



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

DISPOSICIÓN Nº

2332

BUENOS AIRES 20 MAR 2015

VISTO, el expediente nº 1-47-20305/12-4 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 GSP NEONATAL PHENYLALANINE KIT/ ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LAS CONCENTRACIONES DE FENILALANINA EN MUESTRAS DE SANGRE SECA EN PAPEL DE FILTRO, COMO AYUDA PARA LA DETECCIÓN DE LA FENILCETONURIA EN LOS RECIÉN NACIDOS MEDIANTE EL INSTRUMENTO GSP®.

Que a fs. 277 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 establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición A N M A T Nº 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Artículo 8º inciso 11) del Decreto Nº 1490/92 y 1886/14.



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

DISPOSICIÓN Nº

2332

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado GSP NEONATAL PHENYLALANINE KIT/ ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LAS CONCENTRACIONES DE FENILALANINA EN MUESTRAS DE SANGRE SECA EN PAPEL DE FILTRO, COMO AYUDA PARA LA DETECCIÓN DE LA FENILCETONURIA EN LOS RECIÉN NACIDOS MEDIANTE EL INSTRUMENTO GSP® que será elaborado por WALLAC OY. Mustionkatu 6, FI-20750 Turku. (FINLANDA) e importado por ETC INTERNACIONAL S.A. a expendirse en ENVASES POR 1152 Y [5760] DETERMINACIONES, CONTENIENDO: NEONATAL PHENYLALANINE CALIBRATORS (7 [15] CASSETTES DE PAPEL DE FILTRO CON 1 JUEGO DE MANCHAS DE SANGRE SECA), NEONATAL PHENYLALANINE CONTROLS BAJO Y ALTO (4 [20] CASSETTES DE PAPEL DE FILTRO CON 3 JUEGOS DE MANCHAS DE SANGRE SECA), NEONATAL PHENYLALANINE SUBSTRATE REAGENT (3 [15] VIALES LIOFILIZADOS), NEONATAL PHENYLALANINE ENZYME REAGENT (3 [15] VIALES LIOFILIZADOS), NEONATAL PHENYLALANINE ASSAY BUFFER (3 [15] VIALES x 80 ml) Y NEONATAL EXTRACTION SOLUTION (1 [5] VIALES x 60 ml) ;cuya composición se



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

DISPOSICIÓN Nº

2332

detalla a fojas 89 con un período de vida útil de 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 122 a 169, desglosándose las fojas 128 a 143 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.

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 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 nº: 1-47-20305/12-4

DISPOSICIÓN Nº:

2332

av.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A. N. M. A. T.

2332



PROYECTO DE ROTULADO (rótulo externo)

20 MAR 2015

3308-0010 GSP Neonatal Fenilalanina 1152 determinaciones	
Para la determinación cuantitativa de la concentración de Fenilalanina en sangre seca	
<ul style="list-style-type: none"> • Calibrador Neonatal Fenilalanina sangre seca, concentraciones en el certificado de CC. 7 casetes • Controles Neonatal Fenilalanina sangre seca, concentraciones en el certificado de CC. 4 casete • Reactivo sustrato liofilizado Neonatal Fenilalanina, 3 viales • Reactivo enzimático Neonatal Fenilalanina, 3 viales • Tampón de ensayo Neonatal Fenilalanina, 3 frascos x 80 ml • Solución de extracción Neonatal Fenilalanina, 1 frascos x 60 ml • Instructivo 1 	
Solución de extracción: Precaución, altamente inflamable, irritante y perjudicial para el medio ambiente	
CE 0537	IVD
N° de lote:	N° de Empaque
Código de Barra	
Temp. Conser. +2°C a +8°C	
Fecha vencimiento 12 meses	
Elaborado por - Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer Life & Analytical Sciences Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia	
Distribuidores exclusivos: ETC INTERNACIONAL S.A. Administración y Depósito: Allende 3274, (C1417BMV), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Farm. Roberto A. Raveglia Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°:	

PROYECTO DE ROTULADO (rótulos internos)

GSP Neonatal Fenilalanina Calibradores (Paquete)
Calibradores A-F (sangre humana seca). Concentraciones en hoja de CC 1 instructivo
IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C Fecha vencim. 12 meses N° de lote:
Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer Life & Analytical Sciences Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

GSP Neonatal Fenilalanina Calibradores Casetes
Calibradores A B C D E F (sangre humana seca). Concentraciones en hoja de CC 1 instructivo
IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C Fecha vencim. 12 meses N° de lote:
Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer Life & Analytical Sciences Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ROBERTO A. RAVEGLIA
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. N° 376

GSP Neonatal Fenilalanina
 Controles
 (paquete)

Controles Nivel bajo (L), Alto (H)
 (sangre humana seca) .
 Concentraciones en hoja de CC
 1 instructivo

IVD Temp. conser. +2°C a +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

GSP Neonatal Fenilalanina
 Casetes

Controles L H L H L H
 (sangre humana seca).
 Concentraciones en hoja de CC

IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

GSP Neonatal Fenilalanina

Tampón de ensayo
 80 mL

IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

GSP Neonatal Fenilalanina

Reactivo enzimático
 2.8 ml – proteger de la luz

IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

GSP Neonatal Fenilalanina

Reactivo sustrato
 2.8 ml

IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

GSP Neonatal Fenilalanina

Solución de extracción
 60 ml

Precaución: altamente inflamable, irritante y
 perjudicial para el medio ambiente

CE 0537 IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

Handwritten mark resembling a stylized '4' or 'L'.

ETC INTERNACIONAL S.A.
 JULIANA
 APODERADA

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBAL B. BAGNARELLI
 COORDINADOR TÉCNICO
 BIOQUÍMICO
 M.P. N° 378

2332



PROYECTO DE ROTULADO (rótulo externo)

3308-0001B- P1 GSP Neonatal Fenilalanina 5.760 determinaciones
Para la determinación cuantitativa de la concentración de Fenilalanina en sangre seca
<ul style="list-style-type: none">• Calibrador Neonatal Fenilalanina 15 casetes• Controles Neonatal Fenilalanina . 20 casete• Reactivo sustrato liofilizado Neonatal Fenilalanina, 15 viales• Reactivo enzimatico liofilizado Neonatal Fenilalanina, 15 viales• Tampón de ensayo Neonatal Fenilalanina, 15 frascos x 80 ml• Solución de extracción Neonatal Fenilalanina, 5 frascos x 60 ml• Instructivo 1
CE0537 IVD
Temp. Conser. +2°C a +8°C Fecha vencimiento 12 meses
Elaborado por - Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer Life & Analytical Sciences Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia
Distribuidores exclusivos: ETC INTERNACIONAL S.A. Administración y Depósito: Allende 3274, (C1417BMV), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Farm. Roberto A. Raveglia Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

PROYECTO DE ROTULADO (rótulos internos)

3308-0001B- P1 GSP Neonatal Fenilalanina 5.760 determinaciones
1/4
<ul style="list-style-type: none">• Calibrador Neonatal Fenilalanina 15 casetes• Controles Neonatal Fenilalanina . 20 casete• Reactivo sustrato liofilizado Neonatal Fenilalanina, 15 viales• Reactivo enzimatico liofilizado Neonatal Fenilalanina, 15 viales• Tampón de ensayo Neonatal Fenilalanina, 1 frasco x 80
CE0537 IVD
Temp. Conser. +2°C a +8°C Fecha vencimiento 12 meses
Elaborado por - Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer Life & Analytical Sciences Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia
Distribuidores exclusivos: ETC INTERNACIONAL S.A. Administración y Depósito: Allende 3274, (C1417BMV), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Farm. Roberto A. Raveglia Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANITA B. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.S. N° 376

3308-0001B- P2 GSP Neonatal
 Fenilalanina 2/4

Tapón de ensayo
 7 frascos x 80 ml

IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-0001B- P3 GSP Neonatal
 Fenilalanina 3/4

Tapón de ensayo
 7 frascos x 80 ml

IVD Temp. Conser. -30°C- -16°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-0001B- P4 GSP Neonatal
 Fenilalanina 4/4

