

3044-0010

NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit

Instrucciones de uso. Reactivos para 960 ensayos.

Fabricante:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia
www.perkinelmer.com

PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO

Para aplicación en fenilcetonuria según la
directiva 98/79/EC, artículo 9.3, anexo 2, Ilista B

CE 0537

Para otras aplicaciones, según la
directiva 98/79/EC, artículo 9.1



1

2

SÍMBOLOS

	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Código de lote
	Número de envase
	Número de catálogo
	Fecha de caducidad
	Límite de temperatura
	Añadir líquido
	Contenido suficiente para <n> ensayos
	Consúltense las instrucciones de uso
	Fabricante
	Este lado arriba
	Reciclable
	Origen humano

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEG
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02
Página 1 de 60

ÍNDICE

SÍMBOLOS	2
ÍNDICE	3
FINALIDAD DEL KIT	5
RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO	7
Trastornos de los aminoácidos (AA)	9
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (FAO)	9
Trastornos de aciduria orgánica (OA)	10
Trastorno del metabolismo de las purinas	10
Trastornos peroxisomales	10
PRINCIPIOS DEL ENSAYO	10
CONTENIDO DEL KIT	13
MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT	15
SOLUCIONES DE LAVADO PARA LOS INSTRUMENTOS	16
TOMA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS	16
Estabilidad de las muestras	17
CUIDADOS Y PRECAUCIONES	19
PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO	19
Estabilidad de los componentes durante el uso	20
Preparación de los reactivos	21
Procedimiento del ensayo	22
UTILIZACIÓN DE ETIQUETAS DE CÓDIGOS DE BARRAS	23
NOTAS DE PROCEDIMIENTO	23
CÁLCULO DE RESULTADOS	24
Control de calidad	25
LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO	25
CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO	26
Precisión	27
Reproducibilidad	49
Linealidad	62
Sensibilidad analítica	63
Interferencia	64
Deriva	70
Arrastre	70
Recuperación	70
Comparación de los métodos, estudio 1	72
Comparación de los métodos, estudio 2	73
Notificación de resultados	74
VALORES ESPERADOS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	75
RENDIMIENTO DEL CRIBADO	79
GARANTÍA	87
REFERENCIAS	88
APÉNDICE 1	94


 ETC INTERNACIONAL S.A.
 MARIELA A. RAVEGLIA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
 Lic. Daniela González
 Dirección Técnica
 IF-2023-40884964-BAPN-INPM-ANMAT
 M.N. LBT 02

NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit

FINALIDAD DEL KIT

El kit NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS se ha diseñado para medir y evaluar, mediante el uso de un espectrómetro de masas en tándem, las concentraciones de aminoácidos, succinilacetona, carnitina libre, acilcarnitina, nucleósidos y lisofosfolípidos (tabla 1) en muestras de sangre de recién nacidos obtenidas mediante punción en el talón y recogidas en papel de filtro. El análisis cuantitativo de estos analitos y la relación que mantienen tiene como objetivo proporcionar perfiles de concentración de analitos que puedan contribuir al cribado de trastornos metabólicos en recién nacidos.

Tabla 1. Analitos que mide el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS.

NOMBRE DE ANALITO	ABREVIATURA
Aminoácidos	
Alanina	Ala
Arginina	Arg
Ácido argininosuccínico ¹	Asa
Citrulina	Cit
Glutamina/Lisina ²	Gln/Lys
Ácido glutámico	Glu
Glicina	Gly
Leucina/Isoleucina/Hidroxiprolina ²	Leu/Ile/Pro-OH
Metionina	Met
Ornitina	Om
Fenilalanina	Phe
Prolina	Pro
Tirosina	Tyr
Valina	Val
Carnitinas	
Carnitina libre	C0
Acilcarnitina	C2
Propionilcarnitina	C3
Malonilcarnitina/3-hidroxi-butilcarnitina ²	C3DC/C4OH
Butirilcarnitina	C4
Metilmalonil/3-hidroxi-isovalerilcarnitina ²	C4DC/C5OH
Isovalerilcarnitina	C5
Tigilcarnitina	C5:1
Glutarilcarnitina/3-hidroxi-hexanoilcarnitina ²	C5DC/C6OH
Hexanoilcarnitina	C6
Adipilcarnitina	C6DC
Octanoilcarnitina	C8

¹ La medición de ácido argininosuccínico y succinilacetona requiere el uso de la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 (3046-0010).

² Los analitos de estas filas son isómeros o isóbaros y no se pueden distinguir en el experimento de espectrometría de tándem masas.

NeoBase es una marca comercial de PerkinElmer, Inc.

Tabla 1 (continuación): Analitos que mide el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS.

Octenoilcarnitina	C8:1
Decanoilcarnitina	C10
Decenoilcarnitina	C10:1
Decadienoilcarnitina	C10:2
Dodecanoilcarnitina	C12
Dodecenoilcarnitina	C12:1
Tetradecanoilcarnitina (miristoilcarnitina)	C14
Tetradecenoilcarnitina	C14:1
Tetradecadienoilcarnitina	C14:2
3-hidroxi-tetradecanoilcarnitina	C14OH
Hexadecanoilcarnitina (palmitoilcarnitina)	C16
Hexadecenoilcarnitina	C16:1
3-hidroxi-hexadecanoilcarnitina	C16OH
3-hidroxi-hexadecenoilcarnitina	C16:1OH/C17
Heptadecanoilcarnitina ²	C16:1OH/C17
Octadecanoilcarnitina (estearoilcarnitina)	C18
Octadecenoilcarnitina (oleoilcarnitina)	C18:1
Octadecadienoilcarnitina (linoleoilcarnitina)	C18:2
3-hidroxi-octadecanoilcarnitina	C18OH
3-hidroxi-octadecenoilcarnitina	C18:1OH
3-hidroxi-octadecadienoilcarnitina	C18:2OH
Eicosanoilcarnitina (araquidoilcarnitina)	C20
Docosanoilcarnitina (behenoilcarnitina)	C22
Tetracosanoilcarnitina (lignoceroilcarnitina)	C24
Hexacosanoilcarnitina (cerotoilcarnitina)	C26
Compuestos cetónicos	
Succinilacetona ¹	SA
Nucleósidos	
Adenosina	ADO
2'-desoxiadenosina	D-ADO
Lisofosfolípidos	
C20:0 lisofosfatidilcolina	C20:0-LPC
C22:0 lisofosfatidilcolina	C22:0-LPC
C24:0 lisofosfatidilcolina	C24:0-LPC
C26:0 lisofosfatidilcolina	C26:0-LPC

¹ La medición de ácido argininosuccínico y succinilacetona requiere el uso de la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 (3046-0010).

² Los analitos de estas filas son isómeros o isóbaros y no se pueden distinguir en el experimento de espectrometría de tándem masas.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

Unos niveles en sangre anómalos de cualquiera de los analitos que mide el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS (tabla 1) puede indicar la existencia de un trastorno metabólico congénito (deficiencia metabólica genética) [1-27]. Por ejemplo, la carnitina libre (C0) y las acilcarnitinas son marcadores de trastornos en la oxidación de los ácidos grasos (FAO) o de acidurias orgánicas (OA); los aminoácidos son marcadores de las aminoacidopatías o hiperamonemia; la succinilacetona (SA) es el marcador principal de la aminoacidopatía conocida como tirosinemia de tipo I; los nucleósidos adenosina (ADO) y 2'-desoxiadenosina (D-ADO) son marcadores del trastorno del metabolismo de las purinas denominado inmunodeficiencia combinada grave por déficit de adenosina desaminasa; y C26:0 lisofosfatidilcolina (C26:0-LPC) es un marcador de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS es capaz de medir 57 analitos múltiples (es decir, 14 aminoácidos, 36 carnitinas, 2 nucleósidos, succinilacetona y 4 lisofosfatidilcolinas) en un solo ensayo (tabla 2). No obstante, el kit real se suministra con un conjunto representativo de reactivos que incluyen 30 analitos de control del kit y 30 estándares internos. Esto es posible porque algunos analitos con una longitud de cadena similar o una estructura química que se asemeje de algún otro modo tienen también características de rendimiento predominantemente similares en la medición mediante espectrometría de masas. Por lo tanto, los análogos de carnitina individuales pueden cuantificarse utilizando su estándar indirecto interno común más cercano y el control proporcionado con el kit. Por ejemplo, el estándar interno C18 se puede utilizar para calcular las concentraciones de las series de acilcarnitina C18, C18:1, C18:2, C18OH, C18:1OH y C18:2OH. En este método, se presupone que la exactitud puede verse afectada, pero no la precisión. Además, gracias a esta similitud, el C18 no marcado se puede utilizar como control indirecto externo para toda la serie C18 de acilcarnitinas. Mientras el estándar interno y el control indirecto externo elegidos para cuantificar un analito concreto se mantengan constantes para analizar las muestras del paciente, se puede distinguir entre muestras aparentemente normales y muestras con un valor aparentemente alto.

Para medir las acilcarnitinas y lisofosfatidilcolinas (LPC) C20-C26 de cadena más larga, la especie con una mayor longitud de cadena (acilcarnitina C26 y C26:0-LPC) y sus análogos marcados con isótopos correspondientes se utilizan de forma similar como controles indirectos y estándares internos. Esto se debe a que las diferencias en la longitud de la cadena dentro de estos grupos de analitos de cadena más larga son relativamente pequeñas y, por lo tanto, sus características de rendimiento también son muy similares en el espectrómetro de masas. Gracias a las similitudes estructurales y a los patrones de fragmentación similares en el espectrómetro de masas, el estándar interno de arginina ($^2\text{H}_4, ^{13}\text{C}$ -Arg) también se usa como estándar indirecto interno común para la medición de arginina (Arg) y ácido argininosuccínico (Asa), incluso si se proporcionan los controles específicos de los analitos para estas dos sustancias.

En la tabla 2 se resume la correspondencia establecida entre los analitos medidos del kit y sus controles y estándares internos seleccionados.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

Tabla 2. Analitos que mide el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS y sus correspondientes estándares internos y controles.

