye al aumento de la morbimortalidad materna, fetal y neonatal [4]. La PE se caracteriza por hipertensión y proteinuria gestacionales, por lo que estos dos signos constituyen la base para el diagnóstico de la enfermedad. Desde la perspectiva clínica, la PE puede presentarse de diversas formas, que varían entre una manifestación leve o tardía y una manifestación grave o precoz que requiere que el parto se produzca antes de cumplir 34 semanas de gestación. A pesar de que la etiología de esta enfermedad no se ha determinado con claridad, sí se sabe que un elemento que contribuye al desarrollo de este trastorno es la disfunción endotelial causada por un desequilibrio entre los factores angiogénicos (por ejemplo, el PIGF) y los factores antiangiogénicos (por ejemplo, la sFlt1) que libera la placenta. En un embarazo normal y sin complicaciones, los niveles de PIGF libre o sin unir aumentan durante el primer y segundo trimestres de gestación y, después, descienden [5]. Parece que los niveles de PIGF en suero son inferiores en mujeres que después desarrollan PE [6],[7]. Asimismo, se ha observado que en los casos graves de PE los niveles de PIGF son inferiores a los de los casos leves [7].

Es posible mejorar la eficacia predictiva ajustando el nivel de PIGF medido a la historia clínica y las características maternas [8],[9]. Se ha demostrado que cuando se compara con el cribado por la historia clínica y las características maternas únicamente, es posible conseguir un mejor rendimiento en la detección de preeclampsia combinando la historia clínica y las características maternas con la presión arterial media (PAM), así como los resultados de marcadores séricos y ecográficos (índice de pulsatilidad de las arterias uterinas). El mismo método de cribado, combinando historia clínica y características maternas con marcadores biofísicos y bioquímicos, se puede utilizar durante todo el embarazo. [10],[11]

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNAPPE
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO
M.P. Nº 376

13908271-1 (es)

Se ha descubierto que el PIGF también es un marcador del síndrome de Down. Por término medio en embarazos afectados por el síndrome de Down los niveles séricos de PIGF descienden. La magnitud del descenso es mayor en el primer trimestre que en el segundo, cuando los niveles se aproximan a los valores de embarazos no afectados. Por tanto, el PIGF puede utilizarse como marcador adicional del síndrome de Down en programas de cribado en el primer trimestre diseñados para la detección en embarazos de alto riesgo en esta enfermedad. La mejora de los programas de cribado combinados es sólo modesta, aunque la incorporación del PIGF a los modelos exclusivamente bioquímicos tiene potencial para mejorar la tasa de detección de forma significativa o, por el contrario, para reducir la tasa de falsos positivos. [12],[13],[14],[15],[16]

PRINCIPIOS DEL ENSAYO

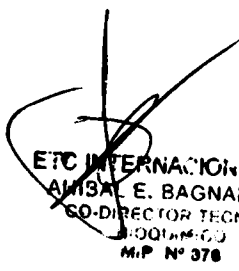
El kit DELFIA/AutoDELFIA PIGF es un ensayo en fase sólida, fluoroinmuno métrico de dos sitios, basado en la técnica directa del sándwich, en la que dos anticuerpos se dirigen contra dos determinantes antigénicos distintos de la molécula de PIGF.

El DELFIA/AutoDELFIA PIGF es un ensayo con dos incubaciones. En la primera incubación, se hacen reaccionar los anticuerpos marcados con biotina con las tiras para microtitulación recubiertas con estreptavidina. A continuación, se lavan las tiras. En la segunda incubación, se hacen reaccionar los calibradores, los controles y las muestras de suero con los anticuerpos trazadores marcados con quelatos de europio. Después de una nueva fase de lavado, se añade la solución intensificadora.

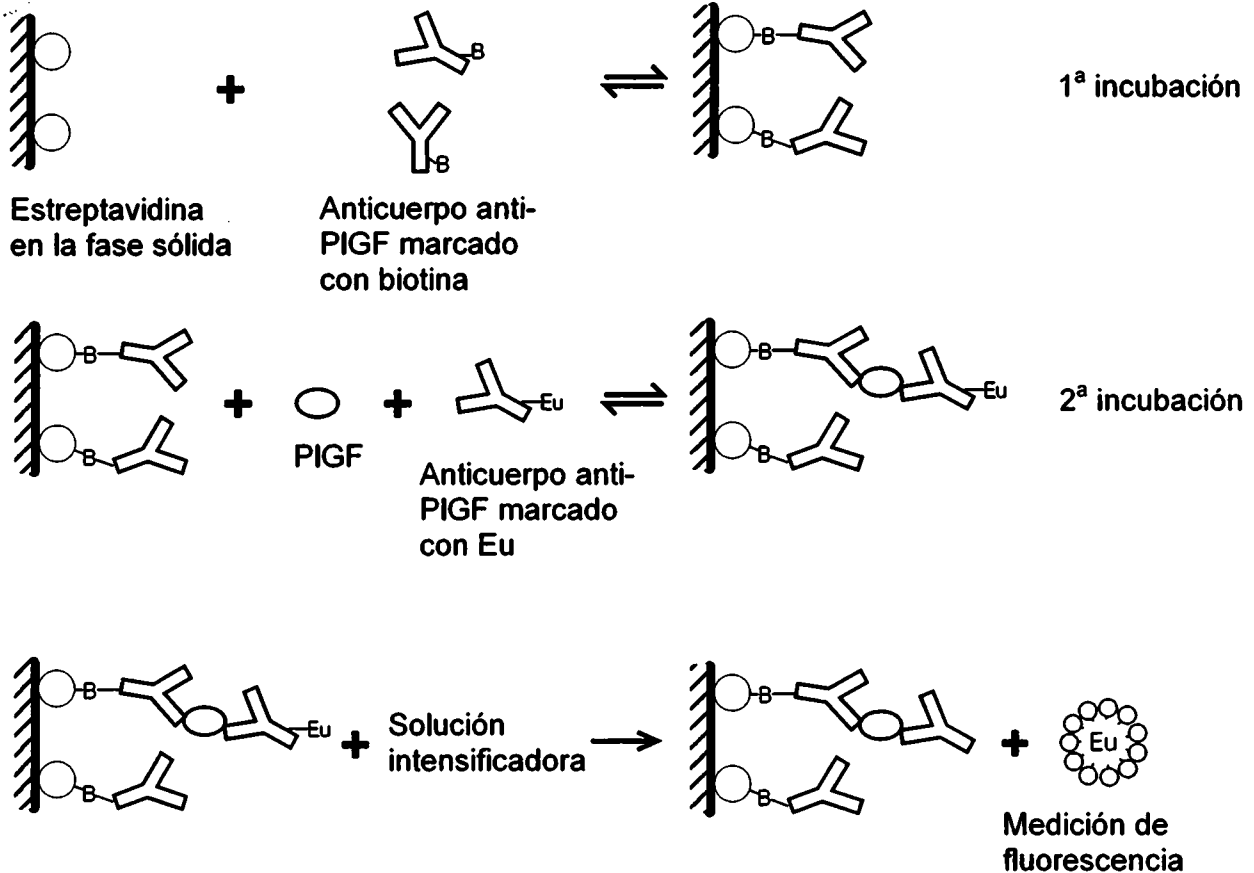
La solución intensificadora disocia los iones de europio los anticuerpos marcados en una solución donde éstos forman con los componentes de dicha solución quelatos altamente fluorescentes. A continuación, se mide la fluorescencia en cada pocillo. La fluorescencia del europio producida en cada muestra es proporcional a la concentración en la muestra de PIGF [17],[18],[19].

C.


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


ETC INTERNACIONAL S.A.
AMBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. N° 378

CB



CONTENIDO DEL KIT

Cada kit DELFIA/AutoDELFLA PIGF 1-2-3 ¹ contiene reactivos para 96 ensayos.

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

Una vez abiertos, los componentes del kit son estables durante un máximo de 2 semanas si se utilizan tal como se describe en la sección "Procedimiento de ensayo para el sistema automático de inmunoensayo AutoDELFLA" o "Procedimiento de ensayo para el sistema DELFLA".