Solución de Extracción
 5 frascos x 60 ml

Precaución: altamente inflamable, irritante y
 perjudicial para el medio ambiente

CE 0537 IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-00010 GSP Neonatal Fenilalanina

Solución de extracción
 60 ml

Precaución: altamente inflamable, irritante y
 perjudicial para el medio ambiente

CE IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-0001B GSP Neonatal Fenilalanina
 Casetes
 (Paquete)

Calibradores A-F (sangre humana seca .
 Concentraciones en hoja de CC

IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-0001B GSP Neonatal Fenilalanina
 Casetes

Calibradores A B C D E F
 (sangre humana seca . Concentraciones en hoja
 de CC

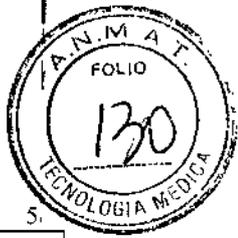
IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C
 Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
 Life & Analytical Sciences
 Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

ETC INTERNACIONAL S.A.
 HELENA F. DE NAVARRA
 ABOGADA

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

2332



GSP Neonatal Fenilalanina
Controles
(paquete)

Controles Nivel bajo (L), Alto (H)
(sangre humana seca) .
Concentraciones en hoja de CC
1 instructivo

IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C
Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
Life & Analytical Sciences
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

GSP Neonatal Fenilalanina
Casetes

Controles L H L H L H
(sangre humana seca).
Concentraciones en hoja de CC

IVD Temp. Conser. +2°C a +8°C
Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
Life & Analytical Sciences
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-00010 GSP Neonatal Fenilalanina

Solución tampón
80 mL

IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
Life & Analytical Sciences
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-00010 GSP Neonatal Fenilalanina

Reactivo enzimático
2.8 ml - proteger de la luz

IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
Life & Analytical Sciences
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

3308-00010 GSP Neonatal Fenilalanina

Reactivo sustrato
2.8 ml

CE IVD Temp. Conser. +2°C - +8°C
Fecha vencim. 12 meses N° de lote:

Wallac Oy, del Grupo de Empresas PerkinElmer
Life & Analytical Sciences
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia

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

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

13907558-2 (es)

3308-0010 / 3308-001B

2332



GSP[®]

Neonatal

Phenylalanine kit

Instrucciones de uso. Reactivos para 1152 [5760] ensayos

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

PARA DIAGNÓSTICO

CE 0537

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

PerkinElmer

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

SÍMBOLOS



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



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



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



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



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



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



Add liquid / Ajout de liquide / Flüssigkeit zugeben / Añadir líquido / Aggiungi
 liquido / Adicionar líquido



Store in the dark / Conserver à l'abri de la lumière / Dunkel aufbewahren /
 Almacenar en ambiente oscuro / Conservare al buio / Guardar longe da luz



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



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



Highly flammable liquid and vapour / Liquide et vapeurs très inflammables /
 Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar / Líquido y vapores muy
 inflamables / Líquido e vapori facilmente infiammabili / Líquido e vapor
 facilmente inflamáveis



Causes serious eye irritation / Provoque une sévère irritation des yeux /
 Verursacht schwere Augenreizung / Provoca irritación ocular grave /
 Provoca grave irritazione oculare / Provoca irritação ocular grave

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

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



Manufacturer / Fabricant / Hersteller / Fabricante / Fabbicante / Fabricado por



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



Recyclable / Recyclable / Recyclebar / Reciclable / Riciclabile / Reciclável

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

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

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

Este kit sirve para la determinación cuantitativa de las concentraciones de fenilalanina en muestras de sangre seca en papel de filtro, como ayuda para la detección de la fenilcetonuria en los recién nacidos mediante el instrumento GSP®.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

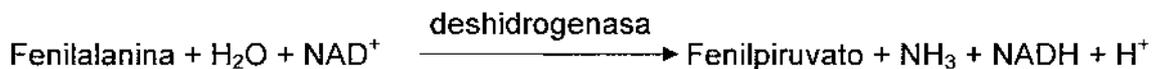
La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad genética recesiva autosómica producida por una deficiencia de la actividad de la fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH). En la población caucásica, aproximadamente una de cada 50 personas son portadoras, y una de cada 10.000 padece PKU [1].

Como resultado de la deficiencia de la enzima PAH, la fenilalanina no se convierte en el aminoácido tirosina. Esto produce que una cantidad excesiva de fenilalanina y metabolitos tóxicos se acumulen en todas las partes del cuerpo, incluido el cerebro, la sangre y la orina. Estos excesos crean un desequilibrio químico que se traduce en diferentes grados de retraso mental.

En algunos pacientes con PKU, los niveles de tirosina pueden ser anormalmente bajos, especialmente si es insuficiente la tirosina procedente de la dieta. Por consiguiente, se puede producir una deficiencia de los compuestos derivados de la tirosina, como el pigmento melanina, responsable del color de los ojos, la piel y el cabello; y los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y adrenalina [2]. Los distintos grados de deficiencia mental que se producen en pacientes con PKU se pueden reducir a través de una dieta baja en fenilalanina [3].

PRINCIPIOS DEL ENSAYO

GSP Neonatal Phenylalanine es un ensayo enzimático automatizado. A continuación se describen las reacciones enzimáticas.



*Fluorescente

GSP es una marca registrada de PerkinElmer, Inc.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE H. B. G. G.
APODERADO

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

El kit se sirve del método de la fenilalanina deshidrogenasa fluorescente. En la primera reacción la fenilalanina deshidrogenasa convierte la fenilalanina en fenilpiruvato, generando una cantidad estequiométrica de NADH. En presencia de NADH el colorante resazurina se reduce a resorufina fluorescente en una reacción catalizada por la diaforasa. La fluorescencia de la resorufina se lee utilizando una longitud de onda de excitación de 505 nm y una longitud de onda de emisión de 580 nm. Este método mide cuantitativamente la fenilalanina presente en la muestra.

CONTENIDO DEL KIT

Cada kit AutoDELFIA Neonatal Phenylalanine contiene reactivos para 1152 [5760] ensayos.

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

Reactivos

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
Neonatal Phenylalanine Calibrators (Calibradores de fenilalanina neonatal) (valores aprox. en sangre)	7 [15] cassettes de papel de filtro ¹ con 1 juego de manchas de sangre seca	Almacenar refrigerado en la bolsa original, protegido de la luz y la humedad. Estable a +2–+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
A	30 µmol/L (0.5 mg/dL)	
B	80 µmol/L (1.3 mg/dL)	
C	150 µmol/L (2.5 mg/dL)	
D	300 µmol/L (5.0 mg/dL)	
E	600 µmol/L (10 mg/dL)	
F	1.200 µmol/L (20 mg/dL)	

Las concentraciones exactas de fenilalanina se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.

Los calibradores se preparan a partir de eritrocitos humanos con fenilalanina y sacarosa. Como conservante se añadió azida sódica (NaN₃). El valor del hematocrito es del 50–55%.

Factor de conversión: 1 µmol/L de sangre = 0.0165 mg/dL de sangre.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LUKIANA F. DE RAVEGLIA

¹ La información sobre el tipo de papel de filtro figura en el cassette.

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



Neonatal Phenylalanine
Controls
(Controles de fenilalanina
neonatal)
(valores aprox. en sangre)

4 [20] cassettes de
papel de filtro² con
3 juegos de manchas de
sangre seca

Almacenar refrigerado en la
bolsa original, protegido de
la luz y la humedad. Estable
a +2–+8 °C hasta la fecha
de caducidad indicada en la
etiqueta.

Baja 150 µmol/L (2.5 mg/dL)
Alto 700 µmol/L (12 mg/dL)

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

Los controles se han preparado a partir de sangre humana con fenilalanina. El valor del hematocrito es del 50–55%. Los calibradores y controles se calibran frente a la Preparación de referencia para el cribaje neonatal ISNS.

Neonatal Phenylalanine
Substrate Reagent
(Reactivo de sustrato de
fenilalanina neonatal)

3 [15] viales, liofilizados

+2–+8 °C hasta la fecha de
caducidad indicada en la
etiqueta del vial.

