



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

DISPOSICIÓN Nº **5554**

BUENOS AIRES **26 MAY 2017**

VISTO, el expediente nº 1-47-3110-5915/16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados 1) Elecsys HCG+ β / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la suma de la gonadotropina coriónica humana (hCG) además de la subunidad β de la hCG en suero y plasma humano en analizadores cobas e 801; y 2) Elecsys free β hCG / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la β hCG libre en suero humano en analizadores cobas e 801.

Que a fs. 137 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición ANMAT Nº 2674/99.

E
ca



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

DISPOSICIÓN N°

5554

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

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 de los Productos para diagnóstico de uso “in Vitro” denominados 1) Elecsys HCG+ β / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la suma de la gonadotropina coriónica humana (hCG) además de la subunidad β de la hCG en suero y plasma humano en analizadores cobas e 801; y 2) Elecsys free β hCG / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la β hCG libre en suero humano en analizadores cobas e 801 que serán elaborados por ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA) e importados por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a expendirse en envases conteniendo 1) Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 13.2 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-hCG-biotina x 19.7 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-hCG marcado con quelato de Rutenio x 21 ml); y 2) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 6.1 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti- β hCG-biotina



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

DISPOSICIÓN Nº **5554**

x 9.9 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-βhCG libre marcado con quelato de Rutenio x 10.3 ml) ; cuya composición se detalla a fojas 42 y 126 con un período de vida útil de 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2-8°C .

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 25 a 29, 31 a 35, 37 a 41, 62 a 65, 68 a 71, 74 a 77, 80 a 84, 86 a 90 y 92 a 96, desglosándose las fojas 37 a 41, 74 a 77 y 92 a 96 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 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: 1-47-3110-5915/16-6.

DISPOSICIÓN Nº:

5554

av.

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

PROYECTO DE ROTULO Elecsys HCG + β

555



Rótulos externos colocados en origen

26 MAY 2017

Elecsys HCG+ β

cobas e analyzers

REF 07251025190 **CONTENT** ∇ 300

COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche.

R1	19.7 mL
R2	21.0 mL
M	13.2 mL

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN
Made in Germany 001

IND CE 0123 \times 20°C

Roche logo **cobas**

Elecsys HCG+ β

REF 07251025190

For USA: **CONSENT**

R1 Biotinylated monoclonal anti-hCG antibodies (mouse) 2.6 mg/L

R2 Monoclonal anti-hCG antibody (mouse) labeled with ruthenium complex 4.6 mg/L

M Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL

Fix only 001 Roche logo

Sobre-rótulo externo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX
Establecimiento importador:
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