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL S. BAGNARELLI
SQ-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. N° 378

¹ Este producto contiene un anticuerpo HuCAL y se vende bajo licencia de MorphoSys AG. HuCAL es una marca registrada de MorphoSys AG.

13908271-1 (es)

7813



Reactivos

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
PIGF Calibrators (Calibradores de PIGF) (valores aprox.)	6 viales, 1.1 mL	+2--8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
A 0 pg/mL B 18 pg/mL C 40 pg/mL D 160 pg/mL E 800 pg/mL F 4000 pg/mL	Las concentraciones exactas de PIGF se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.	

Los calibradores listos para usar están preparados con una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), que contiene albúmina sérica bovina, y < 0.1 % de azida sódica como conservante. Los calibradores han sido calibrados mediante el método RP-HPLC.

PIGF Tracer: (Trazador PIGF): Trazador anti-PIGF-Eu (10 µg/mL) (anticuerpo monoclonal de ratón)	1 vial, 1.0 mL	+2--8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
---	----------------	--

El trazador listo para usar es una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8) que contiene albúmina sérica bovina, Tween® 20, biotina y < 0.1% de azida sódica como conservante.

PIGF Assay Buffer (Tampón del ensayo PIGF)	1 frasco, 35 mL	+2--8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco.
---	-----------------	--

Solución salina lista para usar, tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), que contiene albúmina sérica bovina, globulina bovina, ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA), caseína, IgG de ratón, Tween® 20, bloqueantes, un colorante rojo inerte, y < 0.1 % de azida sódica como conservante.

CS

Anti-PIGF-biotin antibody (Anticuerpo anti-PIGF-biotina) (~13 µg/mL) (fragmento de anticuerpo humano recombinante)	1 vial, 1.5 mL	+2--8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
--	----------------	--

La solución de anticuerpo lista para usar es una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8) que contiene albúmina sérica bovina y < 0.1 % de azida sódica como conservante.

E

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIAN E. DE RAVEGLIA
Tweent es una marca registrada de Croda Americas LLC.

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIS E. BAGNARELLI
20-DIRECTOR TECNICO
DOMINICO
P. N° 378

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
Streptavidin Microtitration Strips (Tiras para microtitulación con estreptavidina.) 8 x 12 pocillos recubiertos con estreptavidina.	1 placa	+2-+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
Barcode labels for the reagent cassette (Etiquetas de código de barras para el cassette de reactivo)	3 unidades	Nota: los códigos de barras son específicos del lote.
Extra barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras adicionales para la placa)	3 unidades	Nota: los códigos de barras son específicos del lote.
Lot-specific quality control certificate (Certificado de control de calidad específico del lote)	1 unidad	

MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT

Este kit DELFIA/AutoDELFIA PIGF 1-2-3 está diseñado para ser utilizado con el sistema automático de inmunoensayo 1235 AutoDELFIA o con el sistema modular DELFIA. Estos sistemas requieren los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallac Oy o de PerkinElmer, Inc. y sus distribuidores.

El sistema automático de inmunoensayo AutoDELFIA requiere los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallac Oy o de PerkinElmer, Inc. y sus distribuidores.

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

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

- agua de calidad reactivo para laboratorio clínico (CLRW, CLSI) o agua desionizada equivalente

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANTHONY EL BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. Nº 378



El sistema DELFIA requiere los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallace Oy o de PerkinElmer, Inc. y sus distribuidores.

1. Fluorímetro 1420 VICTOR™ serie D² con impresora y ordenador
2. Lavador automático - DELFIA Platewash (nº de ref. 1296-026)
3. Agitador automático - DELFIA Plateshake (nº de ref. 1296-003/004)
4. Wash Concentrate (Solución de lavado concentrada) (nº de ref. 1244-114)
5. Enhancement Solution (Solución intensificadora) (nº de ref. 1244-104 o nº de ref. 1244-105)
6. Pipeta para dispensar la solución de anticuerpo y trazador diluida - Eppendorf Multipette (nº de ref. 1296-014) con punta Combitip de 5 mL (nº de ref. 1296-016)
7. Pipeta para dispensar la solución intensificadora - Eppendorf Multipette (nº de ref. 1296-014) con punta Combitip de 5 mL (nº de ref. 1296-016) o, alternativamente, dispensador DELFIA Plate Dispense (nº de ref. 1296-041)

Además del sistema DELFIA, se necesita lo siguiente:

- pipetas de precisión para dispensar volúmenes de microlitros y pipetas para dispensar volúmenes de mililitros
- agua de calidad reactivo para laboratorio clínico (CLRW, CLSI) o agua desionizada equivalente

FASE PREANALÍTICA

FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL ENSAYO

Sustancias que interfieren: Las muestras de suero hemolítico (≤ 5 g/L de hemoglobina), lipémico (≤ 30 g/L) o icterico (≤ 200 mg/L de bilirrubina) no interfieren en el ensayo. Las muestras que contienen anticuerpos heterófilos pueden producir resultados elevados falsos, incluso aunque se incluyan agentes bloqueantes específicos en el tampón del ensayo PIGF. En casos raros la activación del complemento puede dar lugar a resultados falsamente bajos.

No se debe utilizar plasma que contenga EDTA o citratos debido a sus efectos quelantes sobre el europio.

TOMA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

Las muestras se toman mediante punción venosa, se dejan coagular y se separa el suero por centrifugación lo más rápidamente posible. La concentración de PIGF de las muestras no debería ser superior a la concentración más alta del calibrador. Las muestras no se pueden diluir.

La estabilidad del PIGF en muestras recogidas en tubos de suero antes de separar el suero mediante centrifugación es de 21 horas a $+28$ – $+31.5$ °C y de 1 día a temperatura ambiente ($+19$ – $+25$ °C) si se admite una variación de la concentración de PIGF del 5 % y de 1 día a $+28$ – $+31.5$ °C y de 2 días a temperatura ambiente ($+19$ – $+25$ °C) si se admite una variación de la concentración de PIGF del 10 %.

² VICTOR es una marca comercial de ETC INTERNATIONAL S.A.
LUCIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNATIONAL S.A.
ANISA E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIQUÍMICO
M.P. Nº 378

Las muestras de suero pueden almacenarse al menos durante 30 días a +2–+8 °C. Si se admite una variación de la concentración de PIGF del 5 %, el PIGF es estable en suero materno durante 1 día a +28–+31.5 °C y durante 2 días a temperatura ambiente (+19–+25 °C); si se admite una variación de la concentración de PIGF del 10 %, el PIGF es estable en suero materno durante 2 días a +28–+31.5 °C y durante 5 días a temperatura ambiente (+19–+25 °C). Para periodos más largos, guardar las muestras a -30 – -16 °C. La repetición de ciclos de congelación y descongelación (hasta seis sucesivos) no repercutió de manera notable en la concentración de PIGF en muestras de suero materno.

FASE ANALÍTICA

CUIDADOS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

Tratar todas las muestras de pacientes como potencialmente infecciosas. Consultar la publicación "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories" del U.S. Department of Health and Human Services o las normas locales o nacionales.

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

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

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Cabe destacar que en el presente documento se describen dos procedimientos de ensayo diferentes: el "Procedimiento de ensayo para el sistema automático de inmunoensayo AutoDELFLIA" y el "Procedimiento de ensayo para el sistema DELFLIA". Asegúrese de seguir el procedimiento correspondiente al sistema utilizado en su laboratorio.

CG
Cuando se sigue el procedimiento de ensayo del sistema DELFLIA, asegurarse de que sólo se usa el equipo descrito en el apartado "MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT". No se ha validado ningún otro equipo para este sistema.