AMINOÁCIDOS		
Analito	Estándar interno	Control
Ala	$^2\text{H}_3$ -Ala	Ala
Arg	$^2\text{H}_4, ^{13}\text{C}$ -Arg	Arg
Asa ¹	$^2\text{H}_4, ^{13}\text{C}$ -Arg	Asa
Cit	$^2\text{H}_3$ -Cit	Cit
GlnLys	$^{13}\text{C}_3$ -Gln	Gln
Glu	$^{13}\text{C}_3$ -Gln	Gln
Gly	$^{15}\text{N}, ^{13}\text{C}$ -Gly	Gly
LeuIlePro-OH	$^2\text{H}_3$ -Leu	Leu
Mel	$^2\text{H}_3$ -Mel	Mel
Orn	$^2\text{H}_3$ -Orn	Orn
Phe	$^{13}\text{C}_3$ -Phe	Phe
Pro	$^{13}\text{C}_3$ -Pro	Pro
Tyr	$^{13}\text{C}_3$ -Tyr	Tyr
Val	$^{15}\text{N}, ^{13}\text{C}$ -Val	Val

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhidridos.

COMPUESTOS CETÓNICOS		
Analito	Estándar interno	Control
SA	$^{13}\text{C}_5$ -MPP ²	SA

² Derivado de la succinilacetona (SA) marcado con un isótopo estable ácido propanoico 3-(5-metil-1H-pirazol-3-il) (MPP).

NUCLEÓSIDOS		
Analito	Estándar interno	Control
ADO	$^{13}\text{C}_5$ -ADO	ADO
D-ADO	$^{13}\text{C}_5$ -dADO	ADO

LISOFOSFOLÍPIDOS		
Analito	Estándar interno	Control
C20:0-LPC	$^2\text{H}_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC
C22:0-LPC	$^2\text{H}_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC
C24:0-LPC	$^2\text{H}_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC
C26:0-LPC	$^2\text{H}_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC

CARNITINAS		
Analito	Estándar interno	Control
C0	$^2\text{H}_3$ -C0	C0
C2	$^2\text{H}_3$ -C2	C2
C3	$^2\text{H}_3$ -C3	C3
C3DCIC4OH	$^2\text{H}_3$ -C4	C4
C4	$^2\text{H}_3$ -C4	C4
C4DCIC5OH	$^2\text{H}_3$ -C5	C5
C5	$^2\text{H}_3$ -C5	C5
C5:1	$^2\text{H}_3$ -C5	C5
C5DCIC6OH	$^2\text{H}_3$ -C5DC	C5DC
C6	$^2\text{H}_3$ -C6	C6
C6DC	$^2\text{H}_3$ -C5DC	C5DC
C8	$^2\text{H}_3$ -C8	C8
C8:1	$^2\text{H}_3$ -C8	C8
C10	$^2\text{H}_3$ -C10	C10
C10:1	$^2\text{H}_3$ -C10	C10
C10:2	$^2\text{H}_3$ -C10	C10
C12	$^2\text{H}_3$ -C12	C12
C12:1	$^2\text{H}_3$ -C12	C12
C14	$^2\text{H}_3$ -C14	C14
C14:1	$^2\text{H}_3$ -C14	C14
C14:2	$^2\text{H}_3$ -C14	C14
C14OH	$^2\text{H}_3$ -C14	C14
C16	$^2\text{H}_3$ -C16	C16
C16:1	$^2\text{H}_3$ -C16	C16
C16OH	$^2\text{H}_3$ -C16	C16
C16:1OHIC17	$^2\text{H}_3$ -C16	C16
C18	$^2\text{H}_3$ -C18	C18
C18:1	$^2\text{H}_3$ -C18	C18
C18:2	$^2\text{H}_3$ -C18	C18
C18OH	$^2\text{H}_3$ -C18	C18
C18:1OH	$^2\text{H}_3$ -C18	C18
C18:2OH	$^2\text{H}_3$ -C18	C18
C20	$^2\text{H}_3$ -C26	C26
C22	$^2\text{H}_3$ -C26	C26
C24	$^2\text{H}_3$ -C26	C26
C26	$^2\text{H}_3$ -C26	C26

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica

IF-2023-40884964-PAR-ANMAT
M.M. LBT 02

Trastornos de los aminoácidos (AA)

En las aminoacidopatías, las enzimas necesarias para el metabolismo de determinados aminoácidos no están disponibles o tienen una actividad reducida. Como resultado, se produce un aumento de la concentración de los aminoácidos afectados y de los metabolitos alternativos (como la succinilacetona o SA) en el organismo del recién nacido [11, 12]. Estos niveles elevados pueden tener efectos muy perjudiciales en la salud del recién nacido e incluso provocar su muerte. A continuación se citan algunos ejemplos de las aminoacidopatías más frecuentes.

La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos aromáticos que consiste en la incapacidad de convertir la fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr). Si no se trata debidamente, la PKU produce distintos grados de retraso mental. La hiperfenilalaninemia produce retraso mental y rigidez muscular. La homocistinuria produce enfermedad oclusiva vascular, osteoporosis, acumulación de homocisteína y metionina (Met) y retrasos variables en el desarrollo. La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) está provocada por una alteración en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada que da como resultado niveles elevados de leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val) en la sangre. Si no se trata debidamente, provoca un letargamiento progresivo con resultado final de coma, así como retraso en el desarrollo y convulsiones. La tirosinemia de tipo I (tirosinemia hereditaria) produce insuficiencia hepática aguda o cirrosis crónica y carcinoma hepatocelular. La citrulinemia produce convulsiones, anorexia, vómitos y letargo, seguidos rápidamente de un estado de coma potencialmente mortal [1-10].

Las hiperamonemias, o los trastornos del ciclo de la urea, tienen su causa en una deficiencia de una de las enzimas del ciclo de la urea. Las hiperamonemias graves dan lugar a la acumulación de amoníaco y sus metabolitos precursores en el cuerpo y pueden dar lugar a coma, convulsiones e incluso la muerte. En la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa (OTCD), existe una deficiencia de la enzima ornitina transcarbamilasa, lo que da lugar a una reducción en el nivel de citrulina (Cit) y a niveles elevados de glutamina (Gln) y ácido orótico en la sangre. En la deficiencia de argininosuccinato liasa (ASA-LD), existe una deficiencia de la enzima responsable de la escisión del ácido argininosuccínico (Asa) a Arg y ácido fumárico y, por lo tanto, se produce un nivel elevado de Asa en la sangre [13-18].

Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (FAO)

La carnitina libre (C0) y las acilcarnitinas son marcadores de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (FAO) o de acidurias orgánicas (OA). En los trastornos de la FAO (como la deficiencia de absorción de carnitina o CUD y la deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media o MCAD), las enzimas necesarias para la descomposición de los ácidos grasos no están disponibles o tienen una actividad reducida. La descomposición, u oxidación, de los ácidos grasos es necesaria para la producción de energía cuando los niveles de glucosa son bajos. Sin este suministro de energía, algunas personas pueden tener episodios recurrentes de hipoglucemia. En casos de ayuno, a menudo provocados por enfermedades como infecciones de los oídos o gripe, se pueden producir crisis metabólicas. Los individuos afectados pueden presentar vómitos, diarrea, letargamiento, ataques o caer en un estado de coma. Si los trastornos de la FAO no se diagnostican a tiempo, pueden provocar una acumulación excesiva de grasa en el hígado, el corazón y los riñones. Esta acumulación puede provocar una gran variedad de síntomas que abarcan desde una insuficiencia hepática, una encefalopatía, y complicaciones cardíacas y de la vista, hasta problemas de tipo general relacionados con el desarrollo muscular. Muchos de estos síntomas clínicos pueden provocar la muerte [1-10].

Trastornos de aciduria orgánica (OA)

En la aciduria orgánica (como la acidemia glutárica de tipo I o GA1 y la acidemia isovalérica o AIV), se alteran las vías metabólicas de los ácidos orgánicos y, por lo tanto, la acumulación de los ácidos en sangre y orina modifica el equilibrio ácido-base del organismo. Las modificaciones o adaptaciones resultantes en las vías metabólicas intermedias pueden provocar numerosos síntomas clínicos, entre los que cabe citar acidosis, cetosis e hiperamonemia metabólica, desarrollo insuficiente, sepsis o coma [1-10].

Trastorno del metabolismo de las purinas

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa (ADA) es un trastorno hereditario del metabolismo de las purinas. Debido a la deficiencia de la enzima adenosina desaminasa, se acumulan en la sangre adenosina (ADO) y 2'-desoxiadenosina (D-ADO). La inmunodeficiencia combinada grave por déficit de adenosina desaminasa produce un deterioro lento de la función inmunitaria y, si la enfermedad no se trata, en casos extremos puede provocar incluso la muerte [19-21].

Trastornos peroxisomales

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) es una enfermedad metabólica progresiva que afecta a las glándulas suprarrenales y al sistema nervioso. Los pacientes con ALD-X presentan un déficit en la beta-oxidación (β -oxidación) de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), lo que da lugar a la acumulación de estos en el plasma y en los tejidos. Se ha demostrado que la acumulación de VLCFA provoca la acumulación de C26:0-LPC en pacientes con ALD-X. En función del alcance de la acumulación, la ALD-X puede provocar diversos trastornos que abarcan desde una esclerosis leve a un daño cerebral grave [22-27].

PRINCIPIOS DEL ENSAYO

La medición de aminoácidos, succinilacetona, carnitina libre y acilcarnitinas, nucleósidos y lisofosfolípidos con el ensayo NeoBase 2 implica la extracción de analitos a partir de manchas de sangre seca con una solución que contiene estándares internos marcados, así como su análisis mediante un sistema de espectrometría de tandem masas (MSMS) en el modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) (figura 1). La respuesta de cada analito en relación con su estándar interno correspondiente es proporcional a la concentración del analito.

El sistema MSMS consta de un sistema de administración de muestras acoplado a una fuente de ionización por electronebulización (ESI) y a un espectrómetro de masas con la tecnología de triple cuadrupolo. Los datos se adquieren y se procesan mediante el paquete de software incluido en el sistema.

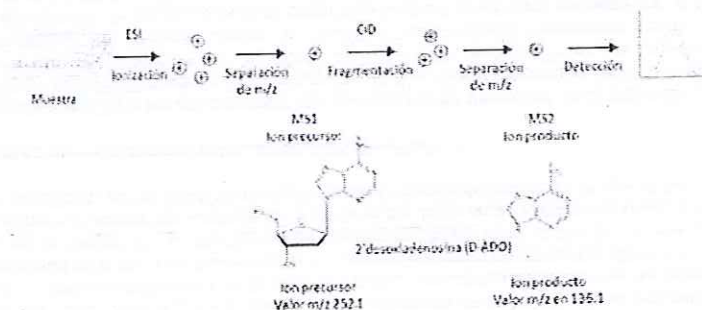
Los analitos presentes en el extracto de muestras se introducen en el espectrómetro de masas a través del sistema de administración de muestras. En la fuente de iones de ESI, los analitos adquieren una carga positiva o negativa y se transfieren desde la solución hasta la fase gaseosa. Los iones se transfieren a continuación al espectrómetro de masas, que consta de dos conjuntos de cuadrupolos (MS1 y MS2) y una celda de colisión entre los cuadrupolos. El espectrómetro de masas clasifica y separa los iones conforme a su relación masa a carga (valor m/z).