Uso profesional exclusivo

www.ROBERTA MELE MARAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

555




Rótulos internos colocados en origen

HCG-BETA


REF 07251025190

STIN
04015630939732



LOT 00000000


2000-01-31

001 

HCG-BETA

07251025190

R1
R2
M



IVD


LOT 00000000


2000-01-31

01

HCG-BETA

1310072

 300



20°C


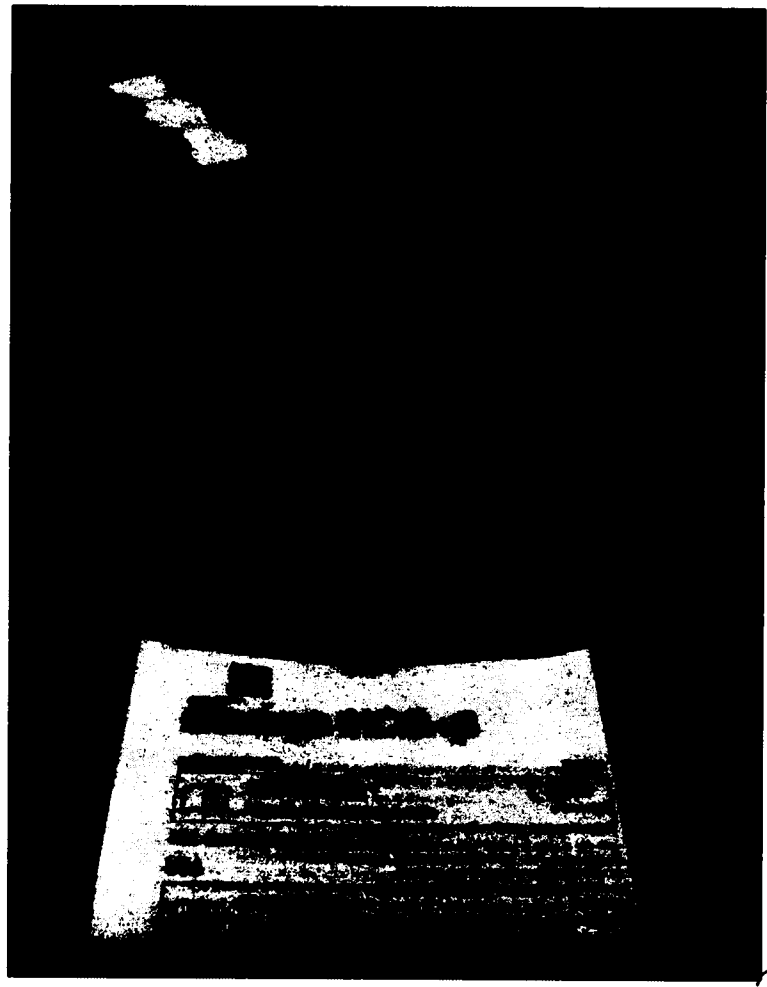
01 

Imagen del producto

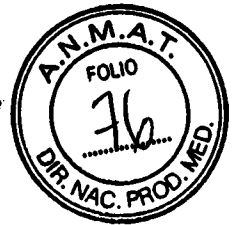
CS



C

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. o.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 COORDINADORA TECNICA

5554



PROYECTO DE ROTULO Elecsys free β hCG

Rótulos externos colocados en origen

Elecsys free β hCG

cobas e analyzers

REF 07027303190 CONTENT ∇ 100

COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche.

R1	9.9 mL
R2	10.3 mL
M	6.1 mL

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

IVD CE 0123 λ 20°C

Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN

Made in Germany 001 <http://ro-tdoc.roche.com>

Roche **cobas**

Elecsys free β hCG

REF 07027303190

For USA: **CONTENT**

R1 Biotinylated monoclonal anti- β hCG antibody (mouse) 3.5 mg/L

R2 Monoclonal anti-free β hCG antibody (mouse) labeled with ruthenium complex 1.6 mg/L

M Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL

For only 001 **Roche**

Sobre-rótulo externo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica
 Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX
 Establecimiento importador:
 Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
 Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
 República Argentina

Uso profesional exclusivo

SS

E

[Handwritten Signature]

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 CG - DIRECTORA TÉCNICA

555/4




Rótulos internos colocados en origen

FBHCG


REF 07027303190


STN

04015630840202



LOT 00000000

 2000-01-31

001 


FBHCG

07027303190

R1

R2


M



IVD

LOT


00000000


 2000-01-31

01


FBHCG

1010017

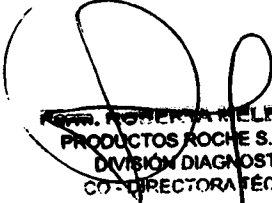
 100



2-8 °C

01 

01 L



CON. FORTY A. ELE. NAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



5 5 5 14

cobas

07251025500V1.0

Elecsys HCG+β

REF

07251025190

REF

07251025500



300

SYSTEM

cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
HCG-BETA	10072

Nota

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

En caso de cambiar de método de determinación de la hCG durante el control del tratamiento, confirme los valores durante un período de transición mediante mediciones paralelas con ambos métodos.

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la suma de la gonadotropina coriónica humana (hCG) además de la subunidad β de la hCG en suero y plasma humanos.

El test está concebido como ayuda:

- en la detección precoz y el seguimiento del embarazo. Asimismo, el presente análisis se combina con otros parámetros para evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). Para diagnosticar aberraciones cromosómicas se requieren análisis posteriores.
- en la oncología porque contribuye al manejo de pacientes con enfermedades trofoblásticas. Este test contribuye a detectar y controlar las células tumorales productoras de hCG tanto de origen ovárico, placentario como testicular.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801.

Características

Al igual que la LH (hormona luteinizante), la FSH (hormona foliculoestimulante) y la TSH (hormona estimulante del tiroides), la gonadotropina coriónica humana (hCG) pertenece a la familia de las glicoproteínas y consiste en dos subunidades asociadas (cadenas α y β) que forman la hormona intacta.¹ Las cadenas α son casi idénticas en todas las 4 hormonas glicoproteicas, mientras que las cadenas β, responsables de las diferentes funciones hormonales específicas, están compuestas de manera altamente heterogénea.²

Durante el embarazo la placenta produce GCH mientras que, en mujeres no embarazadas, puede ser generada por tumores del trofoblasto, tumores de las células germinales con tejido trofoblástico y por ciertos tumores no trofoblásticos.³

La gonadotropina coriónica humana se compone de varias isoformas⁴ de diverso tamaño molecular. La función biológica de la hCG consiste en mantener el cuerpo lúteo durante el embarazo. También influye en la producción esteroide. El suero de embarazadas contiene principalmente hCG intacta.⁵

Valores elevados son indicio de coriocarcinomas, molas hidatidiformes o embarazos múltiples.

Valores disminuidos indican amenaza de aborto, aborto incompleto,⁶ embarazo ectópico, gestosis o muerte intrauterina.