Tenga en cuenta que DELFLIA es más sensible al ruido de fondo debido al bajo nivel de la señal. Prestar atención especial al mantenimiento del instrumento.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANISAL E. BAGNARELLI
COORDINADOR TÉCNICO
BIODIAGNÓSTICO
M.P. N° 376

Procedimiento de ensayo para el sistema automático de inmunoensayo AutoDELFIA

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

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

Preparación de los reactivos

Reactivo	Estabilidad una vez reconstituidos
Solución de lavado para el procesador de placas	2 semanas a +2–+25 °C en un recipiente cerrado.
Verter los 250 mL de concentrado de lavado en un recipiente limpio y diluir añadiendo 6000 mL de agua (CLRW, CLSI) (1:25) para obtener una solución de lavado tamponada (pH 7.8).	
Solución de lavado para el procesador de muestras	1 semana a +2–+25 °C en un recipiente cerrado.
Añadir 50 mL de concentrado de lavado a 4950 mL de agua (CLRW, CLSI) (1:100) para obtener una solución de lavado tamponada (pH 7.8).	

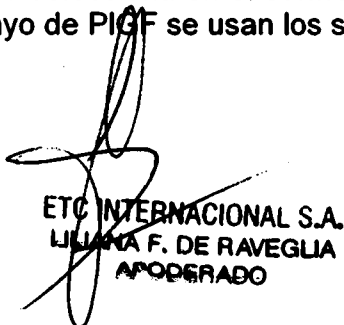
Calibración

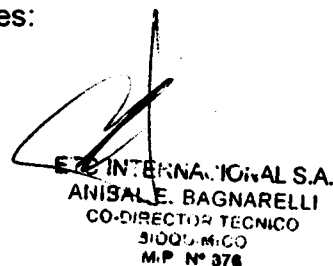
Existen las siguientes opciones para la calibración del ensayo:

- Una curva de calibración completa por duplicado en todas las placas.
- Las tres primeras veces que se utiliza un nuevo lote del kit debe realizarse una curva de calibración completa por duplicado, y combinarse hasta formar una curva de referencia que será utilizada como una curva de referencia específica del lote. De aquí en adelante, utilice calibradores C (aprox. 40 pg/mL) y E (aprox. 800 pg/mL) en cada placa como calibradores junto con la curva de referencia.

La opción de calibración se selecciona en el software de AutoDELFIA. En el protocolo de cálculo (55 PIGF) del ensayo de PIGF se usan los siguientes ajustes:

48
E


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


 ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANISALE BAGNARELLI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 31000 RÍGO
 M.P. N° 378

curve fitting: (ajuste de la curva:)	SPLINE (SMOOTHED)	Comprobar si las concentraciones de los calibradores corresponden a las indicadas en el certificado de control de calidad específico del lote.
x-axis: (eje x:)	LOG	
y-axis: (eje y:)	LOG_B	
calibrators: (calibradores:)	Calibradores A (debe codificarse como "BLANK") y B-F por duplicado para la calibración completa.	

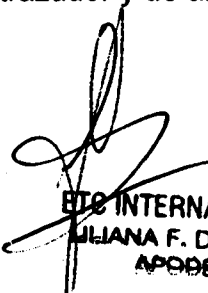
El número de repeticiones para muestras desconocidas es 1 como valor predeterminado y puede cambiarse en el protocolo de ensayo.

Procedimiento para un kit completo:

Tenga en cuenta que este kit de 1 placa puede utilizarse como máximo en 2 ensayos diferentes.

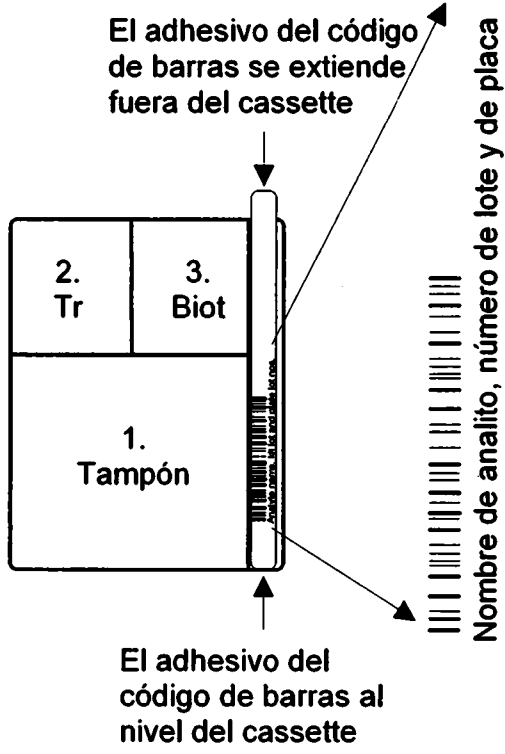
1. a) Cargar o crear información de muestras y controles en el software de AutoDELFLIA.
 - b) Cargar las muestras, los controles y los viales de calibradores de acuerdo con la información proporcionada en el software. Asegúrese que no existan burbujas de aire en la muestra, los tubos de control o los viales de calibradores.
2. Programando. Examinar y aprobar el programa para que el orden de procesamiento de las placas sea óptimo.
3. Colocar el adhesivo del código de barras del cassette de reactivo en el mismo tal como se describe a continuación en el punto 4. Nota: el extremo derecho debe extenderse fuera del cassette de reactivo para que resulte más fácil retirar el adhesivo.
4. Retirar los tapones de los viales de reactivo y colocar los reactivos en el cassette de reactivos tal como muestra la siguiente figura. Colocar tapones negros sobre los viales de trazador y de anticuerpo.

CS
E


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


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

1. Tampón del ensayo PIGF
2. Anticuerpo de trazador
3. Anticuerpo de biotina



5. Carga de reactivo. Colocar los cassettes de reactivo en el rack de reactivos en el orden mostrado en la pantalla.
6. Carga de placa. La placa debe cargarse con el lado del código de barras hacia el procesador de placas.
7. Inicio del ensayo. Asegúrese que existen suficientes puntas de pipeta y cubetas de dilución en el rack de reactivos tal y como se muestra en la pantalla.
8. Descarga. Descargar placas, muestras, reactivos y consumibles al final del ensayo. Las muestras, los controles y los calibradores pueden descargarse después que se haya pipeteado la última muestra o el último control.
9. Deseche el tampón del ensayo, el trazador, el anticuerpo y los calibradores utilizados. Retire las cubetas de dilución usadas del rack de reactivos y las puntas de pipeta usadas de la bandeja de residuos.

Procedimiento para menos de un kit completo:

Antes del ensayo:

- Si no se utiliza una placa completa, retire la cantidad de tiras necesarias, colóquelas sobre un bastidor y coloque el adhesivo del código de barras adjunto tal como se muestra en la siguiente figura. Comprobar que el número de serie de la etiqueta adhesiva de código de barras no se está utilizando en ese momento en otras placas del mismo lote de kit. Si así fuera, usar otra etiqueta adhesiva de código de barras. Si el número de tiras es inferior a una tira adicional. Debería ser una tira dummy.

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

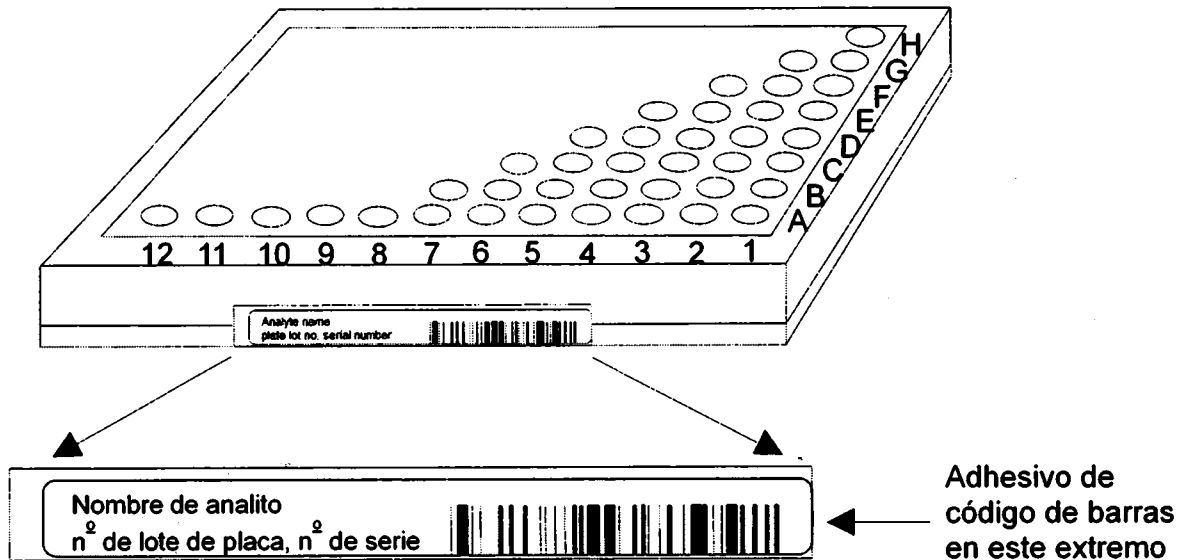
ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBAL E. BAGNARELLI
 COORDINADOR TECNICO
 QUIMICO
 M.P. N° 378