El reactivo contiene β-nicotinamida-adenin-dinucleótido (NAD) y albúmina sérica bovina (BSA).

Neonatal Phenylalanine
Enzyme Reagent
(Reactivo de enzima de
fenilalanina neonatal)

3 [15] viales, liofilizados

+2–+8 °C protegido de la luz
hasta la fecha de caducidad
indicada en la etiqueta del
vial.

El reactivo contiene albúmina sérica bovina (BSA), resazurina, fenilalanina deshidrogenasa y diaforasa.

Neonatal Phenylalanine
Assay Buffer
(Tampón del ensayo
fenilalanina neonatal)

3 [15] frascos, 80 mL

+2–+8 °C hasta la fecha de
caducidad indicada en la
etiqueta del frasco.

El tampón listo para usar contiene tampón glucina (pH 9.6) y < 0.1% de azida sódica (NaN₃) como conservante.

² La información sobre el tipo de papel de filtro figura en el cassette.

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

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

Neonatal Extraction Solution (Solución de extracción neonatal)	1 [5] frasco[s], 60 mL	+2–+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco.
---	------------------------	--

La solución lista para usar contiene sulfato de cinc (<2%) y 2-propanol (~40%).

NOTA: La solución es fácilmente inflamable, provoca irritación ocular grave y es nociva para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. No lo vacíe en desagües. Todos los residuos se deben eliminar siguiendo la normativa en vigor.

Barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras para las placas)	18 [78] unidades	Nota: los códigos de barras son específicos del lote.
---	------------------	---

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

MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT

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

1. Instrumento GSP (n° de ref. 2021-0010)
2. Microplacas claras con fondo en U (n° de ref. 4091-0010)
3. Puntas de pipeta (n° de ref. 1235-402 y n° de ref. 2021-4010)
4. Wallac DBS Puncher (n° de ref. 1296-071), Panthera-Puncher™ 3 9 (n° de ref. 2081-0010), o un taladro manual para cortar los discos de papel de filtro con un diámetro aproximado de 3.2 mm (1/8 de pulgada)

Además, se necesita lo siguiente:

- agua de calidad reactivo para laboratorio clínico (CLRW, CLSI) o equivalente
- pipetas para dispensar agua (CLRW, CLSI) (2.8 mL), necesaria para reconstituir los componentes liofilizados
- tarjetas de papel de filtro para la toma de muestras neonatales

³ Panthera-Puncher es una marca comercial de PerkinElmer, Inc.
EPC INTERNACIONAL S.A.
LUJANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

EPC INTERNACIONAL S.A.
ANNA L. PIGNARELLI
CO-DIRECTOR CHICO
BIOQUIMICO
M.º Nº 378



TOMA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

Para el cribado neonatal es preferible tomar una muestra de sangre mediante punción en el talón con aplicación directa en el papel de filtro [4].

Los programas de cribado neonatal difieren entre sí en el tipo de muestra requerida. En Estados Unidos, la recomendación es una mancha de sangre, de aproximadamente 12.7 mm (½ de pulgada) de diámetro, obtenida mediante una punción en el talón y recogida en papel de filtro. La punción de sangre neonatal en el talón se obtiene habitualmente de 2 a 6 días después del nacimiento, pero puede que en algunos programas de cribado los tiempos y el número de muestras sean distintos. Consulte las normativas de carácter local para conocer los tiempos y las tomas de muestras de cribado adecuados. El dispositivo de toma de muestras debe cumplir las normativas nacionales. Los métodos basados en muestras de sangre seca requieren de una obtención, manipulación y transporte adecuados. El documento LA4-A5 [4] del CLSI describe la técnica de toma de muestra, cuyos principales puntos se exponen a continuación:

- Limpiar la piel con una gasa mojada en alcohol y dejar secar al aire.
- Realice una punción en el talón del recién nacido con una lanceta estéril o con un dispositivo de incisión hasta una profundidad de aproximadamente 1.0–2.0 mm. En los niños pequeños una punción realizada a mayor profundidad puede causar daños óseos.
- Limpiar la primera gota de sangre. Colocar suavemente el papel de filtro sobre una gota grande de sangre y, en un solo paso, dejar que se absorba una cantidad de sangre suficiente como para llenar completamente el círculo preimpreso en el papel de filtro. Examinar ambos lados del papel de filtro para comprobar que la sangre ha penetrado y ha impregnado el papel. Si se aprieta excesivamente el sitio de punción, podría causar hemólisis de la muestra o la mezcla de líquidos tisulares con la muestra. No colocar varias gotas sucesivas en el círculo (esto ocasiona la formación de capas).
- Dejar secar la muestra de sangre al aire en posición horizontal durante al menos 3 horas a temperatura ambiente (+18–+25 °C), sin exponer a la luz directa. No caliente ni apile las muestras durante el proceso de secado.
- Comprobar que se ha rellenado la información necesaria en la tarjeta de toma de la muestra. La información preimpresa mínima necesaria sobre el dispositivo de toma de muestras incluye:
 - apellido (y nombre si está disponible), sexo, fecha de nacimiento (opcional: hora de nacimiento), peso al nacer y edad; (indicar si tiene menos de 24 h), y número de identificación del paciente
 - nombre y apellido de la madre
 - fecha de toma de la muestra (opcional: hora de toma de la muestra)
 - nombre y dirección del remitente (opcional: centro en el que ha nacido)
 - nombre y número de teléfono del médico (profesional de atención sanitaria)
 - nombre y dirección del programa de cribado de neonatos
 - cada tarjeta debe tener un número de serie único y una fecha de caducidad

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

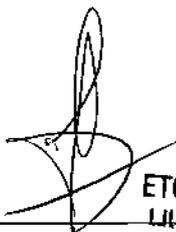
ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
I.L.P. Nº 376

- Antes de colocar las muestras en un contenedor para transporte, las manchas de sangre seca de las tarjetas de toma de muestras deben separarse mediante una barrera física o girarse 180° con respecto a las tarjetas que están inmediatamente encima o debajo. También se pueden proteger las muestras de sangre colocando un papel o cartón doblado que las cubra o bien papel cristal entre las mismas.
- Para el embalaje y transporte de la muestra siga las normativas locales de correo y transporte. Las muestras no deben colocarse en recipientes sellados herméticamente (por ejemplo, bolsas de plástico o aluminio). Si es necesario, deben incluirse bolsas desecantes en número suficiente. La humedad y el vapor son perjudiciales para la muestra de sangre seca.
- Envíe por correo u otro medio de transporte la muestra al laboratorio antes de que transcurran 24 horas desde que se tomó, a no ser que el laboratorio de cribado lo determine de otra forma.

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

Durante el proceso analítico se recomienda un almacenamiento de las muestras en un ambiente de baja humedad (inferior al 30%) a temperatura ambiente [4]. Para mejorar la estabilidad, almacenar a +2 – +8 °C o a -16 – -30 °C en condiciones desecantes [5].

La influencia de la duración, de la humedad y de la temperatura de almacenamiento en la concentración de fenilalanina determinada se ha estudiado⁴ mediante distintas pruebas artificiales enriquecidas con fenilalanina. La fenilalanina se añadió a sangre adulta y se recogió en papel de filtro. A continuación se presentan para una de las muestras examinadas las concentraciones de fenilalanina medidas en diferentes condiciones de almacenamiento y tiempos comparadas con la concentración media de fenilalanina medida en el tiempo cero (= 100%). La muestra se recogió sobre papel de filtro Ahlström 226.