La determinación de hCG+β contribuye a evaluar el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down) en el segundo trimestre del embarazo, si se la evalúa junto con la AFP (alfafetoproteína) y otros parámetros tales como el tiempo exacto de gestación y el peso materno. En embarazadas con trisomía 21, la concentración de AFP sérica está reducida, mientras que la concentración de hCG+β sérica constituye aproximadamente el doble de la media normal.⁷ El riesgo de trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo puede calcularse con un software apropiado (consultar la sección "Materiales requeridos adicionalmente, pero no suministrados")

mediante el algoritmo descrito por Wald⁸ y los parámetros específicos del test.^{7,8,9,10,11,12,13,14}

Concentraciones elevadas de hCG que no estén asociadas al embarazo se registran en pacientes con tumores de células germinales, ováricos, vesicales, pancreáticos, estomacales, pulmonares y hepáticos.^{2,15}

A continuación, se resume la prevalencia (%) de valores séricos aumentados de hCG + hCG+β en varias enfermedades malignas: Coriocarcinoma testicular o placentario (100), mola hidatiforme (97), tumor testicular no seminomatoso de células germinales (48-86), seminoma (10-22), cáncer pancreático - adenocarcinoma (11-80) y carcinoma de células insulares (22-50) - cáncer gástrico (0-52), cáncer ovárico, epitelial (18-41), cáncer de colon (0-37), pulmonar (0-36), cáncer de mama (7-25), hepatoma, cáncer hepático (17-21), tumores del intestino delgado (13) y carcinoma renal (10).^{14,16}

Las pruebas de hCG que detectan la hCG intacta y su subunidad libre β son marcadores bien establecidos que se aplican en el manejo de pacientes con tumores trofoblásticos¹⁶ y, junto con la AFP, de pacientes con tumores testiculares y otros tumores de células germinales.¹⁷

La combinación de anticuerpos monoclonales específicos empleados por el test Elecsys HCG+β reconoce la holohormona y formas cortadas de la hCG, el fragmento de núcleo β y la subunidad β libre. Los anticuerpos marcados con biotina y rutenio van dirigidos contra diferentes epítomos de la molécula de hCG.

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

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

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El cobas e pack está etiquetado como HCG-BETA.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 13.2 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-hCG-biotina, 1 frasco, 19.7 mL: Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-hCG (ratón) 2.6 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 7.5; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-hCG-Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 21.0 mL: Anticuerpo monoclonal anti-hCG (ratón) marcado con quelato de rutenio 4.6 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.5; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro. Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes. Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

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

81

5

farm. COBAS...

Elecsys HCG+ β




554

Preparación de los reactivos

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

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

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

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

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

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

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

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

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

Estable durante 5 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 12 meses a -20 °C (± 5 °C).¹⁸ Congelar sólo una vez.

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

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

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

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

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 03302652190, HCG+ β CalSet para 4 x 1.0 mL
 - [REF] 11731416190, PreciControl Universal, para 4 x 3.0 mL o [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 4 x 3.0 mL
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
 - Equipo usual de laboratorio
 - Analizador cobas e 801
- Para calcular el riesgo de trisomía 21:
- Un software adecuado, como p. ej. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia para un único usuario [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 o posterior), licencia para varios usuarios
 - [REF] 04481798190, AFP, 100 pruebas
 - [REF] 04491742190, AFP, 200 pruebas
 - [REF] 07026706190, Elecsys AFP, 300 pruebas

- [REF] 04487761190, AFP CalSet II, para 4 x 1 mL

Accesorios para el analizador cobas e 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

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

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

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

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al 4.º estándar internacional de gonadotropina coriónica del Instituto Nacional de Estándares Biológicos (NIBSC), código 75/589.

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

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

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

Control de calidad

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

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

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

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

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

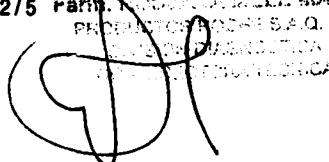
Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en mIU/mL o UI/L).

Limitaciones del análisis - Interferencias

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



Elecsys HCG+ β

554



cobas

Las mujeres con insuficiencia renal pueden presentar niveles elevados de hCG en ausencia de un tumor.¹⁹

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 1129 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 66 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ o $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 2000 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 287 \text{ nmol/L}$ o $\leq 70 \text{ ng/mL}$
Factores reumatoides	$\leq 1200 \text{ UI/mL}$

Criterio: Para concentraciones de entre 0.2-5 mUI/mL se obtuvo una desviación de ± 0.500 mUI/mL. Para concentraciones de entre 5-10000 mUI/mL se obtuvo una desviación de $\pm 10 \%$

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina ($> 5 \text{ mg/día}$), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de hCG de hasta 750000 mUI/mL.

Compuestos farmacéuticos

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

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

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

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.200-10000 mUI/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 0.200 mUI/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 10000 mUI/mL o bien diluidos por el factor 100 respectivamente hasta 1000000 mUI/mL.

Límites inferiores de medición

Límite del Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite del Blanco = 0.100 mUI/mL

Límite de Detección = 0.200 mUI/mL

Límite de Cuantificación = 0.250 mUI/mL

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

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

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

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

Dilución

Las muestras con concentraciones de hCG superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución de 1:100 (por los analizadores o de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe superar los 100 mUI/mL.

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

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

Valores teóricos

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico efectuado en Bélgica, Francia y Alemania con el test HCG+ β (REF) 03271749190). El estudio N° BO1P019 ha sido realizado en marzo del 2003.