18

E

Nota: Abra la lámina únicamente desde tres lados, dóblela y guárdela dejando la información específica de la placa en el embalaje. Vuelva a colocar las tiras restantes en el embalaje y vuelva a presionar la cubierta de aluminio hasta que esté bien cerrada. Dejar el desecante en el envase. Vuelva a colocar el envase a $+2-+8$ °C.

- No mezcle ni tire los tapones de los viales de calibradores, trazador y anticuerpo.
- No tire el tapón del frasco de solución tampón.



Después del ensayo:

- Vuelva a tapar los viales de trazador, anticuerpo anti-PIGF-biotina y calibrador y el frasco del tampón del ensayo con sus correspondientes tapones y vuelva a colocarlos a $+2-+8$ °C.

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para una utilización eficaz de los kits de AutoDELFA es necesaria la comprensión absoluta de este folleto, así como también del manual de instrumento de 1235 AutoDELFA y del software de AutoDELFA.
2. Los reactivos suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad. No mezclar reactivos iguales de dos kits con distinto número de lote.
3. No usar los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.
4. No utilizar los viales de trazador/anticuerpo/calibradores más de dos veces.
5. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
6. Antes de la preparación de las muestras, se debe dejar que los reactivos alcancen la temperatura ambiente (entre $+15$ a $+25$ °C). Las muestras congeladas deben llevarse

ETC INTERNACIONAL
 CELIANA F. DE RAVEGLIA
 APODERADO

ANIBAL E. BAGNAPETTI
 CO-DIRECTOR
 M.P. N° 378

13908271-1 (es)

7813



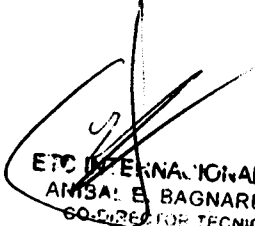
lentamente a temperatura ambiente y mezclarse cuidadosamente con la mano invirtiendo el tubo de muestra varias veces. No agitar fuertemente ni hacer remolinos con las muestras. La presencia de espuma en las muestras dará lugar a una detección falsa del nivel de líquido.

7. Es importante evitar la contaminación de europio por el aumento de fluorescencia que comportaría. El cambio del frasco con solución intensificadora debe hacerse con cuidado, evitando tocar el tubo.

Σ



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



ETC INTERNACIONAL S.A.
AMSALE B. BAGNARELLI
COORDINADOR TECNICO
REG. M. C. C.
M.P. N° 378

CS

PIGF assay

Resumen del procedimiento de ensayo de AutoDELFIA®

<u>USUARIO</u>	<u>AutoDELFIA</u>
Introducir la información específica del lote del kit del Certificado de CC	
Cebiar el procesador de muestras con solución de lavado y eliminar las burbujas de los tubos	Dilución del anticuerpo (1:18)
Comprobar/rellenar los consumibles	Dispensación del anticuerpo diluido (100 µL/pocillo)
Cargar o crear información de la muestra - cargar calibradores, muestras, controles	Agitación/Incubación (30 min)
Programando	Lavado (x 2)
Cargar reactivos	Dilución de trazador (1:25)
Cargar placas	Dispensación del trazador diluido (50 µL/pocillo)
Arrancar ensayo	Dispensación de las muestras (50 µL/pocillo)
	Agitación/Incubación (2 h)
	Lavado (x 4)
	Dispensación de la solución intensificadora (200 µL/pocillo)
	Agitación/Incubación (5 min)
	Medición
<u>Después del ensayo:</u>	
Descargar muestras, controles y calibradores	
Descargar placas	
Descargar reactivos	

CS

RECUERDE:

No debe haber ni burbujas ni espuma en las muestras
Los tubos de las muestras deben estar firmemente pegados al fondo del rack de las muestras

Asegúrese que los reactivos están en sus posiciones correctas en el cassette de reactivo
Los cassettes de reactivo y las placas deben estar etiquetados con sus correspondientes códigos de barras

Asegúrese de utilizar los calibradores apropiados en cada placa

U

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. Nº 378



Procedimiento de ensayo para el sistema DELFIA

Cuando se sigue el procedimiento de ensayo del sistema DELFIA, asegurarse de que sólo se usa el equipo descrito en el apartado "MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT". No se ha validado ningún otro equipo para este sistema.

Tenga en cuenta que DELFIA es más sensible al ruido de fondo debido al bajo nivel de la señal. Prestar atención especial al mantenimiento del instrumento.

Debe calibrarse el ensayo ejecutando una curva de calibración completa por duplicado con cada ensayo. Antes de usarlos, se debe dejar que los reactivos y las muestras alcancen la temperatura ambiente.

Nota: La temperatura ambiente puede afectar a los resultados del ensayo. Por tanto asegúrese de que la temperatura de su laboratorio se mantiene estable con un margen de 5 °C (de forma ideal +23–+28 °C). El efecto del cambio de la temperatura sobre el nivel de la concentración es máximo del 3% por 1°C.

1. Preparación de los reactivos

Estabilidad una vez reconstituídos

Solución de lavado

2 semanas a +2–+25 °C
en un recipiente cerrado.

Verter los 100 mL de concentrado de lavado en un recipiente limpio y diluir añadiendo 2400 mL de agua (CLRW, CLSI) (1:25) para obtener una solución de lavado tamponada (pH 7.8).

Dilución de anticuerpo anti-PIGF-biotina

Preparar como máximo una hora
antes de su uso.

Preparar el volumen necesario de dilución de anticuerpo anti-PIGF-biotina mezclando 1 parte de solución madre de anticuerpo anti-PIGF-biotina con 17 partes de tampón del ensayo PIGF (ver la tabla en la sección Resumen del procedimiento de ensayo de DELFIA).

Dilución de trazador anti-PIGF-Eu

Preparar como máximo una hora
antes de su uso.

Preparar el volumen necesario de dilución de trazador mezclando 1 parte de solución madre de trazador (trazador anti-PIGF-Eu) con 24 partes de tampón del ensayo PIGF (ver la tabla en la sección Resumen del procedimiento de ensayo de DELFIA).

Recomendamos utilizar un contenedor de plástico desechable para preparar la dilución de trazador.

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

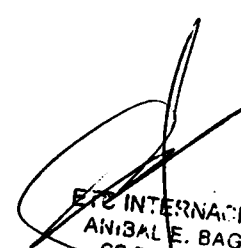
ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
QUÍMICO
M.P. N° 376

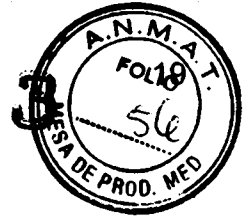
2. Poner el número necesario de tiras de microtitulación a una placa de tiras.

Nota: Abra la lámina únicamente desde tres lados, dóblela y guárdela dejando la información específica de la placa en el embalaje. Vuelva a colocar las tiras restantes en el embalaje y vuelva a presionar la cubierta de aluminio hasta que esté bien cerrada. Dejar el desecante en el envase. Vuelva a colocar el envase a +2–+8 °C.