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
I.E. 2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Lic. Bárbara González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LB702

En el modo de adquisición MRM, MS1 se configura para seleccionar un ion precursor concreto. Tras la selección de MS1, el ion precursor se envía a la celda de colisión, en la que se produce una disociación provocada por la colisión (CID) y el ion precursor se fragmenta en varios iones producto. A continuación, solo se permite que un ion producto específico seleccionado pase por MS2 para llegar al detector y registrar una transición mediante MRM entre el ion precursor específico del analito y el ion producto. Todos los iones producto no especificados se filtran. Como ejemplo, en la figura 1 se muestran las estructuras químicas de la D-ADO, su ion precursor y su ion producto en el modo de ionización positiva.

Figura 1. Espectrometría de tandem masas (MSMS) utilizada en el modo MRM.



En el ensayo NeoBase 2 Non-derivatized MSMS, se realiza una extracción de analitos para los aminoácidos, las carnitinas, los nucleósidos y los lisofosfolípidos, lo cual se realiza de forma sencilla añadiendo a la muestra durante el paso de incubación la solución de trabajo de extracción (EWS) que contiene la solución de extracción NeoBase 2 y los estándares internos NeoBase 2. No obstante, para la extracción y medición de SA; el compuesto tiene que derivalizarse. Estas operaciones tienen lugar al mismo tiempo que la extracción de otros analitos añadiendo una porción de solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 a la EWS.

La SA es una dicetona reactiva (figura 2), y, como tal, este analito tiende a reaccionar con los grupos aminos de residuos aminoácidos de péptidos y proteínas presentes en la sangre. Así pues, la SA se une por lo general a las proteínas de la muestra (figura 2). En el ensayo NeoBase 2, la SA se derivatiza con hidracina (una base más fuerte que los residuos aminoácidos). Esta reacción detiene la interacción de la SA con las proteínas y la sustituye por una interacción más estable con la diamina; la hidracina. Esta reacción crea un producto muy estable parecido al pirazol que, a continuación, se extrae con el resto de analitos que se miden en este ensayo. Como consecuencia, en el ensayo MSMS la SA se mide como el derivado ácido propanoico 3-(5-metil-1H-pirazol-3-il), al que se hace referencia en este documento con el acrónimo MPP (figura 3). Por último, para lograr la cuantificación de la SA, en la solución de trabajo de extracción se incluye como estándar interno un análogo de MPP marcado con isótopos.

Nota: además de la SA, la extracción y la medición de Asa requiere el uso de la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2.

Figura 2. Formas de succinilacetona (SA) unidas a la proteína y libres.

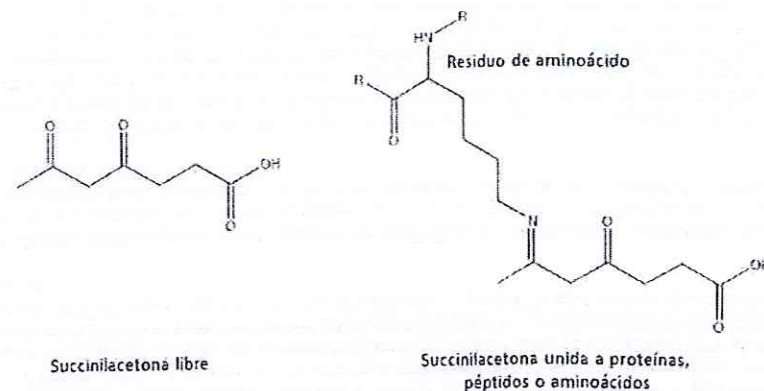
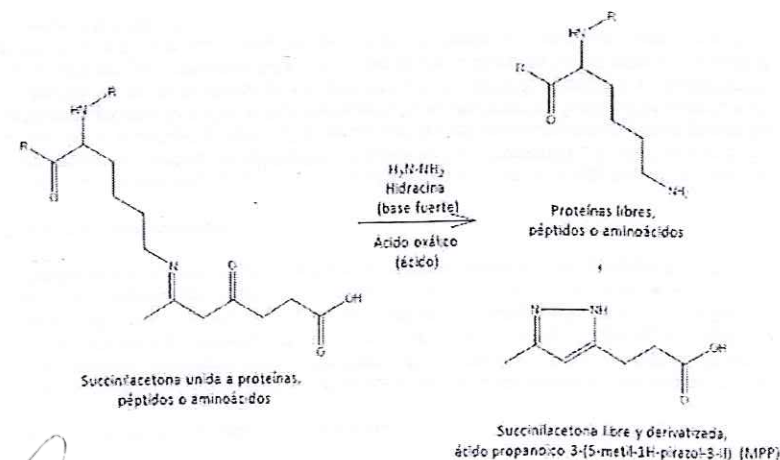


Figura 3. Derivatización y extracción de succinilacetona (SA) con la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 opcional (3046-0010).



ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. 1.87.02

CONTENIDO DEL KIT

Cada kit NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS contiene reactivos para 960 ensayos. El kit está diseñado con soluciones de ensayo NeoBase™ 2 sin derivatización (NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions) (3045-0010) que constan de solvente de flujo Neo MSMS y solución de extracción NeoBase™ 2. La medición de SA y Asa requiere el uso de la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase™ 2 (NeoBase™ 2 Succinylacetone Assay Solution) (3046-0010).

La fecha de caducidad del kit sin abrir viene indicada en una etiqueta exterior. Almacene cada componente del kit tal y como se indique en las etiquetas correspondientes.

Una vez abiertos, los componentes del kit son estables durante un máximo de 4 semanas, si se utilizan tal como se describe en la sección "PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO".

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
NeoBase 2 Internal Standards (Estándares internos NeoBase 2)	1 vial, seco	Estable a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial. Una vez abiertos y reconstituidos, los estándares internos son estables durante 4 semanas a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C cuando se conservan en el vial original resellado.

Las concentraciones exactas de los aminoácidos marcados con isótopos, así como de succinilacetona, carnitina libre, acilcarnitinas, nucleósidos y estándares internos de lisofosfatidilcolina, medidas por el fabricante, se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se ha calibrado con compuestos de referencia no marcados de pureza y cantidad conocidas. Los compuestos de referencia se pesan, disuelven y diluyen volumétricamente a las concentraciones definidas.

NeoBase 2 Controls Low, High (Controles NeoBase 2 bajo, alto)	3 cassettes de papel de filtro (Whatman, n° 903) con 3 manchas de cada nivel por cassette	Almacenar refrigerado, protegido de la humedad y de la luz, y en la bolsa original laminada infundida con desecante. Estable a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de la bolsa. Una vez abiertos, los controles pueden almacenarse a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C durante 4 semanas en su bolsa original laminada con desecante, que se coloca dentro de una bolsa de plástico resellable con un desecante.
--	---	--

En la tabla 3 se incluyen las concentraciones aproximadas.

Tabla 3. Analitos incluidos en los controles Neobase 2 bajo y alto y sus concentraciones aproximadas (µmol/L).

Analito	Control bajo (L)	Control alto (H)
Ala	450	1000
Arg	25.0	140
Asa	3.00	36.0
Cit	40.0	160
Gln	650	1400
Gly	480	1200
Leu	230	900
Met	40.0	200
Orn	160	500
Phe	90.0	300
Pro	250	750
Tyr	150	560
Val	220	500
C0	38.0	150
C2	30.0	90.0
C3	4.70	14.0
C4	0.80	3.00
C5	0.80	3.00
C5DC	0.35	1.70
C6	0.30	1.50
C8	0.60	3.00
C10	0.30	2.00
C12	0.30	1.50
C14	0.35	2.00
C16	2.20	12.0
C18	1.30	4.50
C26	0.60	1.60
SA	2.60	10.0
ADO	1.20	5.00
C26:0-LPC	1.00	3.00

Las concentraciones y las desviaciones estándar de los controles medidas 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 preparan a partir de sangre humana con una concentración de hemoglobina ajustada de 17 ± 0.5 g/dL.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

13908221-6 (es)

15

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
Microplate, U-bottomed (Microplaca, con fondo en U)	20 placas	De +2 °C a +30 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
Adhesive microplate covers (Tapas adhesivas para microplacas)	20 hojas	De +2 °C a +30 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
Barcode labels for the plates (Etiquetas de códigos de barras para las placas)	30 uds (10 códigos de barras diferentes, 3 uds de cada)	Nota: Los códigos de barras son específicos para el lote del kit.
Lot-specific quality control certificate (Certificado de control de calidad específico del lote)	1 unidad	

MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS forma parte de un sistema completo de reactivos e instrumental para el cribado neonatal. El sistema requiere los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallac Oy o de PerkinElmer, Inc. y sus distribuidores¹.

1. QSight™ MD Screening System, TQD MSMS Screening System o Xevo TQD MSMS Screening System
2. Soluciones de ensayo NeoBase 2 sin derivatización (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) (n° de ref. 3045-0010), que contienen solvente de flujo Neo MSMS y solución de extracción NeoBase 2
3. Solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) (n° de ref. 3046-0010)
4. Taladro, con capacidad para perforar discos de papel de filtro con un diámetro de 3.2 mm (1/8 pulgadas) [por ej. el Wallac DBS Puncher (n° de ref. 1296-071), Panthera-Puncher™ 9 (n° de ref. 2081-0010) o un taladro manual (n° de ref. 10457593)]
5. TriNEST™ Incubator Shaker (n° de ref. 1296-0050) o equivalente
6. Software MSMS Workstation (n° de ref. 5002-0540) utilizado para el cálculo de resultados con el QSight MD Screening System

Además del sistema, se necesita lo siguiente:

- pipeteador (30–300 µL)

¹ Compruebe la disponibilidad con su distribuidor local. QSight, Panthera-Puncher y TriNEST son marcas comerciales de PerkinElmer, Inc.