Muestras de suero de personas sanas:

- ≤ 1 mUI/mL de hCG para el 97.5 % de los valores de 181 mujeres sanas, no embarazadas y premenopáusicas. El límite de confianza superior del 95 % correspondiente se eleva a 5.3 mUI/mL.
- ≤ 7 mUI/mL de hCG para el 97.5 % de los valores de 143 mujeres sanas postmenopáusicas. El límite de confianza superior del 95 % correspondiente se eleva a 8.3 mUI/mL.
- < 2 mUI/mL de hCG para el 97.5 % de los valores obtenidos de un grupo de 290 hombres. El límite de confianza superior del 95 % correspondiente se eleva a 2.6 mUI/mL.
- En el curso del embarazo (semanas de embarazo completas - definidas como semanas cumplidas tras iniciarse la última menstruación) se obtuvieron los siguientes valores:

Sólo se proporcionaron los datos (en semanas de gestación) obtenidos para grupos (n) de más de 10 casos.

Semanas de gestación	N	hCG (mUI/mL)	
		Mediana	Percentiles 5-95
3	25	17.5	5.8-71.2
4	43	141	9.5-750
5	23	1398	217-7138
6	19	3339	158-31795
7	13	39759	3697-163563
8	23	90084	32085-149571
9	23	106257	63803-151410
10	20	85172	46509-186977
12	17	66676	27832-210612
14*	67	34440	13950-62530
15*	666	26962	12039-70971
16*	766	23930	9040-56451
17*	190	20860	8175-55868
18*	64	19817	8099-58176

* Se han evaluado las muestras de suero de un total de 1753 embarazadas medidas con los test Elecsys HCG+ β y Elecsys AFP en 5 centros clínicos obtenidas en las semanas de gestación 14 a 18, pues éstas constituyen las semanas más relevantes para evaluar el riesgo de trisomía 21.

Los resultados individuales fueron analizados en cuanto a la distribución normal de los valores logarítmicos de los múltiplos de la mediana (MoM). Las desviaciones estándar obtenidas para los valores MoM son comparables a los citados en la bibliografía.

Distribución de los resultados del test Elecsys HCG+ β en personas sanas y pacientes con enfermedades benignas y malignas:

Los resultados obtenidos de pacientes que sufren enfermedades benignas y malignas se resumen a partir de las determinaciones obtenidas con las pruebas HCG+ β , (REF) 03271749190 y HCG+ β , (REF) 11973193122.

Concentración mUI/mL	N	Porcentaje (%)				
		≤ 2	$> 2 - \leq 7$	$> 7 - \leq 100$	> 100	> 1000
Personas sanas	614					
Hombres	290	97.9	2.1	0	0	0
Mujeres premenopáusicas	181	98.9	1.1	0	0	0

Elecsys HCG+ β

5554

cobas



Concentración mUI/mL	N	Porcentaje (%)				
		≤ 2	> 2 - ≤ 7	> 7 - ≤ 100	> 100	> 1000
Mujeres postmenopáusi- cas	143	53.1	46.2	0.7	0	0
Enfermedades malignas	839					
Coriocarcinoma	64	10.9	10.9	21.9	10.9	45.3
Seminoma	29	89.7	3.4	6.9	0	0
Tumor de las células germinales	109	78.0	3.7	0.9	5.5	11.9
Tumor del saco vitelino	45	20.0	6.7	22.2	8.9	42.2
Cáncer ovárico	38	76.3	18.4	5.3	0	0
Enfermedades trofoblásticas gestacionales	169	19.5	10.7	29.6	20.1	20.1
Mola	72	1.4	4.2	26.4	27.8	40.3
Otras	313	52.7	13.1	8.6	11.8	13.7

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

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

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP5-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 801					
Muestra	Media mUI/mL	Repetibilidad		Precisión Intermedia	
		DE mUI/mL	CV %	DE mUI/mL	CV %
Suero humano 1	1.12	0.047	4.2	0.071	6.3
Suero humano 2	5.82	0.162	2.8	0.248	4.3
Suero humano 3	2592	62.6	2.4	98.5	3.8
Suero humano 4	5934	125	2.1	233	3.9
Suero humano 5	9672	287	3.0	427	4.4
PreciControl U ^b 1	5.90	0.147	2.5	0.239	4.0
PreciControl U2	46.7	0.989	2.1	1.62	3.5
PreciControl TM ^c 1	9.94	0.291	2.9	0.483	4.9
PreciControl TM2	1128	28.4	2.5	56.6	5.0

b) U = Universal

c) TM = Tumor Marker

Especificidad analítica

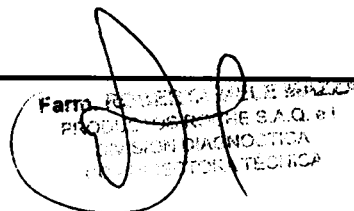
Para los anticuerpos monoclonales empleados se han obtenido las siguientes reacciones cruzadas:

Sustancia	Concentración añadida mUI/mL	Reactividad cruzada %
LH	4000	n. d. ^{d)}
FSH	4000	0.1
TSH	2000	n. d.