3. Pipetear 100 µL de dilución de anticuerpo anti-PIGF-biotina a cada pocillo utilizando la pipeta recomendada Eppendorf Multipette después de desechar la primera alícuota.
4. Incube las tiras durante 30–40 minutos a temperatura ambiente (de forma ideal +23–+28 °C) agitando lentamente con el DELFIA Plateshake.
5. Después de la fase de incubación, aspirar y lavar cada tira dos veces con el DELFIA Platewash.
6. Añadir 50 µL de dilución de trazador a cada pocillo utilizando la pipeta recomendada Eppendorf Multipette después de desechar la primera alícuota.
7. Pipetear 50 µL de calibradores, controles y muestras en los pocillos de las tiras.
8. Incubar las tiras durante 2 horas o 2 horas 10 minutos a temperatura ambiente (de forma ideal +23–+28 °C) agitando lentamente con el DELFIA Plateshake.
9. Después de la fase de incubación, aspirar y lavar cada tira cuatro veces con el DELFIA Platewash.
10. Añadir 200 µL de solución intensificadora directamente del frasco de reactivo a cada pocillo mediante la pipeta recomendada Eppendorf Multipette, después de lavar la punta multiuso una vez con la solución intensificadora (para desechar los residuos), o bien utilizar el DELFIA Plate Dispense. Volver a llenar la Combipip y tirar la primera porción. Evitar tocar el borde del pocillo o su contenido.
11. Agite suavemente la placa durante 5 minutos. La fluorescencia es estable durante varias horas si se evita la evaporación. No obstante, recomendamos realizar la medición en el plazo de 1 hora, puesto que los factores externos pueden causar una disminución de la señal con el tiempo, aunque esto es extremadamente infrecuente.
12. Comprobar que cada tira está firmemente asentada en la placa y medir la fluorescencia en el fluorímetro a tiempo resuelto VICTOR D. Iniciar la medición a partir de Start Wizard seleccionando "PIGF".


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


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



ASSAY TYPE IS IFMA

01 DUAL ASSAY = NO
 03 MEASURING PARAMETERS = Eu
 20 X-AXIS (CONCENTRATION) = LOG
 21 Y-AXIS (RESPONSE) = LOG_B
 22 FITTING ALGORITHM = SPLINE
 25 STANDARD CURVE = NEW
 26 STANDARDS ON 2.. PLATES = NEW
 80 STORED FILES = INPUT STD.CURVE RESULTS
 81 DISPLAY = SEQ PAT CODE COUNTS CONC UNIT %CV FLAG ID CURVE
 82 PRINTER = SEQ PAT CODE COUNTS CONC UNIT %CV FLAG ID CURVE
 83 OUTPUT =
 84 RESULTS = PAT CODE CONC

CODING

2 BLANK

2 STD = B

2 STD = C

2 STD = D

2 STD = E

2 STD = F

1 UNKN

FACTORS

UNIT = "pg/mL"

END

(Comprobar si las concentraciones de los calibradores de PIGF corresponden a las indicadas en el certificado de control de calidad específico del lote. Si no fuera así, introducir las concentraciones nuevas.)

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para usar correctamente el kit es esencial leer y entender bien todas las instrucciones de este prospecto. Los reactivos suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad. No mezclar reactivos iguales de dos kits con distinto número de lote. No usar los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.
2. Observar que la botella de tampón de ensayo y los viales de la solución del trazador/ anticuerpo pueden conservarse máximo 16 h a temperatura ambiente durante el periodo de uso del kit.
3. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
4. Antes de la preparación de las muestras, se debe dejar que los reactivos alcancen la temperatura ambiente. Las muestras congeladas deben llevarse lentamente a temperatura ambiente y mezclarse cuidadosamente con la mano invirtiendo el tubo de muestra varias veces. No agitar fuertemente ni hacer remolinos con las muestras.
5. Al lavar las tiras, procurar llenar cada pocillo hasta el mismo borde superior, como se ve en la figura. Después de lavar las tiras, secar bien los pocillos.

Para instrucciones detalladas sobre la limpieza y el mantenimiento del lavador, referirse al manual.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANISA E. BAGNARELLI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 S. DOMINGO
 M.P. N° 378

6. Para evitar la contaminación de europio por el aumento de fluorescencia que comportaría, es preciso utilizar técnicas de lavado y pipeteo de alta calidad. Por tanto es muy importante que las pipetas recomendadas con el sistema DELFIA sean únicamente utilizadas para las funciones especificadas.

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

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



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



ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIQUIMICO
M.P. Nº 378

CS



Resumen del procedimiento de ensayo de DELFIA®

Diluir el anticuerpo de biotina 1:18 (ver tabla) Diluir el trazador 1:25 (ver tabla) Preparar como máximo una hora antes de su uso		Tiras	Solución madre de anticuerpo (µL)	Tampón (mL)	Solución madre de trazador (µL)	Tampón (mL)
		2	175	3	85	2
		3	295	5	125	3
		4	355	6	125	3
		5	410	7	170	4
		6	530	9	210	5
		7	590	10	210	5
		8	650	11	250	6
		Añadir la dilución de anticuerpo de biotina		100 µL		
Incubar		Agitación lenta durante 30–40 min a temperatura ambiente				
Lavar		x 2				
Añadir la dilución de trazador		50 µL				
Añadir calibradores, controles y muestras		50 µL				
Incubar		Agitación lenta durante 2 h–2 h 10 min a temperatura ambiente				
Lavar		x 4				
Añadir solución intensificadora		200 µL, agitación lenta durante 5 min				
Medir la fluorescencia		PIGF (comprobar las concentraciones en el certificado de CO)				

FASE POSTANALÍTICA

CÁLCULO DE RESULTADOS

El sistema 1235 AutoDELFIA y el sistema DELFIA incorporan programas para el proceso de datos y los resultados se pueden imprimir e incluyen curvas de calibración, concentraciones de muestras y controles, etc.

Nótese que el cálculo de riesgo de preeclampsia puede ser calculado usando el programa Pre-eclampsia Predictor (véase el Manual de Usuario de Pre-eclampsia Predictor para las semanas de gestación pertinentes).

La valoración del riesgo para el síndrome de Down puede ser calculado usando el programa LifeCycle for Prenatal Screening (ver el manual del LifeCycle).

Control de calidad

Se recomienda el uso de sueros de control para cerciorarse de la validez de los resultados día a día. Los controles deben procesarse de la misma manera que las muestras. También se recomienda que el laboratorio prepare sus propias mezclas de suero a distintos niveles o alternativamente, que utilice productos comerciales de control, como los PIGF Controls (Controles PIGF) (nº de ref. 3090-0010). En cada ensayo se debe hacer un control del nivel bajo y alto. Sólo se deben informar los resultados del paciente si los resultados de los controles del ensayo cumplen los criterios de aceptación establecidos por el laboratorio [20].

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Al igual que con cualquier otra prueba de cribado *in vitro*, es preciso que los resultados obtenidos con el ensayo AutoDELFIA o DELFIA PIGF los interprete y valore un médico, y siempre en combinación con los datos de la historia y la exploración clínicas del paciente y demás datos clínicos de los que disponga.

Es importante que, antes de utilizarlos, todos los calibradores, controles y muestras se encuentren a temperatura ambiente y se hayan mezclado perfectamente. Evite la formación de espuma en las muestras.

Las muestras que contienen anticuerpos heterófilos pueden producir resultados elevados falsos, incluso aunque se incluyan agentes bloqueantes específicos en el tampón del ensayo PIGF.

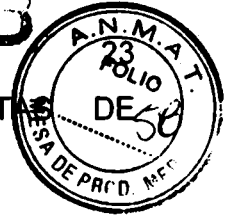
No se debe utilizar plasma que contenga EDTA o citratos debido a sus efectos quelantes sobre el europio.

La concentración de PIGF de las muestras no debería ser superior a la concentración más alta del calibrador. Las muestras no se pueden diluir.

En casos raros la activación del complemento puede dar lugar a resultados falsamente bajos.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. Nº 378



13908271-1 (es)

Consultar también las secciones "FASE PREANALÍTICA" y "NOTAS PROCEDIMIENTO".