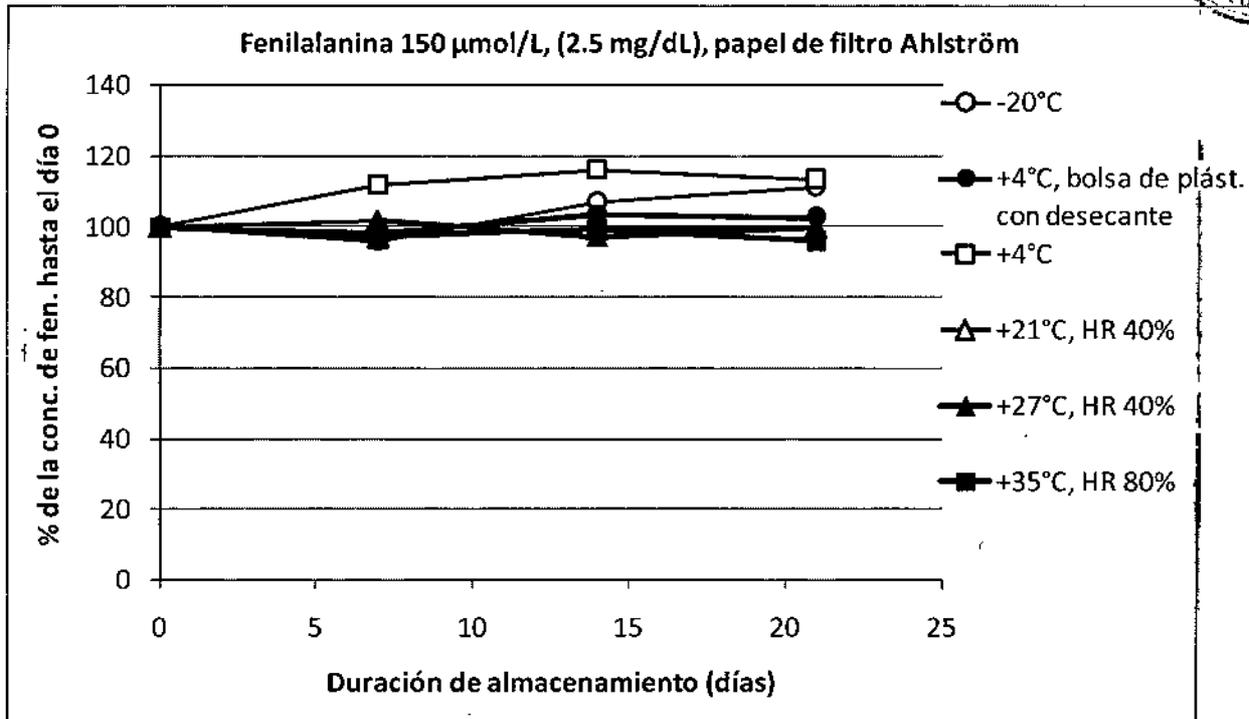


ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVAGLIA

⁴ Estudio realizado en Wätsä Oy, Turku, Finlandia.



ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BACMARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
SIOQUIMICO
M.º Nº 378



CUIDADOS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

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

Tratar todas las muestras como potencialmente infecciosas.

La solución de extracción neonatal contiene sulfato de cinc y 2-propanol. La solución es fácilmente inflamable, provoca irritación ocular grave y es nociva para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. No lo vacíe en desagües. Lleve prendas protectoras adecuadas, guantes y protección ocular. En caso de accidente, aclare inmediatamente con abundante agua y acuda a un médico.

Todas las soluciones pueden ser irritantes. Los calibradores de fenilalanina neonatal y el tampón del ensayo fenilalanina neonatal 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.

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

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

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

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

Preparación de los reactivos

Reactivo de sustrato de fenilalanina neonatal

Reconstituya el reactivo de sustrato añadiendo 2.8 mL de agua (CLRW, CLSI) a un vial de reactivo de sustrato liofilizado. Vuelva a tapar el vial e inviértalo suavemente hacia arriba y hacia abajo varias veces. No obstante, manipule el vial con cuidado para evitar la formación de espuma. Deje que el reactivo se disuelva a +2–+8 °C durante 20–30 minutos. En caso de presencia de burbujas en la superficie del líquido, pincharlas con la punta de una pipeta limpia.

NOTA: No lo agite porque el reactivo formará espuma.

Reactivo de enzima de fenilalanina neonatal

Reconstituya el reactivo de enzima añadiendo 2.8 mL de agua (CLRW, CLSI) a un vial de reactivo de enzima liofilizado. Vuelva a tapar el vial e inviértalo suavemente hacia arriba y hacia abajo varias veces. No obstante, manipule el vial con cuidado para evitar la formación de espuma. Deje que el reactivo se disuelva a +2–+8 °C durante 20–30 minutos. En caso de presencia de burbujas en la superficie del líquido, pincharlas con la punta de una pipeta limpia.

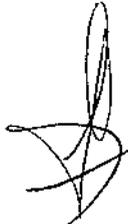
NOTA: No lo agite porque el reactivo formará espuma.

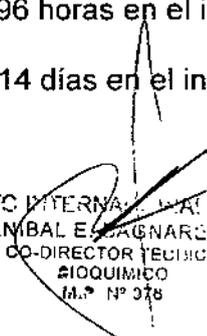
Estabilidad de los componentes

Reactivos líquidos

Una vez abiertos, los reactivos deben almacenarse en el carrusel de reactivos hasta que se usen o hasta que caduquen. El tampón del ensayo, el reactivo de sustrato y el reactivo de enzima pueden conservarse durante un máximo 96 horas en el instrumento.

La solución de extracción puede conservarse un máximo de 14 días en el instrumento.



ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RIVELLO
APODEHADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
AMBAL E. MAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. Nº 076

13907558-2 (es)

Calibradores y controles

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

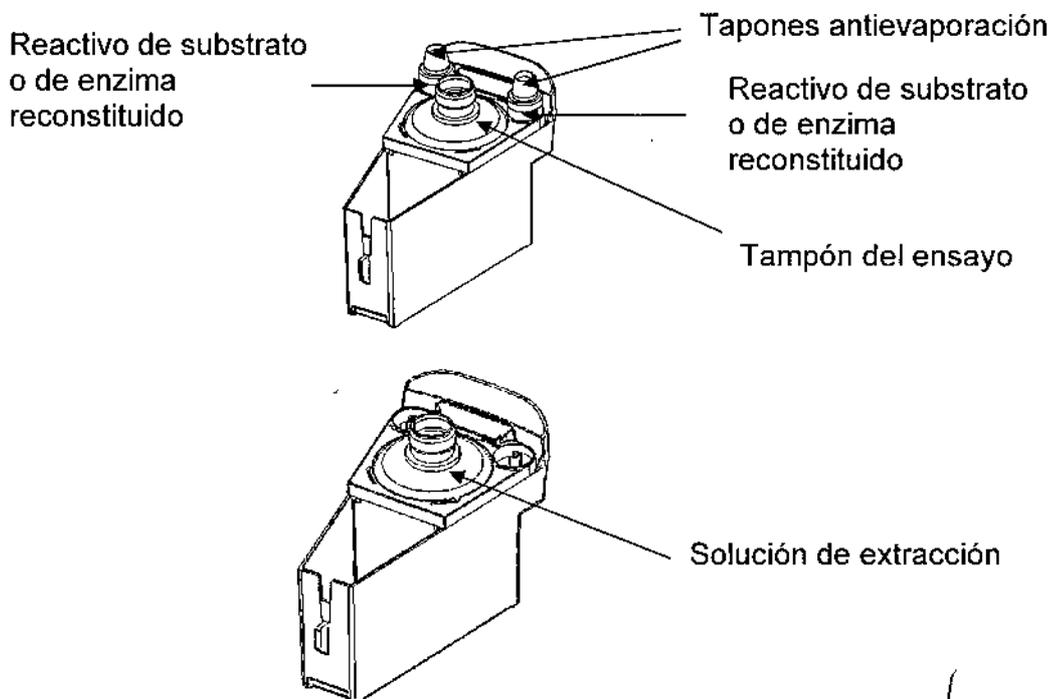
**Calibración**

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

Procedimiento del ensayo

NOTA: Las muestras de sangre seca deben perforarse en las placas antes de la carga.

1. Mezclar suavemente los reactivos reconstituidos invirtiéndolos hacia arriba y hacia abajo varias veces. No obstante, manipule los viales con cuidado para evitar la formación de espuma. Retire los tapones de las botellas o viales de reactivos y coloque los reactivos en los cassettes de reactivos tal como muestran las figuras siguientes. Asegúrese de que los códigos de barras son visibles a través de las ranuras de los cassettes de reactivos. Coloque los tapones anti evaporación negros en los viales de sustrato y de enzima.