d) n. d. = no detectable

Referencias bibliográficas

- Schwarz S, Berger P, Wick G. The Antigenic Surface of Human Chorionic Gonadotropin as Mapped by Murine Monoclonal Antibodies. *Endocrinology* 1986;118(1):189-197.
- Sturgeon CM, McAllister EJ. Analysis of hCG: clinical applications and assay requirements. *Ann Clin Biochem* 1998;35:460-491.
- Hoermann R, Berger P, Spoettl G, et al. Immunological Recognition and Clinical Significance of Nicked Human Chorionic Gonadotropin in Testicular Cancer. *Clin Chem* 1994;40(12):2306-2312.
- Choi J, Schmitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: Origins of difference. *Mol Cell Endocrinology*. 2014;383:203-213.
- Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997;43(12):2233-2243.
- Thomas CMG, Reijnders FJL, Segers MFG, et al. Human Choriogonadotropin (hCG): Comparisons between Determinations of Intact hCG, Free hCG β -Subunit, and "Total" hCG + β in Serum during the First Half of High-Risk Pregnancy. *Clinical Chemistry* 1990;36(4):651-655.
- Schiebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125, deutsche Auflage 1998:1149-1150.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-402.
- Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1989;26:452-458.
- Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:52-60.
- Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be estimated and what factors influence their value? *Statistics Medicine* 1997;16:1481-1495.
- Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. *Hum Genet Vol* 1981;59:232-234.
- Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995;15:1057-1065.
- Thomas L. Human chorionic gonadotropin (hCG). In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1119-1121, 8th German edition 2012:11876-1877.
- Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, et al. Free Human Chorionic Gonadotropin β Subunit in Gonadal and Nongonadal Neoplasms. *Cancer Res* 1992;52:3901-3907.
- Mann K, Hörmann R. hCG (human chorionic gonadotropin). In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:971-976, 8th German edition 2012:1668-1669.
- Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. *Clin Chem* 2002;48(8):1151-1159.
- Quality of Diagnostic Samples Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German United Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 3rd Edition 2009:page 47.



Elecsys HCG+ β

55574




19 Hubiont C, Doutrelepon JM, Vanherveghem JM, et al. Comparison of human chorionic gonadotropin and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in nonpregnant patients undergoing hemodialysis. 1986;43:(2)149-50.

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

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

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics



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

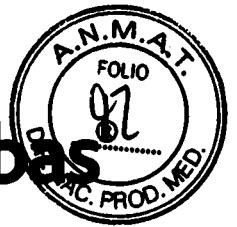


Farm. ROBERTA MELE FRANZA
PRODUTTORES ROCHE S.A.O. e l
DIVISIONE DIAGNOSTICA
COLLABORATORI TECNICA

Elecsys free β hCG

5'5'5'4

cobas



REF

REF



SYSTEM

07027303190

07027303500

100

cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
FBHCG	10017

Nota

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

Uso previsto

Inmunoanálisis in vitro para la determinación cuantitativa de la β hCG libre (subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana) en suero humano. El presente ensayo está destinado a ser utilizado en combinación con otros parámetros a fin de evaluar el riesgo para la trisomía 21 (síndrome de Down) durante el primer trimestre del embarazo. Para diagnosticar aberraciones cromosómicas se requieren análisis posteriores.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801.

Características

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona glucoproteica (~37 kDa) compuesta por dos subunidades asociadas de forma no covalente – las cadenas α y β (~15 y 22 kDa respectivamente). La proteína es producida por tejido trofoblástico y sirve para mantener el cuerpo lúteo durante las primeras semanas del embarazo. Asimismo estimula la producción de progesterona.^{1,2,3,4}

La hCG aparece naturalmente sólo en la sangre y en la orina de las embarazadas. La concentración de hCG aumenta de forma exponencial en el primer trimestre para alcanzar su máximo alrededor de la novena semana de gestación.⁵ Después, el nivel de la hormona desciende alrededor de la 10^a-16^a semana de gestación a una concentración equivalente a un quinto de la concentración pico y permanece constante a este nivel hasta el término del embarazo. En mujeres no embarazadas, la hCG puede ser producida por tumores trofoblásticos y no trofoblásticos, así como por tumores de células germinales con componentes trofoblásticos.^{2,3,4,5,6}

En el suero de las embarazadas, la hCG se encuentra principalmente en su forma intacta. Sin embargo, una pequeña fracción de las subunidades α y β circula en su forma libre. La proporción de β hCG libre alcanza aproximadamente un promedio del 1 % comparada con la hCG intacta. Como resultado del proceso de degradación de las proteínas, pueden detectarse en la sangre y la orina otras variantes adicionales de la hCG (p.ej. hCG clivada, β hCG clivada, fragmento β core). Pero sólo la hormona intacta es biológicamente activa.^{3,7}