VALORES ESPERADOS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Tenga en cuenta que los valores de la mediana y de corte mencionados en esta sección solo deben ser tratados como una referencia y cada laboratorio debe establecer su ecuación de la mediana y sus valores de corte propios específicos del kit.

a. Primer trimestre

Nótese que el cálculo de riesgo de preeclampsia puede ser calculado usando el programa Pre-eclampsia Predictor (véase el Manual de Usuario de Pre-eclampsia Predictor para las semanas de gestación pertinentes).

En el primer trimestre, PIGF se usa como parte del cálculo de riesgo en combinación con otra información clínica relevante.

En la tabla 1 se reflejan los valores de PIGF sérico correspondientes a diversas semanas de gestación. Se muestran únicamente como ejemplo y no deben utilizarse para el análisis de rutina. Es necesario que cada laboratorio establezca sus propios valores de la mediana de referencia teniendo en cuenta las diferencias de población, condición materna y estado del feto. Tenga en cuenta que la temperatura ambiente también puede afectar a las medianas en el procedimiento DELFIA (ver también la sección "LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO").

Tabla 1. Valores típicos de PIGF, determinados por el ensayo DELFIA/AutoDELFIA PIGF en el primer trimestre de gestación³

Semana de gestación ⁴	Número de muestras	Concentración de PIGF (pg/mL)		
		Percentil 5	Mediana	Percentil 95
9	69	14.5	26.5	44.1
10	141	16.1	27.9	53.5
11	305	19.7	32.6	60.4
12	357	21.7	38.4	72.6
13	329	24.8	44.7	86.4

b. Segundo y tercer trimestre

El marcador bioquímico PIGF para el cribado del riesgo de preeclampsia en el segundo y tercer trimestre de embarazo se puede utilizar junto con otra información clínica relevante.

³ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

⁴ La duración del embarazo se basa en exploraciones ecográficas. Los valores de mediana hacen referencia a semanas completas; por ejemplo, para calcular la mediana de la semana 9 se emplean los valores comprendidos entre 9 semanas y 0 días y 9 semanas y 6 días.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
AMBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 376

CB

EC

La ecuación de la mediana se expresa como una función de la edad gestacional (x) en días. La mediana de la concentración de marcador (y) para PIGF se obtiene aplicando la ecuación siguiente⁵:

$y = 10^{(A + Bx + Cx^2 + Dx^3)}$, donde:

A = 0.551423

B = 0.00714284

C = 0.0000759948

D = -0.000000292735

Tenga en cuenta que los valores asignados a A, B, C y D deben utilizarse exclusivamente como referencia, ya que cada laboratorio debe definir su propia ecuación de la mediana.

Cálculo de los valores de corte

Se calcularon los valores de corte para índices fijos de falsos positivos de 5% y 10%. La concentración de corte (y_{corte}) se obtuvo de la ecuación:

$y_{\text{corte}} = 10^{(D * \log_{10}(y))}$, donde:

D = 0.807 (coeficiente para un valor de corte del 5%) o 0.851 (coeficiente para un valor de corte del 10%)

y = mediana de la concentración de PIGF específica del sitio en la edad gestacional de la muestra

Los coeficientes de los percentiles 5 y 10 para la determinación del nivel de corte se calcularon a partir de la distribución de 2169 muestras de pacientes del primer al tercer trimestre de gestación⁶.

Si la concentración de PIGF medida es inferior al nivel de corte, existe una probabilidad elevada de desarrollar preeclampsia durante el embarazo.

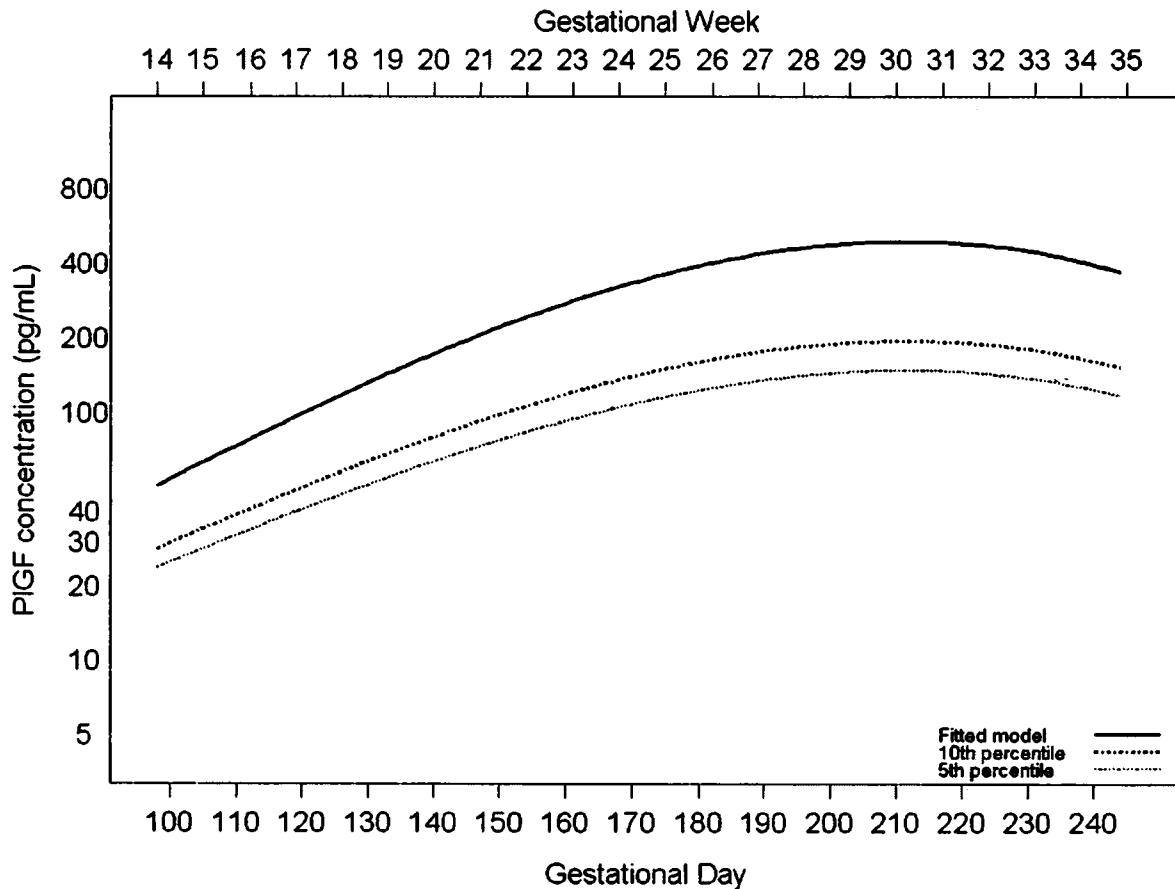
Tenga en cuenta que los valores dados en esta sección sólo son orientativos, ya que cada laboratorio debe establecer sus propios valores de corte.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIQUÍMICO
M.P. N° 378

⁵ Los valores de la mediana y de corte se determinan con el ensayo 6007-0030 DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 y también son válidos para el ensayo DELFIA/AutoDELFIA PIGF 1-2-3.

⁶ ver arriba



La concentración de PIGF en el segundo trimestre de embarazo depende mucho del día de gestación y los valores de corte se deben calcular en función del día de gestación.

En el tercer trimestre de embarazo la concentración de PIGF depende del día de gestación pero, además de valores de corte basados en día de gestación, se puede utilizar un valor de corte fijo para el tercer trimestre. Normalmente, si la concentración de PIGF es < 184 pg/mL, existe una probabilidad elevada de desarrollar preeclampsia durante el embarazo.

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO⁷

El intervalo de medición del kit DELFIA/AutoDELFIA PIGF cubre un intervalo de concentraciones comprendido entre 5.6 pg/mL y 4000 pg/mL. El kit DELFIA/AutoDELFIA PIGF mide predominantemente la forma libre de PIGF.