16

13908221-6 (es)

- puntas de pipeta
- pipetas o probetas graduadas para medir volúmenes de reactivos en mL
- mezclador para la reconstitución de estándares internos NeoBase 2 (p. ej., mezclador de rodillo o mezclador de agitación)
- baño de ultrasonidos con calefacción
- recipientes de reactivo
- campana de humos química
- papel de filtro que contiene el dispositivo de toma de muestras (tarjeta) que cumpla los reglamentos locales pertinentes
- acetonitrilo de grado LC-MS
- metanol de grado LC-MS
- Agua de calidad "reactivo para laboratorio clínico" (CLRW, CLSI) o agua desionizada equivalente
- paquetes de desecantes que contengan aproximadamente 2 g de gel de sílice

SOLUCIONES DE LAVADO PARA LOS INSTRUMENTOS

Prepare las soluciones de lavado para el QSight MD Screening System (aquí, QSight), el TQD MSMS Screening System (aquí, TQD) y/o el Xevo TQD MSMS Screening System (aquí, Xevo).

Lavado 1 y 2 (QSight): se recomienda utilizar la opción de solución de lavado definida durante la instalación del método de ensayo por parte del personal de PerkinElmer.

Opción 1: Mezcla de acetonitrilo y agua en una proporción de 84:16 tanto para el lavado 1 como para el lavado 2.

Opción 2: Mezcla de metanol y agua en una proporción de 10:90 para el lavado 1 y de 75:25 para el lavado 2.

Lavado suave e intenso (Xevo) y solución de lavado (TQD): mezcla de acetonitrilo y agua en una proporción de 84:16.

El método de muestreo por MSMS incluye ciclos de lavado entre cada muestra. Asegúrese de que el frasco de la solución de lavado contenga al menos 500 mL de solución de lavado antes de comenzar el ensayo.

Lavado de sellos para QSight: mezcla de metanol y agua en una proporción de 20:80. Asegúrese de que el frasco de la solución de lavado contenga al menos 250 mL de solución de lavado de sellos antes de comenzar el ensayo.

Lavado de sellos para Xevo: mezcla de acetonitrilo y agua en una proporción de 10:90. Asegúrese de que el frasco de la solución de lavado contenga al menos 500 mL de solución de lavado de sellos antes de comenzar el ensayo.

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 un papel de filtro [28]. Si no se aplica la muestra directamente sobre el papel de filtro (es decir, no se utiliza el método de referencia), no utilice tubos ni tubos capilares de EDTA o citrato para recoger la sangre.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT/02
Página 8 de 60

Consulte las normativas de carácter local para conocer los tiempos y las tomas de muestras de cribado adecuados.

Los métodos basados en muestras de sangre seca requieren una obtención, manipulación y transporte adecuados. La técnica de toma de muestras se describe con detalle en normas y directrices, como la norma CLSI NBS01-A6 [28]. En ellas puede recomendarse el plazo de tiempo en el que deben tomarse las muestras de sangre para efectuar un cribado neonatal. La recomendación de la norma CLSI es tomar la muestra 24 horas después del nacimiento.

La información identificada en el dispositivo de toma de muestras debe completarse completamente.

Algunos laboratorios de cribado pueden solicitar información adicional en el dispositivo de toma de muestras; por ejemplo si el bebé fue pretérmino o postérmino 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.

Las muestras deben almacenarse en un entorno de baja humedad (humedad relativa, HR <30%) y a temperatura ambiente antes del análisis. Para almacenar las muestras a largo plazo, se recomienda un bajo nivel de humedad y temperaturas bajas (entorno refrigerado o temperaturas inferiores a -20 °C) [28]. El análisis retrospectivo de muestras de recién nacidos almacenadas a largo plazo puede dar lugar a resultados falsos negativos o falsos positivos en casos especiales debido a la inestabilidad potencial de algunos analitos en la sangre.

Estabilidad de las muestras

Se sabe que la mayoría de aminoácidos y acilcarnitinas son relativamente estables si las muestras de sangre seca se almacenan a temperaturas bajas y en condiciones de baja humedad [29,30]. El almacenamiento de muestras en ambientes con temperatura y humedad elevadas aumenta el riesgo de obtener falsos negativos en el cribado, sobre todo en los análisis de Met, SA, Gln, C0, C2 y C3.

La influencia del tiempo de almacenamiento, así como de la temperatura y de la humedad en las concentraciones de analitos se estudió con seis muestras de sangre seca procedentes de adultos. En la tabla 4 se muestra el promedio respecto a la concentración del día cero calculado en seis muestras tomadas en los días 1, 5 y 14 y analizadas en cuatro condiciones de ensayo. Se presentan los resultados referentes a los analitos cuyas concentraciones endógenas o enriquecidas permiten ver las tendencias potenciales.

Tabla 4. Influencia del tiempo de almacenamiento, así como de la temperatura y de la humedad en los analitos estudiados. Se muestra la estabilidad media de seis muestras en los días 1, 5 y 14 en comparación con la concentración del día cero analizada en cuatro condiciones de ensayo.

	+4°C, en una bolsa sellada con desecante			+4°C, expuesto a las condiciones ambientales			+21°C, expuesto a condiciones ambientales (HR 25%-70%)			+35°C, HR 80%, expuesto a condiciones ambientales		
Analito	1 d	5 d	14 d	1 d	5 d	14 d	1 d	5 d	14 d	1 d	5 d	14 d
Ala	-1%	2%	5%	-4%	0.5%	0%	-1%	-2%	-0.5%	-2%	1%	2%
Arg	-1%	3%	6%	-4%	-5%	-1%	0%	1%	-4%	-15%	-31%	-41%
Asa	-4%	-3%	-10%	-5%	-6%	-10%	6%	-3%	-10%	-6%	-9%	-28%
Cit	-5%	1%	3%	-2%	-0.8%	-2%	-0.3%	-4%	-0.5%	-2%	-3%	-2%
GlnLys	-0.3%	4%	1%	-2%	3%	-5%	-1%	-0.7%	-8%	-18%	-53%	-79%
Gly	-2%	2%	6%	-3%	-0.1%	-2%	-3%	-5%	-2%	-7%	-8%	-12%
LeuMetPro-OH	-1%	2%	4%	-3%	0.7%	-1%	-0.5%	-2%	-2%	-2%	-3%	-6%
Met	-1%	2%	3%	-4%	-2%	-6%	-2%	-5%	-8%	-24%	-47%	-69%
Orn	-0.2%	2%	6%	-1%	1%	0.3%	-0.3%	-5%	-4%	-0.8%	-3%	-7%
Phe	-1%	1%	3%	-3%	0.8%	-2%	-1%	-2%	-2%	-4%	-8%	-14%
Pro	-2%	1%	9%	-4%	0.4%	3%	-2%	-3%	5%	-3%	-1%	4%
Tyr	-2%	2%	7%	-3%	1%	3%	-2%	-2%	3%	-4%	-7%	-10%
Val	-2%	2%	9%	-3%	2%	4%	-1%	-3%	4%	-2%	-1%	3%
C0	-2%	4%	2%	-3%	2%	-2%	0.4%	2%	2%	12%	36%	53%
C2	-3%	2%	6%	-7%	1%	-0.1%	-2%	-6%	-6%	-20%	-50%	-79%
C3	-3%	-1%	5%	-4%	2%	-3%	-4%	-1%	-2%	-14%	-34%	-60%
C4	-1%	3%	7%	1%	0.9%	9%	6%	-1%	3%	-7%	-15%	-34%
C4DC15OH	-2%	1%	-0.1%	-5%	3%	-5%	-2%	-2%	-4%	-5%	-11%	-26%
C5	1%	5%	9%	-0.4%	4%	5%	3%	3%	7%	0.9%	2%	-1%
C5DC16OH	0%	7%	7%	-2%	-0.2%	7%	3%	2%	4%	-1%	-5%	-20%
C6	-2%	3%	2%	-0.6%	2%	3%	5%	2%	4%	-6%	-13%	-30%
C8	2%	2%	4%	0.7%	0.6%	5%	5%	1%	0.3%	-2%	-0.2%	-8%
C10	1%	3%	5%	2%	2%	4%	4%	2%	0.9%	-2%	1%	-5%
C12	0.6%	0.1%	6%	-0.1%	2%	2%	3%	1%	1%	-3%	2%	-3%
C14	3%	2%	7%	-0.2%	2%	5%	6%	3%	4%	-0.3%	2%	-1%
C16	-0.3%	5%	8%	-2%	4%	1%	-0.9%	-1%	3%	-3.0%	-4%	-9%
C18	-0.7%	2%	4%	-5%	2%	-1%	-2%	-3%	0.1%	-4%	-7%	-13%
C18.1	-2%	1%	2%	-6%	0.6%	-5%	-4%	-5%	-4%	-8%	-12%	-20%
C18.2	-3%	0.8%	2%	-6%	1%	-7%	-5%	-3%	-5%	-12%	-14%	-24%
C26	0.5%	2%	0.7%	-0.7%	-0.4%	-6%	1%	-3%	-0.6%	-1%	-4%	-8%
SA	2%	4%	11%	-4%	-20%	-41%	-2%	-14%	-22%	-46%	-67%	-75%
ADO	-0.9%	1.6%	4%	-0.7%	4%	1%	4%	-1%	3%	59%	250%	450%
C26.0-LPC	0.6%	2.9%	-2%	-2%	-4%	-8%	-1%	-6%	-10%	-13%	-19%	-15%

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-CAPN-INPM#ANMAT
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

CUIDADOS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

Solo el personal técnico cualificado podrá realizar las tareas de reparación de todo el equipo necesario para este kit.

Este kit contiene controles fabricados a partir 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. Consulte 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 de pacientes como potencialmente infecciosas.

Siga las normativas locales para manipular el solvente² de flujo Neo MSMS y la solución de extracción NeoBase 2². Utilice protección ocular, prendas protectoras y guantes adecuados que sean resistentes específicamente a las sustancias químicas que está manipulando. Emplee una campana extractora de gases de sustancias químicas durante el manejo de los disolventes y asegúrese de que los gases de escape de los sistemas de espectrometría de masas se evacúan correctamente de acuerdo con las instrucciones del fabricante del instrumento. Compruebe también que el laboratorio disponga de la ventilación adecuada. Nunca libere los gases de escape del sistema de espectrometría de masas directamente a la sala.

La solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution³) contiene diclorhidrato de hidracina, que puede provocar una reacción alérgica en la piel y cáncer.

Todos los residuos deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Debido a la inestabilidad potencial de algunos analitos en la sangre (p. ej., SA) en condiciones de temperatura y humedad elevadas, las muestras secas deben almacenarse en condiciones de baja humedad (p. ej., en una bolsa de plástico sellada con un desecante).

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Consulte el manual del usuario del sistema de cribado MSMS para obtener más información sobre el funcionamiento y el mantenimiento del espectrómetro de masas.