La concentración de β hCG libre, combinada con la determinación de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) en suero y la determinación sonográfica de la translucencia nucal (TN) identifica a mujeres portadoras de un feto con riesgo de padecer el síndrome de Down durante el primer trimestre del embarazo (semanas 8-14).^{8,9,10} La utilización de esta combinación de marcadores permite obtener tasas de detección de hasta el 70 % (únicamente por marcadores séricos) y del 90 % (combinados con TN) con una tasa de resultados falsamente positivos del 5 %.^{11,12,13}

Cuando el examen sonográfico incluye la medición del hueso nasal, se alcanza una tasa de detección del 97 %.¹⁴

Basándose en la edad materna puede calcularse el riesgo de que el embarazo se encuentre afectado por el síndrome de Down utilizando un algoritmo específico.^{9,15,16}

Según el resultado obtenido, puede indicarse un test prenatal no invasivo (NIPT, por sus siglas en inglés) en ADN fetal libre circulante.^{17,18,19,20} A las mujeres en las que se detectó un riesgo elevado de aneuploidía durante el cribado del primer trimestre debería ofrecerse asesoramiento genético así como la opción de una biopsia corial o una amniocentesis.²¹

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

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

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El cobas e pack está etiquetado como FBHCG.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 6.1 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.

R1 Anticuerpo anti- β hCG-biotina, 1 frasco, 9.9 mL: Anticuerpo monoclonal biotinilado anti- β hCG (ratón) 3.5 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 6.8; conservante.

R2 Anticuerpo anti- β hCG libre-Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 10.3 mL: Anticuerpo monoclonal anti- β hCG libre (ratón) marcado con quelato de rutenio 1.6 mg/L; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 7.0; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

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

Preparación de los reactivos

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

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

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

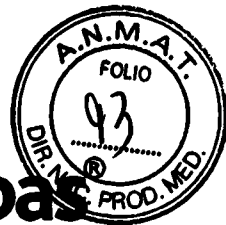
No congelar.

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

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	16 semanas

Elecsys free β hCG

5554



cobas

Obtención y preparación de las muestras

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

No emplear plasma.

Estable durante 8 horas a 15-25 °C; 7 días a 2-8 °C; 10 meses a -20 °C (\pm 5 °C). Las muestras pueden congelarse 2 veces.

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

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

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

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

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04854080200, free β hCG CalSet para 4 x 1.0 mL
- [REF] 04899881200, PreciControl Maternal Care para 6 x 2.0 mL
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras

- Equipo usual de laboratorio
- Analizador cobas e 801

Para calcular el riesgo de trisomía 21:

- [REF] 07027621190, Elecsys PAPP-A, 100 pruebas
- [REF] 04854101200, PAPP-A CalSet para 4 x 1 mL
- Un software adecuado, como p. ej. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 o posterior)

Accesorios para el analizador cobas e 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

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

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

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

Calibración

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado frente a la preparación internacional de referencia para la subunidad β de la gonadotropina coriónica del Instituto Nacional de Estándares Biológicos y Control (NIBSC), código 75/551.

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

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

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

Control de calidad

Para el control de calidad emplear PreciControl Maternal Care.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

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

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

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

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

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

Factores de conversión:

$$\text{UI/L} \times 1 = \text{mUI/mL}$$

$$\text{UI/L} \times 1 = \text{ng/mL}$$

$$\text{mUI/mL} \times 1 = \text{ng/mL}$$

Limitaciones del análisis - interferencias

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

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	\leq 428 $\mu\text{mol/L}$ o \leq 25 mg/dL
Hemoglobina	\leq 0.621 mmol/L o \leq 1000 mg/dL
Intralipid	\leq 1500 mg/dL
Biotina	\leq 123 nmol/L o \leq 30 ng/mL
Factores reumatoides	\leq 1000 UI/mL
IgG	\leq 7.0 g/dL

Criterio: Para concentraciones \leq 10 UI/L se obtuvo una desviación de \leq 1.0 UI/L. Para concentraciones $>$ 10 UI/L se obtuvo una desviación de \leq 10 %.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina ($>$ 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

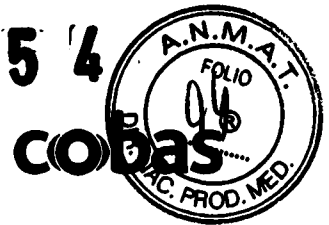
No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de β hCG libre de hasta 800 UI/L.

Compuestos farmacéuticos

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

Elecsys free β hCG

5554



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

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

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.3-190 UI/L (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 0.3 UI/L. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 190 UI/L (o hasta 1900 UI/L para muestras diluidas al 1/10).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.1 UI/L

Límite de Detección = 0.3 UI/L

Límite de Cuantificación = 0.5 UI/L

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

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

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

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

Se efectuó un estudio interno en base al protocolo EP17-A2 del CLSI. El Límite de Blanco y el Límite de Detección se determinaron resultando:

Límite de Blanco = 0.008 UI/L

Límite de Detección = 0.021 UI/L

El Límite de Cuantificación se determinó analizando ≥ 4 muestras de suero humano durante 5 días en 5 réplicas con un analizador calculándose un coeficiente de variación de precisión intermedia de ≤ 20 %. El Límite de Cuantificación fue de 0.109 UI/L.