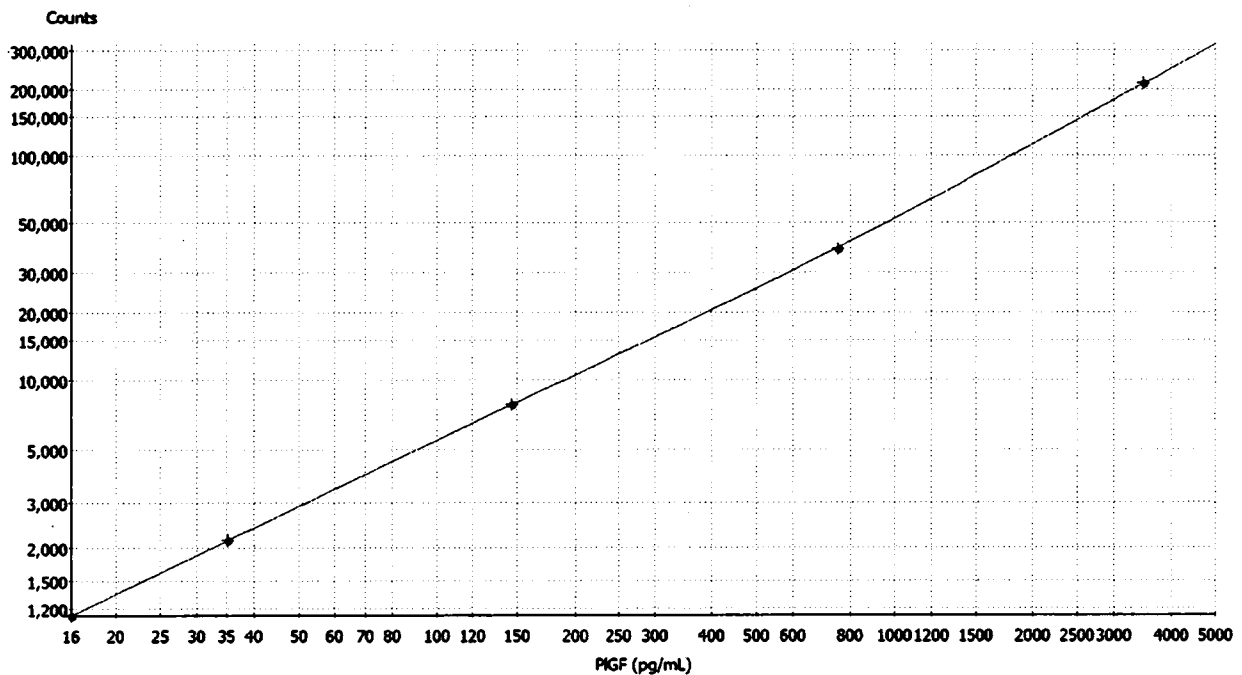
A continuación se presenta una curva de calibración típica obtenida con el ensayo DELFIA/AutoDELFIA PIGF.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA

APROBADO

⁷ Estudios realizados en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIQUÍMICO
M.P. N° 378



Precisión: La precisión se determinó de acuerdo con el documento EP05-A2 del CLSI [21].

La variación del ensayo B055-101 DELFIA/AutoDELFIA PIGF se determinó mediante muestras de suero, 3 lotes de kit y 3 instrumentos AutoDELFIA. El estudio se realizó con 45 ensayos durante 23 días; cada ensayo estaba compuesto por 1 placa con 4 replicados por muestra. El número total de mediciones fue de 180 por muestra. Se utilizó el análisis de la varianza para calcular los siguientes resultados:

Tabla 2. Datos de precisión de PIGF al emplear una curva de calibración completa en cada placa.

Muestra	Concentración media de PIGF (pg/mL de suero)	n	Variación dentro del ensayo		Variación dentro del lote		Variación total	
			DE	CV%	DE	CV%	DE	CV%
1	16.6	180	1.0	6.3	1.4	8.7	1.5	9.1
2	23.7	180	1.6	6.7	2.3	9.5	2.3	9.8
3	33.8	180	2.1	6.3	2.9	8.6	3.1	9.1
4	42.3	180	2.3	5.5	3.2	7.5	3.3	7.8
5	71.3	180	3.8	5.3	5.0	7.0	5.2	7.2
6	120	180	5.3	4.4	6.9	5.7	7.1	5.9
7	159	180	5.9	3.7	8.7	5.5	9.2	5.8
8	944	180	38.8	4.1	50.0	5.3	53.0	5.6
9	2580	180	83.9	3.2	115	4.4	148	5.7
10	3650	180	132	3.6	178	4.9	222	6.1

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR GENERAL
BIDON
M.P. N° 378

13908271-1 (es)



Las indicaciones de precisión establecidas en el procedimiento de ensayo AutoDEL~~FIA~~ se verificaron con el procedimiento de ensayo DELFIA de acuerdo con el documento EP15-A2 del CLSI [22]. Se analizaron muestras de suero con 4 replicados por muestra en ensayos durante 5 días utilizando un lote del kit. Se demostró que la precisión obtenida con el procedimiento de ensayo para DELFIA es coherente con la obtenida con el procedimiento de ensayo para AutoDEL~~FIA~~.

Límite de blanco, límite de detección y límite de cuantificación: El límite de blanco, el límite de detección y el límite de cuantificación se determinaron de acuerdo con el documento EP17-A del CLSI [23].

Basándose en 120 determinaciones de muestras de blanco y 300 determinaciones de muestras de nivel bajo, el límite de blanco (LoB) es 0.7 pg/mL (1.3 pg/mL para el procedimiento de ensayo DELFIA, n=100) y el límite de detección (LoD) para ambos procedimientos de ensayo es 3.0 pg/mL con una probabilidad del 95%.

El límite de cuantificación (LoQ) para ambos procedimientos de ensayo es 5.6 pg/mL, definido como la concentración mínima con un CV total inferior al 20 %.

Linealidad: La comprobación de linealidad se realizó de acuerdo con el documento EP06-A del CLSI [24].

El ensayo B055-101 DELFIA/AutoDEL~~FIA~~ PIGF se muestra lineal entre 5.2 pg/mL y 5590 pg/mL con una diferencia máxima observada del 10 % entre los modelos de regresión dentro de este intervalo.

Especificidad analítica:

Reacción cruzada: La reacción cruzada se determinó de acuerdo con el documento EP07-A2 del CLSI [25].

En la siguiente tabla se recoge la reacción cruzada del kit B055-101 DELFIA/AutoDEL~~FIA~~ PIGF con otras sustancias.

Tabla 3. Resultados del análisis de reacción cruzada

Sustancia analizada	Concentración analizada (pg/mL)	Reacción cruzada observada (%)
PIGF-1 (glicosilado)	5000	42
PIGF-2 (glicosilado)	5000	28
PIGF-3 (no glicosilado)	5000	20
Heterodímero PIGF/VEGF (no glicosilado)	10000	0.1
VEGF ₁₆₅ (glicosilado)	50000	Sin reacción cruzada

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
AMBROGIO BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIQUIMICO
M.P. N° 378

Sustancias que interfieren: La comprobación de interferencia se realizó de acuerdo con el documento EP07-A2 del CLSI [25].

Las siguientes sustancias con probabilidad de interferencia se añadieron a suero con una concentración de PIGF de 25 o 56 pg/mL y se determinó que no interferían en el ensayo en las concentraciones indicadas a continuación.

Table 4. Resultados del análisis de interferencia

Sustancia analizada	Concentración de la sustancia analizada o pH
Acetaminofeno	1.324 µmol/L
Ácido L-ascórbico	171 µmol/L
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	3,62 mmol/L
Biotina	31 nmol/L
Bilirrubina conjugada	237 µmol/L
Bilirrubina no conjugada	342 µmol/L
Cafeína	308 µmol/L
Calcio	5,0 mmol/L
Etanol (99.5 %)	5 % (v/v)
Ácido fólico	1.400 nmol/L
Gentamicina	21 µmol/L
Hemoglobina	5 g/L
Albumina sérica humana	60 g/L
Ibuprofeno	2.425 µmol/L
pH	De 6.8 a 9.3
Proteína total (gammaglobulina)	45 g/L
Triglicéridos	30 g/L
Nicotina	6,2 µmol/L

Efecto "hook": El efecto "hook" se determinó realizando una serie de diluciones de una muestra sérica enriquecida con una concentración elevada con otra muestra sérica con una concentración reducida. No se detectó ningún efecto "hook" hasta concentraciones de 115 000 pg/mL de PIGF.