² Se suministran por separado en el paquete de soluciones de ensayo sin derivatización NeoBase 2 (3045-0010). Consultar la sección "MATERIAL NECESARIO, PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT".

³ Se suministra por separado en el paquete de soluciones de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 (3046-0010). Consultar la sección "MATERIAL NECESARIO, PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT".

Estabilidad de los componentes durante el uso**Estándares internos NeoBase 2:**

Una vez abierto y reconstituido, el vial de estándares internos NeoBase 2 es estable durante 4 semanas a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C cuando se conserva en el vial original resellado.

Nota: utilice los estándares internos NeoBase 2 reconstituidos al mismo tiempo para la preparación de la solución de trabajo de extracción (EWS).

Solución de trabajo de extracción (EWS):

Después de la preparación, la EWS puede utilizarse durante 2 semanas cuando se almacena a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C y protegida de la luz. Cuando la esté utilizando, almacene esta solución protegida de la luz en un frasco de vidrio para laboratorio con tapón roscado herméticamente cerrado y a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C.

Controles NeoBase 2 bajo, alto:

Una vez abiertos, los controles NeoBase 2 bajo y alto se pueden almacenar a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C durante 4 semanas en su bolsa original laminada con desecante, que se coloca dentro de una bolsa de plástico resellable con un desecante.

Los controles NeoBase 2 bajo y alto pueden perforarse previamente en la microplaca 2 horas antes de añadir la solución de trabajo de extracción (EWS). Una vez que la EWS se ha añadido a los pocillos con muestras perforadas y controles, la placa de ensayo totalmente preparada y sellada puede almacenarse en el automuestreador del sistema de cribado MSMS durante 35 horas con el QSight y el Xevo y durante 31 horas a temperatura ambiente con el TQD antes de comenzar la serie de ensayo.

Solvente de flujo Neo MSMS:

Una vez abierto e instalado en el sistema de soporte de solvente del instrumento MSMS con los tubos del filtro de entrada del frasco y el tapón protector, el solvente de flujo MSMS puede utilizarse durante 4 semanas cuando se almacena a una temperatura comprendida entre +2 °C y +30 °C. Mantener alejado del calor y de la luz solar.

Solución de extracción NeoBase 2:

Una vez abierta, la solución de extracción NeoBase 2 puede utilizarse durante 4 semanas cuando se almacena en la oscuridad a una temperatura comprendida entre +2 °C y +30 °C. Al realizar el procedimiento del ensayo, la solución de extracción NeoBase 2 puede mantenerse expuesta a la luz, pero debe devolverse a un ambiente oscuro una vez finalizado el procedimiento.

Deseche la solución de extracción inmediatamente después de cumplirse la fecha de caducidad.

Solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2:

Una vez abierto, el vial resellado de la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 puede utilizarse durante 4 semanas si se almacena a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C. Almacenar en un lugar oscuro.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM-ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

Preparación de los reactivos

1. Reconstitución de los estándares internos NeoBase 2 y preparación de la solución de trabajo de extracción (EWS).
 - a) Asegúrese de que el vial de estándares internos NeoBase 2, la solución de extracción NeoBase 2 y la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 se hayan llevado a temperatura ambiente (entre +19 °C y +25 °C) antes de usarlos.
 - b) Reconstituya el vial de estándares internos NeoBase 2 con 1.4 mL de la solución de extracción NeoBase 2 y cierre el tapón herméticamente. Mezcle el vial concienzudamente en una posición horizontal durante un período comprendido entre 60 y 70 minutos y, después, introdúzcalo en un baño de ultrasonidos durante 3 minutos a 35 °C.
 - c) Nota: si está realizando el análisis para la SA o el Asa, prepare la EWS según se indica en este paso.

Transfiera 126 mL de solución de extracción NeoBase 2 a una probeta y viértalos en un frasco de vidrio para laboratorio de 250 mL con un cierre de tapón roscado. Pipetee 2.6 mL de solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 y 1.3 mL de estándares internos NeoBase 2 reconstituidos en el frasco de vidrio para laboratorio que contiene la solución de extracción NeoBase 2. Mezcle la solución minuciosamente evitando el contacto con el tapón roscado.

Esto forma la EWS, que contiene estándares internos de aminoácidos, acilcarnitinas, succinilacetona, nucleósidos y lisofosfolípidos.

- d) Nota: si no está realizando el análisis para SA ni para el Asa, prepare la EWS según se indica en este paso.

Transfiera 129 mL de solución de extracción NeoBase 2 a una probeta y viértalos en un frasco de vidrio para laboratorio de 250 mL con un cierre de tapón roscado. Pipetee 1.3 mL de estándares internos NeoBase 2 reconstituidos en el frasco de vidrio para laboratorio que contiene la solución de extracción NeoBase 2. Mezcle la solución minuciosamente evitando el contacto con el tapón roscado.

Esto forma la EWS, que contiene estándares internos de aminoácidos, acilcarnitinas, nucleósidos y lisofosfolípidos.

- e) La solución de trabajo de extracción es estable durante 2 semanas. Cuando no la esté utilizando, almacénala protegida de la luz en un frasco de vidrio para laboratorio con un cierre de tapón roscado y a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C.
 - f) Antes de su uso, lleve la EWS a temperatura ambiente (entre +19 °C y +25 °C) y mezcle concienzudamente. Evite que la solución entre en contacto con el tapón roscado. Una vez usado, devuelva el contenedor de la EWS a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C lo antes posible.
2. Asegúrese de que el paquete del casete de controles NeoBase 2 bajo y alto se ha llevado a temperatura ambiente (entre +19 °C y +25 °C) 30 minutos antes de abrir el paquete.

Procedimiento del ensayo

1. Perfore los discos de papel de filtro de muestras de sangre seca, utilizando un taladro automático o manual, en los pocillos de la microplaca proporcionada. El diámetro de los discos debe ser de aproximadamente 3.2 mm. Solo se añade un disco por pocillo. Se recomienda dejar como blanco el primer pocillo (añada únicamente solución de trabajo de extracción) de cada placa para que el sistema de administración de muestras y el espectrómetro de masas se sincronicen. Añada la segunda solución de trabajo de extracción después del control alto para reducir a un mínimo el arrastre del analito ASA a la primera muestra, consulte el apartado dedicado al arrastre para obtener una descripción detallada. Consulte la figura 4 para conocer la asignación de placas recomendada.

Nota: los controles NeoBase 2 bajo y alto y las muestras pueden perforarse previamente en la microplaca 2 horas antes de añadir la solución de trabajo de extracción (EWS).

Figura 4. Asignación de placas recomendada.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	EWS	LC	HC	EWS	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	Sample 6	Sample 7	Sample 8
B	Sample 9	Sample 10	Sample 11	Sample 12	Sample 13	Sample 14	Sample 15	Sample 16	Sample 17	Sample 18	Sample 19	Sample 20
C	Sample 21	Sample 22	Sample 23	Sample 24	Sample 25	Sample 26	Sample 27	Sample 28	Sample 29	Sample 30	Sample 31	Sample 32
D	Sample 33	Sample 34	Sample 35	Sample 36	Sample 37	Sample 38	Sample 39	Sample 40	Sample 41	Sample 42	Sample 43	Sample 44
E	Sample 45	Sample 46	Sample 47	Sample 48	Sample 49	Sample 50	Sample 51	Sample 52	Sample 53	Sample 54	Sample 55	Sample 56
F	Sample 57	Sample 58	Sample 59	Sample 60	Sample 61	Sample 62	Sample 63	Sample 64	Sample 65	Sample 66	Sample 67	Sample 68
G	Sample 69	Sample 70	Sample 71	Sample 72	Sample 73	Sample 74	Sample 75	Sample 76	Sample 77	Sample 78	Sample 79	Sample 80
H	Sample 81	Sample 82	Sample 83	Sample 84	Sample 85	Sample 86	Sample 87	Sample 88	Sample 89	Sample 90	LC	HC

EWS: solución de trabajo de extracción; LC: Controles NeoBase 2 bajos; HC: Controles NeoBase 2 altos.

2. Utilizando el pipeteado inverso, añada 125 µL de solución de trabajo de extracción a cada pocillo que contenga un disco de papel de filtro. Cubra la placa con una cubierta para microplacas adhesiva para garantizar el sellado correcto y reducir al mínimo la evaporación.
3. Inmediatamente después de cubrirla, agite la placa en el incubador/agitador a +45 °C durante 30 minutos. La placa puede agitarse a velocidades comprendidas entre 650 y 750 rpm.
4. Con el fin de evitar la condensación de disolvente en la superficie de cubierta de la placa, retire la cubierta adhesiva de la microplaca inmediatamente después de la incubación.
5. Transfiera 100 µL del contenido de cada pocillo a otra microplaca lo antes posible y cubra la placa con una cubierta adhesiva para microplacas para reducir al mínimo la evaporación de la solución.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
N° 2023-140884964-APN-BJA
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02
Página 11 de 60

6. Incube durante 60 minutos a temperatura ambiente entre el paso de transferencia y la primera medición para garantizar una derivatización completa de la succinilacetona extraída. El mantenimiento diario del instrumento y su configuración de ejecución se pueden realizar durante este paso.

Nota: este paso puede omitirse si no se están analizando la SA ni el Asa.

7. Coloque la placa cubierta en el automuestreador.

Nota: la placa de ensayo totalmente preparada y sellada puede almacenarse en el automuestreador del sistema de cribado MSMS durante 35 horas con el QSight y el Xevo y durante 31 horas a temperatura ambiente con el TQD antes de comenzar la serie de ensayo.

8. Para ejecutar el ensayo, inicie el programa MSMS Screening System, cree listas de trabajo y utilice el método de adquisición de datos adecuado. Consulte el manual del usuario del MSMS Screening System para obtener más información.

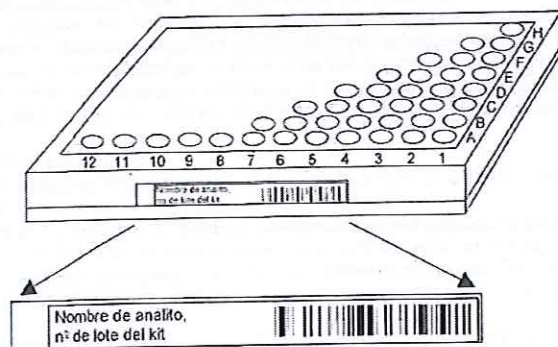
Nota: asegúrese de que las posiciones de la placa del automuestreador coincidan con las de las listas de trabajo.