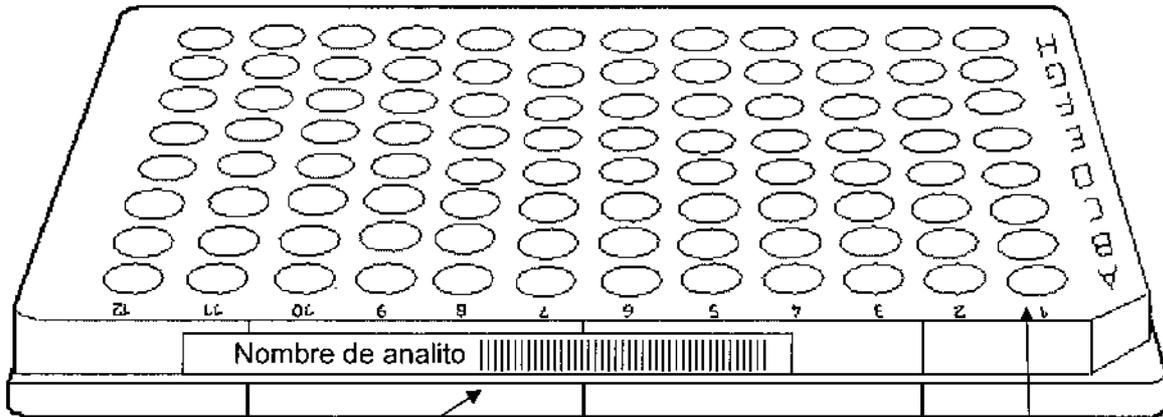


2. Coloque los cassettes de reactivos en el carrusel de reactivos.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANITA M. DI NARELLI
 CO-DIRECTOR GENERAL
 SIGQUIM S.R.L.
 11200 17076

- Pegue una de las etiquetas adhesivas de código de barras que incluye el kit en la parte larga numerada de la placa de modo que el borde biselado quede a la derecha. Asegúrese de que la etiqueta adhesiva está derecha y que el código de barras está en el centro de la parte larga.



Adhesivo de código de barras

Coloque la etiqueta adhesiva de código de barras en la placa, de manera que el pocillo A1 quede en este lado

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

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ENIBAL E. BAGNARELLI
SO-DIRECTOR TÉCNICO
QUÍMICO
C.P. N° 378

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para usar este kit, es necesario leer detenidamente este folleto, el manual del usuario de GSP y saber utilizar el software GSP Workstation. Los reactivos suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad. No mezcle reactivos ni códigos de barras de kits que tengan diferentes números de lote. No usar los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.
2. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
3. Manipule todos los frascos y viales con cuidado para evitar la formación de espuma. La presencia de espuma dará lugar a una detección falsa del nivel de líquido.
4. Manipule las placas con precaución para que los discos no se salgan de los pocillos. Intente no posar la placa con fuerza y tenga cuidado de que no choquen las placas al cargarlas en la bandeja de entrada.

**CÁLCULO DE RESULTADOS**

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

Control de elución

El software de GSP contiene una función denominada 'Control de elución'. La finalidad del 'Control de elución' es detectar si faltan discos de muestras en los pocillos. Se realiza una medición adicional y, si se sospecha que falta un disco de muestras, se envía un mensaje de notificación. En este caso, es necesario volver a analizar las muestras. Tome la placa y compruebe a simple vista si el disco de muestras que falta no ha ido a parar accidentalmente a otro pocillo de la placa. Si este es el caso, es necesario volver a analizar ambas muestras.

Control de calidad

Se recomienda el uso de muestras de control para cerciorarse de la validez de los resultados día a día. Al menos un control debe estar cerca del límite de decisión clínica. Los controles deben procesarse de la misma manera que las muestras. El kit incluye controles a dos niveles distintos. Estos controles deben realizarse en cada ensayo; si el ensayo incluye más de una placa, deben realizarse controles en cada placa. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo y valor medio aceptables. La media establecida debe estar en ± 2 desviaciones estándar de los valores indicados en el certificado de control de calidad. Se recomienda que los laboratorios establezcan sus propios controles a diferentes niveles, además de los controles incluidos en el kit. Sólo se deben notificar los resultados de las muestras si los resultados de los controles del ensayo cumplen los criterios de aceptación establecidos por el laboratorio [6]. Asegúrese de que se cumplan los requisitos locales y nacionales aplicables.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBALE BAGNARELLI
COORDINADOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. Nº 378

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

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Al igual que con cualquier otra prueba de análisis *in vitro*, los datos obtenidos con el ensayo enzimático en manchas de sangre GSP Neonatal Phenylalanine debe utilizarse únicamente como una ayuda a otros procedimientos médicos establecidos, y sus resultados deben interpretarse en conjunción con otros datos clínicos de los que disponga el facultativo.

Se reconocen los siguientes factores como causantes de resultados anormales en el ensayo analítico:

- muestras de manchas que no estén impregnadas de sangre uniformemente
- muestras de manchas perforadas demasiado cerca del borde de la mancha de sangre
- muestras obtenidas o secadas incorrectamente
- manchas de sangre que no se eluyen debido al deterioro de la muestra, causado por la exposición al calor y a la humedad

La contaminación del papel de filtro con muestras de sangre puede provocar resultados analíticos anormales.

Estados nutricionales que pueden afectar a los resultados:

- las muestras de sangre extraídas de niños que no hayan ingerido proteínas suficientes pueden producir falsos negativos
- las muestras extraídas de niños que reciban nutrición totalmente parenteral pueden producir falsos positivos

Los valores de la fenilalanina pueden ser altos en las muestras recogidas de pacientes que tienen tirosinemia hereditaria o transitoria.

Consultar también la sección "NOTAS DE PROCEDIMIENTO".

VALORES ESPERADOS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

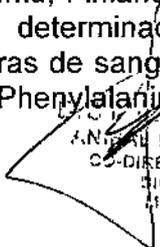
La medición de la fenilalanina en las manchas de sangre seca se utiliza como medio para identificar una población de recién nacidos que corren un mayor riesgo de tener fenilcetonuria y debe seleccionarse para otra etapa de prueba. La identificación se basa en el uso de un valor de corte fijo o un percentil de la población. Los niveles de corte de fenilalanina debe determinarlos cada laboratorio de cribado de recién nacidos para conseguir la sensibilidad y especificidad del cribado y deben evaluarse periódicamente.

Distribución de los resultados

El kit 3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine se examinó en un laboratorio de cribado de rutina europeo (estudio 1) y en Wallac Oy, Turku, Finlandia (estudio 2). La distribución de una población de recién nacidos se ha determinado analizando la concentración en 2064 (estudio 1) y 2212 (estudio 2) muestras de sangre seca de recién nacidos con el kit 3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine. Las muestras



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


ETC INTERNACIONAL S.A.
ANITA F. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. Nº 376



eran muestras de cribaje rutinarias obtenidas de dos laboratorios europeos. La distribución de las muestras (en los dos estudios 1 y 2) se muestra en la siguiente gráfica:

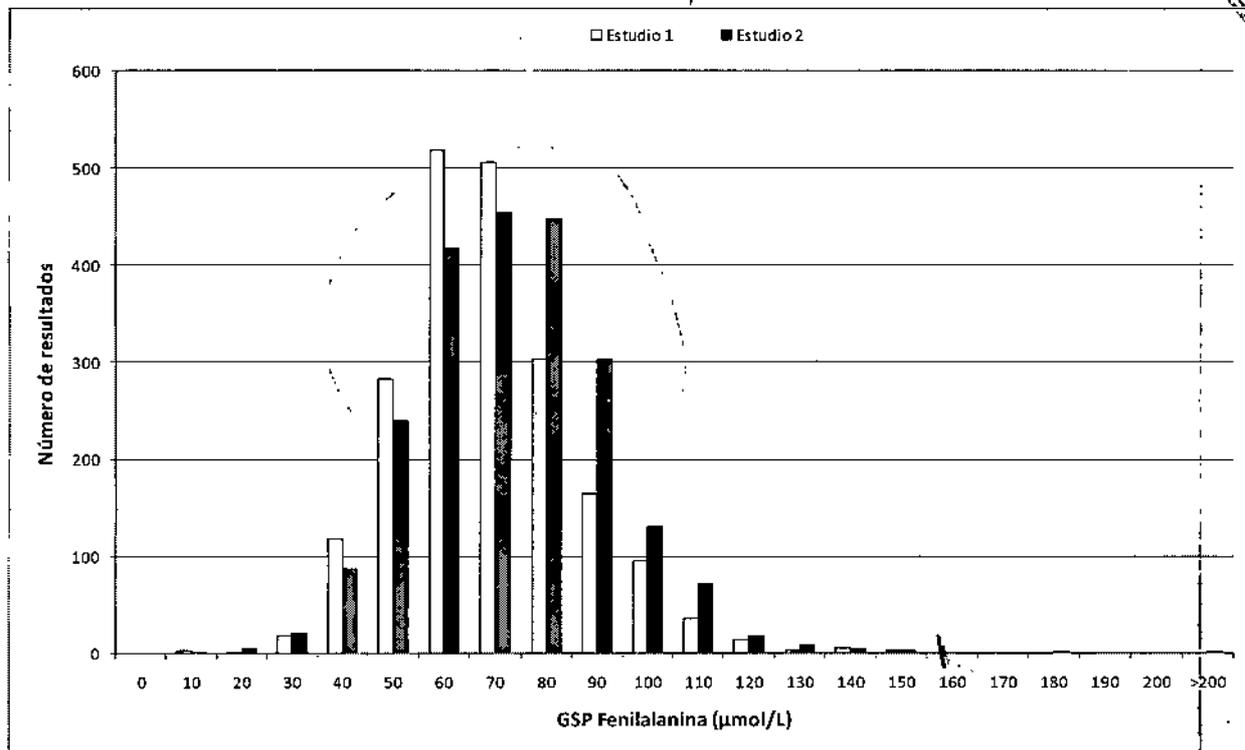


Figura 1. La distribución de frecuencia de las concentraciones de fenilalanina medida en los estudios 1 y 2 con el kit 3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine.

Las estadísticas descriptivas de las muestras y los percentiles de las mismas poblaciones se muestran a continuación.

Tabla 1. Estadísticas descriptivas de los estudios 1 y 2.

Estudio	n	Media (µmol/L)	Mediana (µmol/L)	Valores de percentiles (µmol/L)			
				99%	99.5%	99.7%	99.9%
1	2064	63.5	61.9	110.2	113.9	130.1	137.0
2	2212	68.5	67.9	113.8	122.9	131.8	142.5

Notificación de resultados

Se recomienda expresar los resultados en valores inferiores al calibrador más bajo (Cal A; aproximadamente 30 µmol/L) como "< CalA µmol/L" (valor específico del lote del kit). Estos resultados no deben considerarse exactas, pero sí pueden considerarse negativos para el cribado de fenilcetonuria.

Se recomienda expresar los resultados en valores superiores al calibrador más alto (Cal F; aproximadamente 1200 µmol/L) como "> CalF µmol/L" (valor específico del lote del kit). Estos resultados no deben considerarse exactas, pero sí pueden considerarse positivos para el cribado de fenilcetonuria.

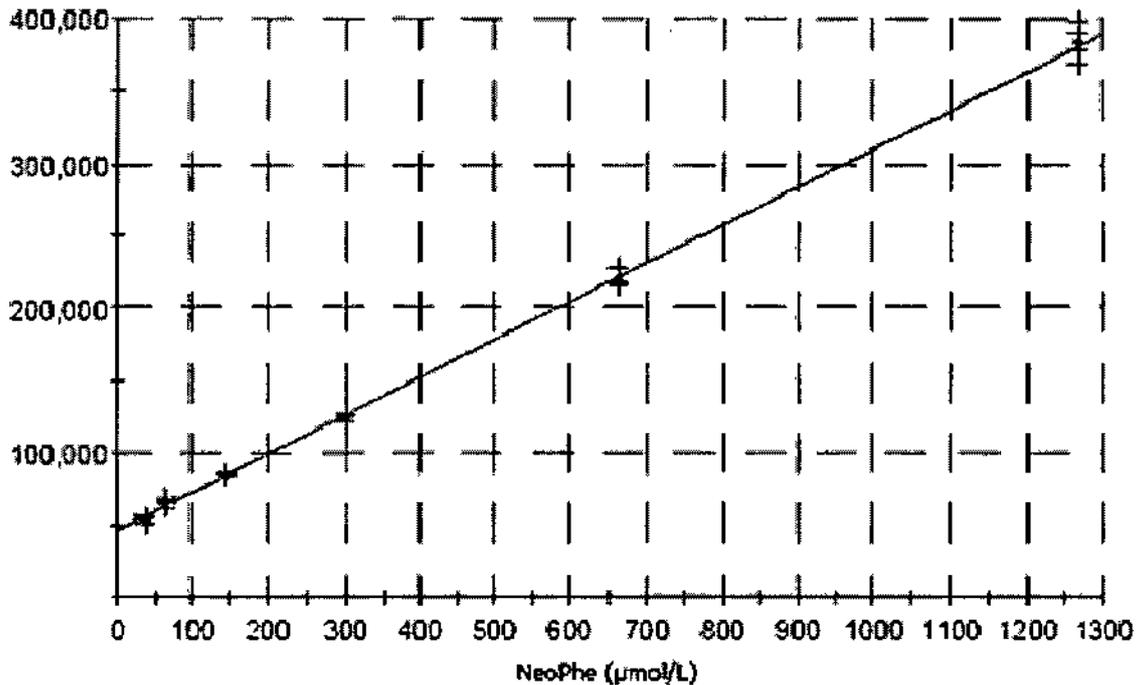
ETD INTERNACIONAL
 JULIANA F. DE RAVEGLIA
 APODERADO

BAGNARELLI
 DIRECTOR TÉCNICO
 BIOQUÍMICO
 M.P. Nº 378

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO⁵

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

A continuación se muestra una curva de calibración típica obtenida con el kit 3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine.



Precisión: La precisión se determinó conforme a la norma CLSI EP5-A2 [7].

La precisión del ensayo 3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine se determinó utilizando manchas de sangre seca, 3 lotes de kits diferentes y 3 sistemas GSP. El estudio se realizó con 27 ensayos durante 21 días; cada ensayo estaba compuesto por 2 placas con 4 replicados por muestra. El número total de mediciones fue de 216 por muestra. Se utilizó el análisis de la varianza para calcular los siguientes resultados:

ETC INTERNACIONAL S.A.
 LIDIANA F. DE HAVÉGLIA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBAL E. SAGNARELLI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 QUÍMICO
 M.P. Nº 376

⁵ Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

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



Muestra	Concentración media de fenilalanina ($\mu\text{mol/L}$)	Variación dentro del lote		Variación entre los lotes		Variación total	
		Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	52.0	9.5	18.2	2.4	4.6	9.8	18.7
2	64.3	9.9	15.4	1.5	2.3	10.0	15.6
3	87.7	11.6	13.2	1.7	1.9	11.7	13.3
4	125	13.2	10.6	3.3	2.6	13.6	10.9
5	414	34.6	8.4	10.0	2.4	36.0	8.7
6	638	48.3	7.6	25.1	3.9	54.4	8.5
7	990	74.6	7.5	48.5	4.9	89.0	9.0

Tabla 3. Datos de precisión de fenilalanina al emplear una curva de calibración válida para 24 horas.

Muestra	Concentración media de fenilalanina ($\mu\text{mol/L}$)	Variación dentro del lote		Variación entre los lotes		Variación total	
		Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	57.2	10.6	18.6	4.4	7.7	11.5	20.1
2	69.6	12.1	17.4	2.8	4.0	12.4	17.8
3	93.3	12.6	13.5	5.1	5.5	13.6	14.6
4	131	15.9	11.5	7.5	5.7	16.7	12.8
5	423	38.6	9.1	12.9	3.0	40.7	9.6
6	650	53.1	8.2	34.7	5.3	63.5	9.8
7	1006	81.0	8.1	66.9	6.7	105.1	10.4

Límites inferiores de detección: Los límites inferiores de detección se determinaron conforme a la norma CLSI EP17-A [8].