Correlación:

La siguiente comprobación de comparación de los métodos se realizó de acuerdo con el documento EP9-A2 del NCCLS [26].

Se comparó el ensayo ~~DELFIA~~ realizado a +25 °C) con el ensayo ~~AutoDELFIA~~ PIGF (x) utilizando muestras de suero, mediciones por duplicado, en el intervalo de

ETC INTERNACIONAL S.A.
 DELEA F. DE RAY
 DE RAYEGUA
 N.º 378

ETC INTERNACIONAL S.A.
 DELEA F. DE RAY
 DE RAYEGUA
 N.º 378

13908271-1 (es)

7813



8.7 a 3960 pg/mL en el ensayo DELFIA PIGF, siendo el intervalo en el ensayo AutoDELFIA PIGF comparativo de 9.4 a 3830 pg/mL. La correlación a partir del análisis de regresión ponderada se determinó del siguiente modo:

$y = 1.02x + 0.3$; 95 % CI: pendiente (0.99 ; 1.05), intercepción (-0.85 ; 1.46),
 $r = 0.99$; (n = 126)

La siguiente comprobación de comparación de los métodos se realizó de acuerdo con el documento EP09-A2-IR del CLSI [27]:

El ensayo 6007-0030 DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 (y) se comparó con el ensayo AutoDELFIA PIGF (x) utilizando muestras de suero, mediciones por duplicado, en el intervalo de 10.4 a 669 pg/mL en el kit 6007-0030, siendo el intervalo en el kit B055-201 de 10.5 a 550 pg/mL. La correlación a partir del análisis de regresión Deming ponderada se determinó del siguiente modo:

$y = 0.98x - 0.78$; 95 % CI: pendiente (0.94 ; 1.01), intercepción (-1.71 ; 0.16),
 $r = 0.99$; (n = 139)

GARANTÍA

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

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

E

CS

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANGELO E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 378

REFERENCIAS

- [1] Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., Delli-Bovi, P., and Persico, M.G. (1991): Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 9267–9271.
- [2] Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., Lim, K.H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke, F.W., Stillman, I.E., Epstein, F.H., Sukhatme, V.P., and Karumanchi, S.A. (2003): Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* **111**, 649–658.
- [3] Vuorela, P., Hatva, E., Lymboussaki, A., Kaipainen, A., Joukov, V., Persico, M.G., Alitalo, K., and Halmesmaki, E. (1997): Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol. Reprod.* **56**, 489–494.
- [4] WHO. International collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy (1988): Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **158**, 80–83.
- [5] Hirashima, C., Ohkuchi, A., Arai, F., Takahashi, K., Suzuki, H., Watanabe, T., Kario, K., Matsubara, S., and Suzuki, M. (2005): Establishing Reference Values for Both Total Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Free Placental Growth Factor in Pregnant Women. *Hypertens. Res.* **28**, 727–732.
- [6] Thadhani, R., Mutter, W.P., Wolf, M., Levine, R.J., Taylor, R.N., Sukhatme, V.P., Ecker, J., and Karumanchi, S.A. (2004): First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 770–775.
- [7] Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K.H., England, L.J., Yu, K.F., Schisterman, E.F., Thadhani, R., Sachs, B.P., Epstein, F.H., Sibai, B.M., Sukhatme, V.P., and Karumanchi, S.A. (2004): Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **350**, 672–683.
- [8] Akolekar, R., Zaragoza, E., Poon, L.C., Pepes, S., and Nicolaidis, K.H. (2008): Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **32**, 732–739.
- [9] Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D. and Nicolaidis, K.H. (2013): Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn. Ther.* **33**, 8–15.
- [10] Lai, J., Pinas, A., Poon, L.C., Agathokleous, M. and Nicolaidis, K.H. (2013): Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-a and free β -human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn. Ther.* **33**, 164–172.
- [11] Romero, R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu, W., Chung, H., Kusanovic, J.P., Gotsch, F., Erez, O., Mazaki-Tovi, S., Gomez, R., Edwin, S., Chaiworapongsa, T., Levine, R.J., Karumanchi, S.A. (2008): A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBALE BAGNARELLI
 CO-DIRECTOR TECNICO
 SINGUIMCO
 M.P. Nº 3/8

13908271-1 (es)

growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age newborn. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* **21**, 9–23.



- [12] Pandya, P., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., and Nicolaides, K.H. (2012): Maternal Serum Placental Growth Factor in Prospective Screening for Aneuploidies at 8–13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy.* **31**, 87–93.
- [13] Johnson, J-A, et. al (2012): First trimester Down syndrome screening: Serum only and contingent tests. *Prenal Diagn*; **32**, Suppl. 1, 22.
- [14] Zaragoza, E., Akolekar, L., Poon, L.C.Y., Pepes, S., and Nicolaides, K.H. (2009): Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **33**, 382–386.
- [15] Kagan K.O., Hoopman, M., Abele, H., Alier, R., and Lüthgens, K. (2012): First trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free β -hCG and PAPP-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, Accepted article.
- [16] Nicolaides, K.H., Syngelaki, A., Poon, L.C., Gil, M.M., Wright, D. (2014): First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn. Ther.* **35**, 185–192.
- [17] Soini, E. and Kojola, H. (1983): Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates - a new generation of nonisotopic immunoassays. *Clin. Chem.* **29**, 65–68.
- [18] Hemmilä, I., Dakubu, S., Mukkala, V-M., Siitari, H., and Lövgren, T. (1984): Europium as a label in time-resolved immunofluorometric assays. *Anal. Biochem.* **137**, 335–343.
- [19] Lövgren, T., Hemmilä, I., Pettersson, K., and Halonen, P. (1985): Time-resolved fluorometry in immunoassays. In *Alternative Immunoassays*. Ed. W.P. Collins. John Wiley & Sons Ltd., England, pp. 203–217.
- [20] Westgard, J.O. et al. (1981): A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin. Chem.* **27**, 493–501.
- [21] CLSI (2004): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP05-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute..
- [22] CLSI (2005): User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP15-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [23] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004): Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. NCCLS document EP17-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANISAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. N° 376

- [24] CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [25] CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline. Second Edition; CLSI document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [26] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002): Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition. NCCLS document EP9-A2. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
- [27] CLSI (2010): Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition (Interim Revision). CLSI document EP09-A2-IR. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Mayo 2015


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


ETC INTERNACIONAL S.A.
ARNALDO E. BAGNARELLI
COORDINADOR TECNICO
BIQUIMICO
M.P. N° 978

(8)



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

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-4408/16-9

Se autoriza a la firma ETC INTERNACIONAL S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado **DELFIA®/AutoDELFIA® PIGF 1-2-3** / Ensayo fluoroinmunométrico para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) en suero materno con el sistema automático de Inmunoensayo 1235 AutoDELFIA® o el sistema modular DELFIA®, en envases por 96 determinaciones, conteniendo: PIGF Calibrators (6 viales x 1.1 mL), Anti-PIGF-Eu (1 vial x 1.0 mL), Anti-PIGF-Biotin Antibody (1 vial x 1.5 mL), PIGF Assay Buffer (1 frasco x 35 mL) y Streptavidin Microtitration Strips (8 x 12 pocillos). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. N° 145/98. Lugar de elaboración: WALLAC OY, Mustionkatu 6, FI-20750 Turku (FINLANDIA). Periodo de vida útil: 11 (ONCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO

E.
U
A

PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado n°: **008569**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
MÉDICA.

Buenos Aires,

17 JUL. 2017

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.
Firma y sello