9. Deseche la placa después de su uso según las regulaciones locales.

UTILIZACIÓN DE ETIQUETAS DE CÓDIGOS DE BARRAS

Las etiquetas con códigos de barras incluidas en este kit están diseñadas para que se puedan leer y asociar a una lista de trabajo con cada placa. La etiqueta del código de barras se puede colocar en cualquier lado de la placa (figura 5).

Figura 5.



NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para usar este kit correctamente, es necesario leer detenidamente este folleto y los manuales de usuario de MSMS Screening System. Los estándares internos NeoBase 2 y los controles NeoBase 2 bajo y alto suministrados con este kit están pensados para

utilizarlos como una sola unidad, tal como se menciona en el certificado de control de calidad. No mezcle reactivos iguales de dos kits con distinto número de lote. No use los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.

2. Antes de ejecutar el ensayo, el personal cualificado de PerkinElmer deberá optimizar su instrumento y completar la instalación del método.
3. Utilice solo las concentraciones exactas que se indican en el certificado de control de calidad específico del lote de los estándares internos NeoBase 2.
4. Solo podrá ajustar los archivos de adquisición de datos el personal cualificado.
5. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
6. El ensayo NeoBase 2 solo está validado con las microplacas y las cubiertas de placa específicas proporcionadas en el kit, por lo que no debe utilizarse ningún otro componente diferente. Durante el procedimiento de ensayo, tenga cuidado si utiliza artículos de plástico no incluidos en el kit, pues los plastificantes pueden filtrarse en la muestra extraída. Si está utilizando artículos de plástico no incluidos en el kit (como las puntas de pipeta y los tubos de Falcon), asegúrese de que sus artículos son compatibles con el acetonitrilo y el metanol y no interfieren con el ensayo NeoBase 2.
7. Las cubiertas adhesivas utilizadas para cubrir la microplaca deben adherirse firmemente a la superficie de la placa para reducir al mínimo la evaporación. Con el fin de evitar que la muestra rebose, quite siempre la cubierta adhesiva con cuidado de la placa.
8. No deben reutilizarse las soluciones que se hayan extraído de los frascos de reactivo.
9. Asegúrese de que todos los pocillos de la microplaca tienen un disco de papel de filtro después de perforar la muestra.
10. Manipule las placas con precaución para que los discos no se salgan de los pocillos. Intente no colocar la placa con fuerza y tenga cuidado de que las placas no choquen.
11. El ajuste de temperatura para el automuestreador utilizado es de +20 °C en el QSight y de +22 °C en el Xevo. En el TQD, la temperatura del automuestreador no se controla y debe mantenerse a temperatura ambiente.
12. Utilice guantes mientras perfora la muestra de sangre seca. Se recomienda el uso de guantes de nitrilo.

CÁLCULO DE RESULTADOS

Las concentraciones se calculan comparando las intensidades de los analitos medidos con las de los estándares internos multiplicados por la concentración de estándares internos y el factor de respuesta relativa (RRF). El RRF puede utilizarse para alinear los instrumentos de espectrometría de masas (MSMS) dentro de un laboratorio o entre laboratorios distintos.

QSight MD Screening System incorpora las aplicaciones de software Simplicity™ 3Q MD y MSMS Workstation para el cálculo de las concentraciones de aminoácidos individuales.

Simplicity es una marca comercial de PerkinElmer, Inc.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Patricia González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

succinilacetona, carnitina libre y acilcarnitinas, nucleósidos y lisofosfolípidos, así como programas para el cálculo de sus relaciones de concentración.

Los sistemas de cribado MSMS TQD y MSMS Xevo incorporan programas (MassLynx/NeoLynx) para el cálculo de las concentraciones de aminoácidos individuales, succinilacetona, carnitina libre y acilcarnitinas, nucleósidos y lisofosfolípidos, así como programas para el cálculo de sus relaciones de concentración.

Monitorización del perfil del TIC

Con el fin de verificar que el instrumento MSMS funciona de manera correcta durante las inyecciones de muestras individuales, se recomienda monitorizar los perfiles del cromatograma iónico total (TIC) y los niveles de intensidad de los estándares internos en las series de ensayos realizadas. Para este procedimiento, es preciso comprobar el perfil esperado del TIC conforme a la directriz NBS04 del CLSI [31], mientras que la señal para el patrón interno debe encontrarse en el intervalo recomendado por el personal técnico de PerkinElmer en el momento de instalar el instrumento o de implementar el kit. Si el perfil del TIC no es aceptable o si los recuentos de estándares internos se encuentran fuera de los límites aceptables, es preciso repetir el ensayo para la muestra de ese pocillo.

Control de calidad

Los controles alto y bajo de las manchas de sangre incluidos en el kit deben analizarse por duplicado para cada placa (consulte la figura 4 para ver una sugerencia de asignación de placas). Los controles deben procesarse de la misma manera que las muestras. En el certificado de control de calidad se indican los valores medios y la desviación estándar (desv. est.) para cada analito en ambos controles. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo y valor medio aceptables. La media establecida debe estar en ± 3 desviaciones estándar de los valores indicados en el certificado de control de calidad. Asegúrese de que se cumplan los requisitos locales y nacionales aplicables.

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

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS es un ensayo de cribado no previsto para ensayos de confirmación o prenatales. Al igual que con cualquier otra prueba de cribado *in vitro*, los datos obtenidos con este kit deben utilizarse únicamente como ayuda para otros procedimientos médicos probados, y sus resultados deben interpretarse junto con otros datos clínicos de los que disponga el facultativo. Deberá utilizarse un procedimiento de diagnóstico para confirmar los perfiles de aminoácidos, succinilacetona, carnitina libre, acilcarnitina, nucleósidos y lisofosfolípidos aparentemente anómalos. Los usuarios deberían seguir las directrices locales para las pruebas de confirmación y seguimiento.

El ensayo NeoBase 2 Non-derivatized MSMS no detecta trastornos metabólicos raros ni recientemente reconocidos cuyos marcadores bioquímicos indicativos no estén incluidos en la tabla 1.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

Si el ensayo NeoBase 2 se realiza sin la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 y sin el paso de incubación, no es posible medir la SA ni el Asa.

Hay que tener en cuenta que el análisis retrospectivo de muestras de recién nacidos almacenadas a largo plazo puede dar lugar a resultados falso negativos debido a la posible labilidad de algunos analitos.

Se conocen las siguientes causas de resultados anómalos en el ensayo analítico:

- muestra que no esté impregnada de sangre uniformemente
- discos de muestras perforados demasiado cerca del borde de la mancha de sangre
- muestras que se han tomado mal; por ejemplo, si se masajea o aprieta excesivamente el sitio de punción, podría producirse la hemólisis de la muestra o la mezcla de líquidos lisulares con la muestra. El recubrimiento de la muestra con sucesivas gotas de sangre puede afectar a los resultados medidos.
- muestras secadas incorrectamente, por ejemplo, calentar o apilar dispositivos de recogida de muestras durante el proceso de secado
- la humedad y el vapor o la exposición a la luz solar directa son perjudiciales para la muestra de sangre seca. Las muestras y los controles pueden perforarse previamente en la microplaca 2 horas antes de añadir la solución de trabajo de extracción (EWS).
- manchas de sangre que no se eluyen debido al deterioro de la muestra
- contaminación del papel de filtro de la mancha de sangre, p. ej., con materia fecal, orina y preparados infantiles en formato líquido [32]
- los desinfectantes, tales como los hisopos de algodón con un analgésico, como benzocaína o lidocaína, que se utilizan para limpiar el talón del recién nacido durante la toma de muestras, pueden interferir con los análisis de cribado (consulte la sección "CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO – Interferencia"). Asimismo, evite utilizar otros desinfectantes, como el hexaclorofeno, la povidona, el yodo o cualquier otro producto equivalente disponible en el mercado [28]
- las variables tales como el hematocrito, el tipo de prematuro, el nacimiento prematuro, la medicación y la alimentación parenteral general pueden afectar a la interpretación de los valores obtenidos [31,33]. Se conocen variaciones relacionadas con la edad en las concentraciones de aminoácidos, acilcarnitina y carnitina libre [34–36].

Consultar también las secciones "NOTAS DE PROCEDIMIENTO" y "CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO – Interferencia".

- Se constató que un valor de hemoglobina total superior a 217 g/L interfería con el ensayo disminuyendo la concentración medida de C26:0-LPC, lo que puede producir un resultado falso negativo en el cribado para ALD-X. Consulte la sección "Interferencia" para obtener una información completa al respecto.

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO⁴

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS tiene capacidad para medir 57 analitos. No obstante, las características analíticas del ensayo de 27 analitos se determinaron y notificaron conforme al rendimiento de un estándar indirecto común de estos analitos muy relacionado. Estos analitos, que reciben el nombre de estándares indirectos comunes en la tabla 5, son los analitos reales en los que se han determinado las características analíticas y que aparentemente son representativos del rendimiento de todos los análogos del analito dentro del grupo correspondiente. Como el estándar interno de la arginina ($^2\text{H}_4$, ^{13}C -Arg)

⁴ Estudios realizados en Wallac Oy, Turku, Finlandia y en PerkinElmer, Inc., Waltham, MA, EE. UU.

también se utiliza como estándar interno indirecto común para la medición de Asa, las características analíticas del Asa se determinaron utilizando este estándar interno indirecto común para la cuantificación.

Tabla 5. Análogos de los analitos NeoBase 2 y sus estándares indirectos comunes.

Análogos de los analitos NeoBase 2	Estándares indirectos comunes NeoBase 2
Glu	Gln
C3DCIC4OH	C4
C5:1, C4DCIC5OH	C5
C6DC	C5DC
C8:1	C8
C10:1, C10:2	C10
C12:1	C12
C14:1, C14:2, C14OH	C14
C16:1, C16OH, C16:1OHIC17	C16
C18:1, C18:2, C18OH, C18:1OH, C18:2OH	C18
C20, C22, C24	C26
D-ADO	ADO
C20:0-LPC, C22:0-LPC, C24:0-LPC	C26:0-LPC

Las características analíticas del kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se han demostrado utilizando tres sistemas de cribado MSMS, a saber, el QSight 210 MD Screening System, n° de ref. BC004945 (aquí, QSight), el TQD MSMS Screening System, n° de ref. 1445-006 (aquí, TQD) y el Xevo TQD MSMS Screening System, n° de ref. 1445-0090 (aquí, Xevo).

Se evaluaron dos protocolos de ensayo NeoBase 2 (con y sin derivatización de succinilacetona o SA) basándose en las recomendaciones de las directrices EP15-A3 del CLSI [37]. La diferencia relativa de todos los analitos, con excepción del Asa, fue inferior al 13%. El Asa difiere de forma considerable (33%) entre los dos protocolos de ensayo. Así pues, la medición tanto de Asa como de SA requiere el uso de la solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 (3046-0010).