El límite de blanco (LoB) de la fenilalanina es de $44.4 \mu\text{mol/L}$, definido como el percentil 95 de una distribución de muestras del blanco ($n = 150$). El límite de detección (LoD) es de $68 \mu\text{mol/L}$ basado en 216 determinaciones de 5 muestras de bajo nivel. El límite de cuantificación (LoQ) es de $68 \mu\text{mol/L}$, definido como la concentración más baja con un CV total igual o inferior al 20%.

Linealidad: La linealidad se determinó conforme a la norma CLSI EP6-A [9].

Se ha demostrado que el ensayo GSP Neonatal Phenylalanine es lineal desde 45 hasta $1420 \mu\text{mol/L}$.

Intervalo de medición: El intervalo de medición del ensayo GSP Neonatal Phenylalanine osciló entre $68 \mu\text{mol/L}$ y $1200 \mu\text{mol/L}$.

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBALDO BAGNARELLI
COORDINADOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.S. 10378

Recuperación: Las muestras de sangre total enriquecidas se han utilizado para establecer la recuperación de fenilalanina en diferentes concentraciones. Las muestras de prueba se obtuvieron de tres donantes diferentes (S1-S3) y cada una de estas muestras se enriqueció con tres concentraciones diferentes de fenilalanina: 300, 600 y 1000 $\mu\text{mol/L}$. Las muestras se analizaron por triplicado ($n_{\text{tot}} = 54$). La recuperación media fue del 112%.

En la tabla siguiente se muestra un resumen de los resultados de cada una de las muestras.

Muestra	Recuperación media/ muestra en %
S1	121
S2	110
S3	106

Interferencia: El kit GSP Neonatal Phenylalanine se evaluó con el fin de determinar posibles interferencias conforme a la norma CLSI EP7-A2 [10].

Se añadieron las posibles sustancias interferentes a la sangre total a dos concentraciones diferentes de fenilalanina (aproximadamente 180 y 900 $\mu\text{mol/L}$). Las muestras ictericas (bilirrubina no conjugada ($\leq 40 \text{ mg/mL}$), bilirrubina conjugada ($\leq 40 \text{ mg/mL}$)) y las muestras lipémicas (intralípidos $\leq 1500 \text{ mg/dL}$) no interfirieron con el ensayo y tampoco lo hicieron las muestras que contenían EDTA ($\leq 10 \text{ mg/mL}$), proteína total ($\leq 30 \text{ mg/mL}$), ácido ascórbico ($\leq 3 \text{ mg/dL}$), glucosa ($\leq 800 \text{ mg/dL}$), heparina ($\leq 0.375 \text{ mg/mL}$), ampicilina (0.053 mg/mL) o acetaminofeno ($\leq 0.200 \text{ mg/mL}$).

Efecto del hematocrito: Se evaluó el efecto del hematocrito del kit GSP Neonatal Phenylalanine conforme a la norma CLSI EP7-A2 [10].

Los valores del hematocrito ≥ 0.71 (concentraciones de hemoglobina de $\geq 247 \text{ g/L}$) interfieren con el ensayo y causan un aumento de aproximadamente el 47% en la concentración aparente de la fenilalanina:

Sustancia	Valor del hematocrito examinado (hemoglobina)	Conc. de fen. ($\mu\text{mol/L}$) con hematocrito normal 0.50 (hemoglobina 169 g/L)	Conc. de fen. ($\mu\text{mol/L}$) al hematocrito examinado	Cambio porcentual de fen. medida (%)	Cambio estadística-mente significativo
Hematócrito	0.35 (119 g/L)	184	174	-5.8 %	No
Hematócrito	0.35 (119 g/L)	890	856	-3.8 %	No
Hematócrito	0.44 (148 g/L)	184	187	1.2 %	No
Hematócrito	0.44 (148 g/L)	890	866	2.7 %	No
Hematócrito	0.60 (205 g/L)	184	210	13.8 %	No
Hematócrito	0.60 (205 g/L)	890	955	7.3 %	No
Hematócrito	0.71 (247 g/L)	184	270	46.7 %	Si
Hematócrito	0.71 (247 g/L)	890	962	8.0 %	No

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

ETC INTERNACIONAL S.A.
RIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
QUÍMICO
M.º Nº 378



Reacción cruzada: La reacción cruzada se determinó conforme a la norma CLSI EP7-A2 [10].

La reacción cruzada se evaluó añadiendo las posibles sustancias que causan reacción cruzada a la sangre total a dos concentraciones diferentes de la fenilalanina (aproximadamente 180 y 900 $\mu\text{mol/L}$) y examinando la presencia de fenilalanina en las manchas de sangre. Ninguno de los aminoácidos examinados causaron un cambio estadísticamente significativo en la concentración de fenilalanina medida. Las concentraciones de los aminoácidos examinados figuran en la siguiente tabla:

Sustancia	Concentración analizada
L-leucina	20 mg/dL
L-metionina	20 mg/dL
L-isoleucina	20 mg/dL
L-cisteína	20 mg/dL
L-alanina	50 mg/dL
L-tirosina	20 mg/dL
L-lysine	20 mg/dL
L-arginina	20 mg/dL
L-glicina	50 mg/dL
L-prolina	20 mg/dL
L-valina	20 mg/dL
L-histidina	20 mg/dL
L-ornitina	20 mg/dL
L-asparragina	20 mg/dL
L-triptófano	20 mg/dL
L-glutamina	50 mg/dL
L-ácido glutámico	50 mg/dL
L-ácido aspártico	20 mg/dL

Comparación de los métodos: La comparación de los métodos se determinó conforme a la norma CLSI EP9-A2 [11].

El kit GSP Neonatal Phenylalanine (3308-0010 / 3308-001B) (y) se comparó con el kit Neonatal Phenylalanine (NP-1000 / NP-4000) usando muestras de manchas de sangre seca para la detección rutinaria en recién nacidos en el intervalo de 68–1200 $\mu\text{mol/L}$, determinado con el kit GSP Neonatal Phenylalanine. La correlación fue:

$$y = 1.01x - 23.5; 95\% \text{ IC: pendiente } (0.96; 1.06), \text{ intercepción } (-35.3; -11.7) (n = 105)$$

RENDIMIENTO DEL CRIBADO

En el estudio 1 se comparó el kit GSP Neonatal Phenylalanine (3308-0010 / 3308-001B) con el ensayo de fenilalanina desarrollado en el laboratorio determinando la concentración de fenilalanina en 2064 muestras de detección rutinaria y 7 muestras con fenilcetonuria confirmada en un laboratorio europeo. En el estudio 2 se comparó el kit GSP Neonatal Phenylalanine (3308-0010 / 3308-001B) con el kit Neonatal Phenylalanine (NP-1000) determinando la concentración de fenilalanina en 2212 muestras de detección rutinaria y 13 muestras con fenilcetonuria obtenidas de un laboratorio europeo.

ETC INTERNACIONAL S.A.
 VILIANA F. DE RAVELOA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBALE B. BAGNARELLI
 COORDINADOR TÉCNICO
 BIOQUÍMICO
 M.P. Nº 376

Los resultados del cribado que incluyen las muestras de cribado retrospectivo diagnosticadas de fenilcetonuria, se muestran en las tablas 4–5 (estudio 1) y tablas 6–7 (estudio 2). Se calcularon los valores de percentiles (99.0% y 99.5%) para todos los datos y se usaron para la clasificación de muestras.

Tabla 4. Estudio 1, clasificación de muestras de los resultados analíticos del ensayo usando el valor de corte porcentual del 99.0%.

		Ensayo de fenilalanina desarrollado por el laboratorio (valor de corte 128.3 $\mu\text{mol/L}$)		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine (valor de corte 110.2 $\mu\text{mol/L}$)	Cribado positivo	9*	19	28
	Cribado negativo	20	2023	2043
	Total	29	2042	2071

*Incluye las 7 muestras de cribaje de la fenilcetonuria retrospectivas

Tabla 5. Estudio 1, clasificación de muestras de los resultados analíticos del ensayo usando el valor de corte porcentual del 99.5%.