Dilución

Las muestras con concentraciones de β hCG libre superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución a 1:10 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser ≥ 15 UI/L.

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

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

Valores teóricos y funcionamiento clínico

Los resultados indicados a continuación fueron obtenidos con el test Elecsys free β hCG.

1. Estudio del intervalo de referencia utilizando un panel de muestras de 500 donantes sanas no embarazadas (estudio Roche N° R04P026)

Todos los resultados fueron inferiores al límite de detección de < 0.1 UI/L.

2. Estudio de evaluación del funcionamiento para el test Elecsys free β hCG y el test Elecsys PAPP-A para la evaluación del riesgo de trisomía 21 en el primer trimestre del embarazo, (estudio de Roche No. B05P020, de Mayo del 2011 y estudio de Roche No. CIM 000950 de Mayo del 2011)²²

Las determinaciones efectuadas con el test Elecsys free β hCG y el test Elecsys PAPP-A se llevaron a cabo en 6 centros clínicos de Bélgica, Suiza, Dinamarca, Inglaterra y Alemania. Los valores de la mediana (semanas gestacionales 8+0 - 14+0) fueron calculados a partir del análisis de regresión log-lineal de 4842 valores de β hCG libre para la mitad de la semana respectiva (semana n+3). La edad gestacional fue calculada a

partir de la longitud cráneo-rabadilla (LCR) obtenida por ultrasonido según Robinson.²³

Semanas de gestación	8+0 - 8+6	9+0 - 9+6	10+0 - 10+6	11+0 - 11+6	12+0 - 12+6	13+0 - 13+6
Número de muestras	178	302	465	805	1557	1439
Valor de la mediana a la mitad de la semana (UI/L)	70.7	75.5	57.3	42.8	34.5	29.5

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

Para el análisis prenatal se recomienda que los valores de la mediana sean reevaluados periódicamente.

Datos de funcionamiento clínico

En total, fueron analizadas 2629 muestras obtenidas por rutina clínica con resultados conocidos. 107 de un total de 2629 muestras eran de embarazos con el síndrome de Down confirmado. Todas las muestras fueron medidas paralelamente con pruebas certificadas por la Fundación de Medicina Fetal (FMF) para PAPP-A y free β hCG. El cálculo del riesgo fue realizado utilizando el software SsdwLab, versión 5.0. El software utiliza un algoritmo descrito por Palomaki et al.²⁴ basado en cálculos matemáticos para la distribución gaussiana multivariante según publicado.²⁵ El análisis del riesgo se realiza a partir de la edad materna, la translucencia nuchal así como de los resultados de los parámetros bioquímicos, corregidos por diferentes factores tales como el peso materno, el tabaquismo y la pertenencia étnica de la embarazada.

Cálculo individual del riesgo

El cálculo del riesgo individual de cada mujer de ser portadora de un feto único afectado de trisomía 21 fue evaluado sin considerar los datos de la translucencia nuchal (NT) a fin de demostrar el funcionamiento de los métodos bioquímicos. El peso materno y el tabaquismo fueron tenidos en cuenta como factores de corrección. Se comparó la concordancia del análisis de riesgo respecto de un método de otra empresa utilizando el valor de corte establecido en el laboratorio participante.^{26,27}

El usuario es responsable de escoger el punto de corte que se aplicará a procedimientos posteriores.

Datos del análisis de concordancia

A. Análisis de concordancia en embarazos no afectados (n = 2522)

Punto de corte de 5 % TFP*	Riesgo > punto de corte (Roche**)	Riesgo < punto de corte (Roche**)
Riesgo > punto de corte (competidor***)	109 (4.32 %)	18 (0.71 %)
Riesgo < punto de corte (competidor***)	17 (0.67 %)	2378 (94.3 %)

En 2522 muestras no afectadas, los métodos de Roche clasificaron correctamente 2396 muestras (especificidad: 95.0 %) en comparación a las 2395 (especificidad: 95.0 %) que fueron correctamente clasificadas por los métodos de la competencia.

B. La tasa de detección en embarazos confirmados con trisomía 21 (n = 107)

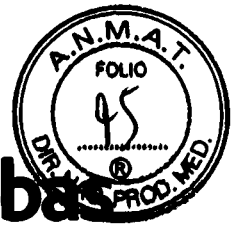
Punto de corte de 5 % TFP*	Riesgo > punto de corte (Roche**)	Riesgo < punto de corte (Roche**)
Riesgo > punto de corte (competidor***)	86 (80.4 %)	0
Riesgo < punto de corte (competidor***)	4 (3.74 %)	17 (15.9 %)

En 107 muestras afectadas, los métodos Roche demostraron una tasa de detección del 84.1 % (90/107) en comparación con el 80.4 % (86/107) obtenido por los métodos de la competencia.