Los siguientes estudios se realizaron con derivatización de succinilacetona.

Precisión

La precisión se determinó de acuerdo con el documento CLSI EP05-A3 [38]. La repetibilidad y la variación dentro del laboratorio para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se basaron en 80 determinaciones: 40 placas medidas a lo largo de 20 días laborables, donde cada placa tenía 2 replicados por muestra. Las muestras se midieron en los tres sistemas de cribado MSMS, a saber, QSight, TQD y Xevo.

La variación entre lotes se basó en 75 determinaciones: 15 placas medidas a lo largo de cinco días laborables utilizando tres lotes del kit, donde cada placa tenía 5 replicados por muestra. Se utilizó un sistema TQD.

La variación entre instrumentos se basó en 50 determinaciones en total utilizando cada uno tres sistemas de cribado MSMS: 10 placas medidas con dos sistemas QSight, 10 placas con dos sistemas TQD y 10 placas con dos sistemas Xevo durante 5 días laborables, donde cada placa tenía 5 replicados por muestra. Los resultados se presentan en las tablas 6, 7 y 8.

Tabla 6. Se determinaron la repetibilidad, así como la variación dentro del laboratorio, la variación entre lotes, la variación entre instrumentos y la variación total para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando un sistema QSight.

Ala

Muestra	Media total $\mu\text{mol/L}$	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	161	11	6.5	17	9.8	4.1	2.8	19	12	26	16
2	361	21	5.5	27	7.1	6.2	1.8	17	4.6	32	9.0
3	414	24	5.4	30	6.8	4.2	1.0	3.4	0.84	30	7.3
4	518	28	5.3	34	6.3	15	3.1	0.04	0.01	37	7.2
5	2760	132	4.6	158	5.5	82	3.0	59	2.2	188	6.8

Arg

Muestra	Media total $\mu\text{mol/L}$	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	7.5	0.45	6.0	0.62	8.3	0.47	6.8	<0.01	<0.01	0.78	10
2	23	1.3	5.7	1.7	7.3	0.11	0.49	<0.01	<0.01	1.7	7.6
3	69	3.4	4.9	3.7	5.4	1.7	2.6	<0.01	<0.01	4.1	5.9
4	157	5.2	3.3	8.0	5.0	5.2	3.5	1.1	0.67	9.6	6.1
5	1292	45	3.4	60	4.5	39	3.3	19	1.4	74	5.7

Asa¹

Muestra	Media total $\mu\text{mol/L}$	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.31	0.06	29	0.09	43	<0.01	0.74	0.03	14	0.10	32
2	2.2	0.14	6.7	0.24	11	0.07	3.1	0.10	4.3	0.27	12
3	8.1	0.39	5.0	0.76	9.9	0.44	5.3	0.66	7.8	1.1	14
4	21	0.74	3.6	1.7	8.1	0.95	4.5	1.7	7.8	2.6	12
5	57	2.3	3.8	5.6	9.2	2.1	4.6	5.7	8.7	8.2	14

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhidridos.

Cit

Muestra	Media total $\mu\text{mol/L}$	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	10	1.1	12	1.2	12	0.33	3.0	<0.01	0.01	1.2	12
2	68	3.3	5.0	4.3	6.5	2.1	3.1	1.2	1.7	5.0	7.3
3	202	10	5.1	11	5.3	5.4	2.7	<0.01	<0.01	12	5.9
4	470	27	5.8	29	6.3	11	2.3	10	2.1	33	6.9
5	957	50	5.1	55	5.7	27	3.0	16	1.6	64	6.7

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02
Página 14 de 60

GlnLys

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	43	2.8	5.9	3.7	7.8	1.0	2.5	2.9	7.2	4.8	11
2	487	24	4.6	30	5.7	15	3.3	0.02	<0.01	34	6.9
3	675	35	4.9	43	6.0	3.3	0.52	<0.01	<0.01	43	6.4
4	1064	52	4.6	65	5.7	37	3.7	13	1.2	75	7.1
5	2274	94	3.9	136	5.7	20	0.90	0.13	0.01	138	6.1

Gly

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	247	16	6.6	24	9.8	7.9	3.0	3.9	1.6	25	10
2	324	19	6.3	23	7.6	6.6	1.9	4.7	1.5	25	7.6
3	524	32	6.3	41	8.1	6.1	1.1	0.01	<0.01	42	8.0
4	930	52	5.7	82	8.9	26	2.8	19	2.1	88	9.5
5	2751	128	4.7	197	7.2	77	2.7	30	1.1	214	7.8

LeuIleIPro-OH

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	58	2.5	4.3	3.2	5.5	0.54	0.87	<0.01	<0.01	3.2	5.6
2	202	9.0	4.5	11	5.7	4.7	2.3	<0.01	<0.01	12	6.2
3	350	16	4.4	16	4.4	2.7	0.80	<0.01	<0.01	16	4.6
4	656	31	4.7	33	4.9	17	2.6	0.03	0.01	37	5.6
5	1121	45	3.9	54	4.7	27	2.5	<0.01	<0.01	60	5.4

Met

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	2.2	0.28	18	0.28	18	0.26	8.3	0.21	11	0.43	20
2	51	2.6	5.1	3.1	6.2	1.9	3.7	0.58	1.1	3.7	7.3
3	155	8.2	5.4	9.1	5.9	2.3	1.5	<0.01	<0.01	9.4	6.1
4	369	19	5.0	23	6.3	9.8	2.7	4.2	1.1	26	6.9
5	696	26	3.7	37	5.2	14	2.0	0.01	<0.01	40	5.7

Orn

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	29	1.9	6.7	2.9	10	0.50	1.7	0.89	2.9	3.1	11
2	109	4.1	3.8	7.0	6.4	1.5	1.4	2.0	1.8	7.4	6.8
3	204	10	4.9	12	5.7	2.3	1.2	<0.01	<0.01	12	5.8
4	382	14	3.8	17	4.5	9.9	2.7	11	2.7	23	5.9
5	1253	53	4.2	62	4.9	18	1.5	37	2.9	75	5.9

Phe

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	22	1.1	5.1	1.2	5.8	0.43	1.7	<0.01	<0.01	1.3	5.8
2	127	4.3	3.4	5.6	4.5	3.5	2.7	1.2	0.94	6.7	5.3
3	340	15	4.5	16	4.8	4.7	1.4	<0.01	<0.01	17	5.0
4	778	35	4.5	43	5.5	29	3.8	7.3	0.91	52	6.7
5	1436	39	2.6	65	4.4	17	1.2	23	1.6	71	4.9

Pro

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	40	1.8	4.6	2.2	5.6	0.57	1.4	<0.01	<0.01	2.3	5.7
2	178	7.0	3.9	8.1	4.5	4.6	2.6	2.0	1.1	9.5	5.3
3	316	14	4.4	15	4.7	2.6	0.86	<0.01	<0.01	16	4.9
4	596	28	4.5	30	4.8	16	2.8	6.9	1.1	34	5.7
5	1437	55	3.7	69	4.7	36	2.6	38	2.7	87	6.0

Tyr

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	20	1.2	6.3	1.5	7.5	0.52	2.6	<0.01	<0.01	1.5	7.7
2	109	4.1	3.9	4.7	4.5	3.6	3.3	1.4	1.3	6.1	5.6
3	264	9.2	3.6	9.2	3.6	4.1	1.6	<0.01	<0.01	10	3.8
4	586	21	3.6	26	4.6	15	2.6	2.4	0.39	30	5.1
5	1520	55	3.7	66	4.5	40	2.6	12	0.81	78	5.2

Val

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	55	2.4	4.5	2.8	5.2	0.81	1.3	<0.01	<0.01	2.9	5.2
2	205	8.7	4.2	11	5.4	5.6	2.8	3.6	1.8	13	6.4
3	314	15	4.8	15	4.8	4.2	1.4	<0.01	<0.01	16	5.1
4	540	27	4.9	29	5.2	15	3.0	10	1.9	34	6.4
5	1161	49	4.1	59	4.9	35	3.2	32	2.7	76	6.5

CO

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	8.4	0.46	5.6	0.54	6.5	0.04	0.47	<0.01	0.01	0.55	6.5
2	42	1.8	4.4	2.1	5.0	1.5	3.7	1.1	2.6	2.8	6.7
3	89	4.9	5.4	5.4	5.9	1.1	1.2	0.01	0.02	5.5	6.1
4	186	8.3	4.3	11	5.5	6.7	3.7	3.0	1.6	13	6.9
5	1246	55	4.3	75	5.8	31	2.6	28	2.3	86	6.9

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-APN-INPM-ANMAT
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

C2

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	3.6	0.17	4.8	0.21	5.7	0.09	2.5	<0.01	<0.01	0.22	6.3
2	12	0.58	4.7	0.72	5.9	0.47	3.9	0.06	0.47	0.87	7.1
3	18	0.87	4.7	0.91	4.9	0.09	0.49	<0.01	<0.01	0.91	5.0
4	30	1.3	4.3	1.5	4.9	0.66	2.2	<0.01	<0.01	1.7	5.5
5	331	13	3.8	15	4.5	11	3.3	5.8	1.8	20	5.9

C3

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.44	0.03	6.7	0.04	8.1	0.01	2.9	<0.01	0.01	0.04	9.1
2	4.5	0.18	3.8	0.27	5.5	0.14	3.2	0.03	0.76	0.30	6.6
3	13	0.73	5.1	0.95	6.6	0.16	1.2	<0.01	<0.01	0.96	7.2
4	32	1.6	4.8	2.3	6.8	1.2	4.0	0.36	1.2	2.6	8.3
5	66	2.9	3.9	4.4	6.0	0.74	1.3	0.80	1.2	4.6	6.9

C4

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.06	0.01	11	0.01	12	<0.01	3.5	<0.01	0.01	0.01	11
2	0.57	0.03	4.9	0.03	5.5	0.02	2.9	<0.01	0.78	0.04	6.2
3	1.8	0.09	4.8	0.09	4.8	0.01	0.31	<0.01	<0.01	0.09	4.8
4	4.2	0.18	4.1	0.20	4.6	0.08	2.0	0.04	0.93	0.22	5.2
5	21	0.82	3.8	1.0	4.7	0.54	2.7	0.15	0.73	1.2	5.6