		Ensayo de fenilalanina desarrollado por el laboratorio (valor de corte 132 $\mu\text{mol/L}$)		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine (valor de corte 113.9 $\mu\text{mol/L}$)	Cribado positivo	9*	9	18
	Cribado negativo	9	2044	2053
	Total	18	2053	2071

*Incluye las 7 muestras de cribaje de la fenilcetonuria retrospectivas


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


ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
COORDINADOR TÉCNICO
QUÍMICO
M.P. N° 376



Tabla 6. Estudio 2, clasificación de muestras de los resultados analíticos del ensayo usando el valor de corte porcentual del 99.0%.

		NP-1000 (valor de corte 138.3 $\mu\text{mol/L}$)		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine (valor de corte 113.8 $\mu\text{mol/L}$)	Cribado positivo	18*	17	35
	Cribado negativo	19	2171	2190
	Total	37	2188	2225

*Incluye las 13 muestras de cribaje de la fenilcetonuria retrospectivas

Table 7. Estudio 2, clasificación de muestras de los resultados analíticos del ensayo usando el valor de corte porcentual del 99.5%.

		NP-1000 (valor de corte 160.9 $\mu\text{mol/L}$)		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
3308-0010 / 3308-001B GSP Neonatal Phenylalanine (valor de corte 122.9 $\mu\text{mol/L}$)	Cribado positivo	17*	7	24
	Cribado negativo	8	2193	2201
	Total	25	2200	2225

*Incluye las 13 muestras de cribaje de la fenilcetonuria retrospectivas

GARANTÍA

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

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

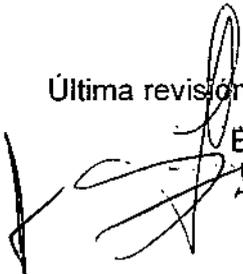
ETC INTERNACIONAL
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

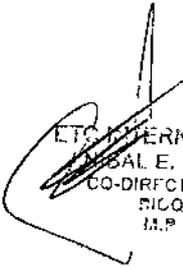
ETC INTERNACIONAL S.A.
ENIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
QUÍMICO
N.º N.º 378

REFERENCIAS

- [1] Chang, P.L., Lewis, S., Heathcote, J. and Whelan, D.T. (1991): Molecular diagnosis of phenylketonuria. JIFCC 3 (2), 58–65.
- [2] Koch, R. and de la Cruz, F. (1991): The danger of birth defects in the children of women with phenylketonuria. J NIH Research 3, 61–63.
- [3] Okano, Y., Eisensmith, R.C., Guttler, F. et al. (1991): Molecular basis of phenotypic heterogeneity in phenylketonuria. New Engl J Med 7, 1232–1237.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute (2007): Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Fifth Edition; CLSI Document LA4-A5. CLSI, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
- [5] Madira, W.M., Xavier, F., Stern, J., Wilcox, A.H., and Barron, J.L. (1992): Determination and assessment of the stability of phenylalanine and tyrosine in blood spots by HPLC. Clin. Chem. 38, 2162–2163.
- [6] Westgard, J.O., Barry, P.L., Hunt, M.R., and Groth T. (1981): A multi-rule Shewhart chart for quality control. Clin. Chem. 27, 493–501.
- [7] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. NCCLS document EP5-A2. NCCLS, 940 West Alley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
- [8] 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 Alley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
- [9] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2003): Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. NCCLS, 940 West Alley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP7-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
- [11] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2008): Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition. NCCLS document EP9-A2. NCCLS, 940 West Alley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.

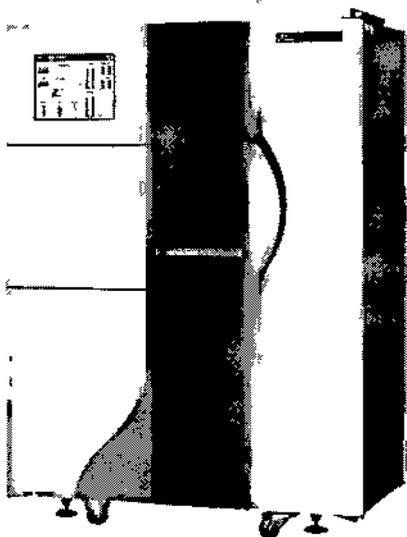
Última revisión junio 2012


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


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



Resumen del protocolo del ensayo GSP® Phenylalanine Neonatal

USUARIO	GSP
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reconstituya el reactivo de sustrato (2.8 mL de agua (CLRW, CLSI), a +2–+8 °C durante 20–30 minutos. Evite la formación de espuma.) ➤ Reconstituya el reactivo de enzima (2.8 mL de agua (CLRW, CLSI), a +2–+8 °C durante 20–30 minutos. Evite la formación de espuma.) ➤ Retire los tapones de los viales de reactivos, coloque los reactivos en el cassette de reactivos y coloque los tapones antievaporación en los viales de sustrato y de enzima. ➤ Coloque los cassettes de reactivos en el carrusel de reactivos. ➤ Pegue en la placa el adhesivo del código de barras adjunto. ➤ Perfore los calibradores, los controles y las muestras en los pocillos. ➤ Introduzca los códigos de barras de las placas y la información sobre las muestras y controles en el software GSP Workstation. ➤ Cargue las placas en el instrumento GSP. ➤ Espere a que se organicen todas las placas. Si fuera necesario, cargue más reactivos o consumibles. 	
<p>— El ensayo comienza automáticamente</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dispensación de la solución de extracción (20 µL/pocillo) ➤ Agitado (30 s) ➤ Incubación (1 h) ➤ Dispensación del tampón del ensayo (100 µL/pocillo) ➤ Dispensación del reactivo de sustrato (5 µL/pocillo) ➤ Dispensación del reactivo de enzima (5 µL/pocillo) ➤ Agitado (30 s) ➤ Incubación (1 h) ➤ Agitado (30 s) ➤ Medición (concentración de fenilalanina) ➤ Medición (control de elución)
<p>➤ Retire las placas del cargador de salida</p>	<p>Al final del ensayo —</p>

NOTA:

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

LILIANA F. DE RAVEGLIA

LABORATORIO NACIONAL S.A.
 ENRIQUE SAGNARELLI
 COORDINADOR TÉCNICO
 BIOQUÍMICO
 M.P. Nº 376



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:1-47-20305/12-4

Se autoriza a la firma ETC INTERNACIONAL S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado GSP NEONATAL PHENYLALANINE KIT/ ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LAS CONCENTRACIONES DE FENILALANINA EN MUESTRAS DE SANGRE SECA EN PAPEL DE FILTRO, COMO AYUDA PARA LA DETECCIÓN DE LA FENILCETONURIA EN LOS RECIÉN NACIDOS MEDIANTE EL INSTRUMENTO GSP®, en ENVASES POR 1152 Y [5760] DETERMINACIONES, CONTENIENDO: NEONATAL PHENYLALANINE CALIBRATORS (7 [15] CASSETTES DE PAPEL DE FILTRO CON 1 JUEGO DE MANCHAS DE SANGRE SECA), NEONATAL PHENYLALANINE CONTROLS BAJO Y ALTO (4 [20] CASSETTES DE PAPEL DE FILTRO CON 3 JUEGOS DE MANCHAS DE SANGRE SECA), NEONATAL PHENYLALANINE SUBSTRATE REAGENT (3 [15] VIALES LIOFILIZADOS), NEONATAL PHENYLALANINE ENZYME REAGENT (3 [15] VIALES LIOFILIZADOS), NEONATAL PHENYLALANINE ASSAY BUFFER (3 [15] VIALES x 80 ml) Y NEONATAL EXTRACTION SOLUTION (1 [5] VIALES x 60 ml). 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. Nº 145/98. Lugar de elaboración: WALLAC OY.

Mustionkatu 6, FI-20750 Turku. (FINLANDA). Periodo de vida útil:12 (DOCE) 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 POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008157**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires,

20 MAR 2015

Firma y sello

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.