*TFP = tasa de resultados falsamente positivos

Elecsys free β hCG

555/4



**Resultados combinados de las pruebas Elecsys free β hCG y Elecsys PAPP-A

***Resultados combinados de los métodos para β hCG libre y PAPP-A de la competencia

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

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

Analizador cobas e 801					
Muestra	Media UI/L	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE UI/L	CV %	DE UI/L	CV %
Suero humano 1	0.513	0.008	1.5	0.008	1.7
Suero humano 2	8.93	0.129	1.4	0.134	1.5
Suero humano 3	85.5	1.20	1.4	1.48	1.7
Suero humano 4	108	1.72	1.6	1.85	1.7
Suero humano 5	181	2.95	1.6	3.52	1.9
PC ^{b)} Maternal Care 1	15.5	0.279	1.8	0.302	1.9
PC Maternal Care 2	49.2	0.744	1.5	0.799	1.6
PC Maternal Care 3	101	1.83	1.8	2.11	2.1

b) PC = PreciControl

Comparación de métodos

Una comparación del test Elecsys free β hCG [REF] 04854071200 (y) con una prueba comercial de free β hCG (x) basada en suero humano proporcionó las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 3373

Passing/Bablok²⁸

$$y = 0.944x - 2.74$$

$$r = 0.902$$

Regresión lineal

$$y = 0.994x - 4.84$$

$$r = 0.976$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 4 y 90 UI/L.

Especificidad analítica

La reactividad cruzada frente a la hCG intacta fue de < 0.05 %. No se detectó reactividad cruzada frente a la cadena alfa de hCG y TSH.

Referencias bibliográficas

- Berger P, Sturgeon C, Bidart JM, et al. The ISOBM TD-7 Workshop on hCG and Related Molecules. *Tumor Biol* 2002;23:1-38.
- Sturgeon CM, McAllister EJ. Analysis of hCG: clinical applications and assay requirements. *Ann Clin Biochem* 1998;35:460-491.
- Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997;43(12):2233-2243.
- Alfthan H, Stenman UH. Pathophysiological importance of various molecular forms of human chorionic gonadotropin. *Mol Cell Endocrinol* 1996;125:107-120.
- Berry E, Aitken DA, Crossley JA, et al. Analysis of maternal serum alpha-fetoprotein and free beta human chorionic gonadotropin in the first trimester: implications for Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995;15(6):555-565.
- Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, et al. Free Human Chorionic Gonadotropin β Subunit in Gonadal and Nongonadal Neoplasms. *Cancer Res* 1992;52:3901-3907.
- Kardana A, Cole LA. Polypeptide Nicks Cause Erroneous Results in Assays of Human Chorionic Gonadotropin Free β -Subunit. *Clin Chem* 1992;38(1):26-33.

- Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. *Obstet & Gynecol* 2006;108(5):1192-1199.
- Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31(1):7-15.
- Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39:567-576.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10(2):56-104.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(19):2001-2011.
- Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-226.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-310.
- Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-624.
- Ghaafari S, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-years prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:528-534.
- Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-Trimester Contingent Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Biomarkers and Maternal Blood Cell-Free DNA Testing. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:185-192.
- Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *SeminFetal & Neonatal Medicine* 2014 19(3):183-187.
- Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, et al. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):74-83.
- Wright D, Wright A, Nicolaidis KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):48-54.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):217-227.
- Tørring N, Aulesa C, Eiben B, et al. Performance characteristics of Elecsys free β hCG and PAPP-A for first trimester trisomy 21 risk assessment in gestational weeks 8+0 to 14+0. *LaboratoriumsMedizin* 2016;40(1):21-29.
- Robinson HP, Fleming JEE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:702-710.
- Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum α -fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol* 1967;156:460-463.
- Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1969;27:452-458.
- Bray I, Wright DE, Davies C, et al. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998;18:9-20.
- Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta* 2002;323:1-16.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

07027303600V1.0

Elecsys free β hCG

5 5 5 1/4

cobas



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

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

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.
© 2016, Roche Diagnostics



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





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:1-47-3110-5915/16-6

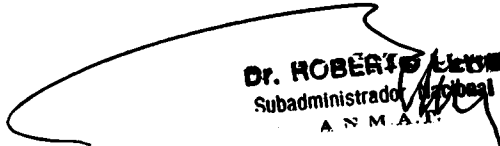
Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a importar y comercializar los Producto para Diagnóstico de uso “in vitro” denominados 1) Elecsys HCG+ β / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la suma de la gonadotropina coriónica humana (hCG) además de la subunidad β de la hCG en suero y plasma humano en analizadores cobas e 801; y 2) Elecsys free β hCG / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la β hCG libre en suero humano en analizadores cobas e 801, en envases conteniendo 1) Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 13.2 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-hCG-biotina x 19.7 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-hCG marcado con quelato de Rutenio x 21 ml); y 2) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 6.1 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti- β hCG-biotina x 9.9 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti- β hCG libre marcado con quelato de Rutenio x 10.3 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: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 18 (DIECIOCHO) meses desde la

fecha de elaboración, conservado entre 2-8°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: **008544**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, **26 MAY 2017**


Dr. ROBERTO LLORENS
Subadministrador General
A. N. M. A. P.

Firma y sello