C5

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.04	0.01	19	0.01	19	<0.01	2.6	<0.01	0.01	0.01	17
2	1.0	0.04	4.2	0.06	6.3	0.03	2.8	<0.01	<0.01	0.07	6.7
3	3.6	0.17	4.9	0.18	5.2	0.04	1.1	<0.01	<0.01	0.19	5.2
4	8.9	0.37	4.2	0.43	4.9	0.31	3.6	<0.01	<0.01	0.53	6.0
5	21	0.86	3.6	1.2	5.0	0.36	2.5	0.16	0.64	1.3	6.0

C5DCIC60H

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.03	0.01	17	0.01	23	<0.01	9.2	<0.01	5.5	0.01	25
2	0.44	0.03	7.5	0.03	7.9	0.01	3.1	0.01	1.5	0.04	8.6
3	1.5	0.09	5.9	0.10	6.2	0.02	1.1	<0.01	<0.01	0.10	6.3
4	3.8	0.22	5.7	0.24	6.2	0.07	1.9	0.07	1.7	0.26	6.7
5	36	1.6	4.5	2.1	5.7	1.1	3.1	0.66	1.8	2.4	6.8

C6

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.02	0.01	43	0.01	47	<0.01	15	<0.01	0.01	0.01	51
2	0.38	0.02	4.4	0.02	6.0	0.01	2.4	<0.01	<0.01	0.02	6.4
3	1.4	0.07	5.0	0.07	5.0	0.03	1.8	0.01	0.59	0.07	5.3
4	3.4	0.16	4.7	0.17	4.9	0.10	3.1	<0.01	<0.01	0.20	5.8
5	23	0.96	4.1	1.2	5.0	0.73	3.3	0.22	0.92	1.4	6.1

C8

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.03	0.01	25	0.01	26	<0.01	0.99	<0.01	8.0	0.01	23
2	2.0	0.10	4.8	0.12	6.0	0.08	3.8	<0.01	<0.01	0.14	7.1
3	7.5	0.35	4.7	0.37	4.9	0.12	1.6	<0.01	<0.01	0.39	5.2
4	18	0.86	4.6	0.99	5.3	0.64	3.6	0.10	0.55	1.2	6.4
5	35	1.3	3.5	1.6	4.4	0.44	1.3	0.56	1.6	1.7	5.0

C10

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.03	0.01	36	0.01	39	<0.01	13	<0.01	0.01	0.01	44
2	0.46	0.02	5.5	0.03	6.8	0.01	2.4	<0.01	<0.01	0.03	7.2
3	1.6	0.09	5.8	0.11	7.1	0.02	1.2	<0.01	<0.01	0.11	7.1
4	3.9	0.24	6.2	0.29	7.7	0.11	2.9	0.04	1.1	0.32	8.2
5	21	0.94	4.5	1.4	6.5	0.72	3.6	0.26	1.2	1.6	7.5

C12

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.02	0.01	31	0.01	31	<0.01	5.2	<0.01	0.03	0.01	33
2	0.49	0.02	5.1	0.03	6.4	0.02	3.4	<0.01	<0.01	0.04	7.2
3	1.8	0.10	5.8	0.10	5.8	0.01	0.76	<0.01	<0.01	0.10	5.8
4	4.3	0.25	5.8	0.26	6.0	0.16	3.7	<0.01	<0.01	0.30	7.0
5	20	0.92	4.6	0.99	5.0	0.49	2.4	<0.01	<0.01	1.1	5.6

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

C14

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.05	<0.01	9.0	0.01	10	<0.01	3.5	<0.01	0.02	0.01	11
2	0.56	0.03	5.1	0.03	6.0	0.01	1.6	0.01	1.9	0.04	6.4
3	1.8	0.09	5.0	0.09	5.0	0.03	1.6	<0.01	<0.01	0.09	5.3
4	4.3	0.24	5.7	0.25	5.8	0.12	2.8	0.09	1.9	0.29	6.8
5	19	0.87	4.4	0.99	5.0	0.43	2.3	0.51	2.6	1.2	6.2

C16

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.99	0.05	5.1	0.06	5.8	0.02	2.3	<0.01	<0.01	0.06	6.1
2	3.6	0.16	4.4	0.20	5.7	0.13	3.6	<0.01	<0.01	0.24	6.6
3	11	0.52	5.0	0.66	6.4	0.07	0.62	<0.01	<0.01	0.67	6.3
4	24	1.2	5.2	1.5	6.3	0.35	1.5	<0.01	<0.01	1.5	6.4
5	58	2.2	3.9	3.2	5.6	1.3	2.2	1.1	1.8	3.6	6.2

C18

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.49	0.03	5.5	0.03	5.9	0.01	2.0	<0.01	0.01	0.03	6.2
2	1.2	0.06	4.5	0.08	6.1	0.03	2.7	0.01	1.1	0.09	6.9
3	2.9	0.15	4.9	0.15	5.1	0.03	1.0	<0.01	<0.01	0.16	5.4
4	6.2	0.28	4.4	0.34	5.3	0.03	0.58	<0.01	<0.01	0.34	5.5
5	37	1.3	3.3	1.5	4.0	0.79	2.2	0.68	1.8	1.9	5.0

C26

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.02	<0.01	5.5	<0.01	9.3	<0.01	1.9	<0.01	0.01	<0.01	9.4
2	0.20	0.01	5.0	0.01	5.7	<0.01	3.6	<0.01	1.4	0.01	6.9
3	0.68	0.03	4.0	0.04	4.9	0.01	2.4	0.02	2.2	0.04	6.1
4	1.8	0.06	3.2	0.09	4.8	0.05	3.5	0.06	2.9	0.12	6.7
5	3.5	0.11	2.8	0.21	5.5	0.08	2.6	0.10	2.6	0.24	6.9

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

SA

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.39	0.04	17	0.05	19	0.01	2.1	<0.01	0.02	0.05	13
2	3.5	0.20	6.3	0.25	7.9	0.09	2.4	<0.01	0.01	0.27	7.7
3	13	0.62	5.4	1.0	8.6	0.22	1.6	<0.01	<0.01	1.0	8.1
4	35	1.3	4.0	2.6	7.8	0.77	2.2	0.01	0.04	2.7	7.8
5	85	5.4	5.6	8.4	8.7	1.7	3.1	<0.01	<0.01	8.6	10

ADO

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.13	0.02	19	0.02	20	<0.01	2.1	<0.01	0.02	0.02	17
2	1.4	0.07	5.1	0.10	6.8	0.02	1.3	<0.01	<0.01	0.10	7.1
3	5.7	0.20	3.5	0.22	3.8	0.07	1.2	<0.01	<0.01	0.23	4.0
4	15	0.50	3.2	0.58	3.7	0.23	1.6	0.04	0.28	0.62	4.1
5	30	0.81	2.6	1.2	3.8	0.43	1.5	0.35	1.2	1.3	4.3

C26:0-LPC

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.26	0.04	16	0.06	23	0.01	4.5	<0.01	0.01	0.06	23
2	0.78	0.08	10	0.10	12	0.01	1.1	<0.01	<0.01	0.10	12
3	1.5	0.11	7.1	0.11	7.7	0.01	0.47	<0.01	<0.01	0.11	7.7
4	3.0	0.18	5.8	0.19	6.4	0.01	0.55	0.10	3.0	0.22	7.3
5	5.5	0.29	5.0	0.37	6.5	0.10	2.1	0.11	1.9	0.40	7.3

Tabla 7. Se determinaron la repetibilidad, así como la variación dentro del laboratorio, la variación entre lotes, la variación entre instrumentos y la variación total para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando un sistema TQD.

Ala

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	141	5.7	4.3	8.9	6.7	4.1	2.8	7.6	5.4	12	8.8
2	347	17	5.0	20	5.9	6.2	1.8	11	3.1	24	6.9
3	407	16	3.9	18	4.4	4.2	1.0	18	4.4	26	6.4
4	519	24	4.5	27	5.1	15	3.1	23	4.2	38	7.3
5	2832	114	4.0	171	6.0	82	3.0	0.05	<0.01	190	6.7

IF-2023-40884964-APN-INRM-ANMAT

Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

13908221-6 (es)

35

Arg

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	7.5	0.49	6.1	0.85	11	0.47	6.8	<0.01	<0.01	0.97	13
2	23	1.4	6.0	1.6	6.9	0.11	0.49	0.61	2.6	1.7	7.6
3	67	2.8	4.2	3.5	5.2	1.7	2.6	0.57	0.85	3.9	5.8
4	157	6.6	4.1	8.8	5.4	5.2	3.5	2.8	1.8	11	6.8
5	1241	52	4.1	72	5.7	39	3.3	<0.01	<0.01	82	6.6

Asa¹

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.30	0.05	22	0.06	26	0.01	1.8	0.07	29	0.10	32
2	2.3	0.14	6.0	0.34	15	0.07	3.1	0.02	1.1	0.35	15
3	8.4	0.53	6.2	1.0	12	0.44	5.3	<0.01	<0.01	1.1	13
4	23	0.93	3.8	3.1	13	0.95	4.5	<0.01	0.01	3.2	14
5	50	1.8	3.4	7.0	13	2.1	4.6	0.19	0.38	7.3	15

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhidridos.

Cit

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	10	0.79	8.3	1.1	11	0.33	3.0	0.70	6.6	1.3	13
2	69	3.9	5.8	4.9	7.2	2.1	3.1	1.7	2.4	5.6	8.2
3	205	10	4.9	11	5.2	5.4	2.7	4.7	2.3	13	6.3
4	480	27	5.5	33	6.8	11	2.3	12	2.5	37	7.6
5	926	39	4.2	55	5.9	27	3.0	0.03	<0.01	61	6.6

Gln/Lys

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	40	2.2	5.5	3.1	7.8	1.0	2.5	2.2	5.4	3.9	9.8
2	470	23	4.9	29	6.2	15	3.3	9.6	2.0	34	7.3
3	654	26	3.9	30	4.6	3.3	0.52	13	2.0	33	5.0
4	1043	47	4.4	56	5.3	37	3.7	27	2.6	72	6.9
5	2264	84	3.7	106	4.7	20	0.90	41	1.8	116	5.1

36

13908221-6 (es)

Gly

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	245	12	5.0	18	7.9	7.4	2.8	12	4.8	22	9.0
2	322	20	6.6	21	7.0	6.6	1.9	18	5.7	28	8.8
3	521	23	4.6	26	5.3	6.1	1.1	27	5.2	38	7.3
4	928	44	5.0	58	6.5	26	2.8	50	5.3	81	8.7
5	2752	128	4.8	171	6.4	77	2.7	95	3.4	210	7.6

LeullelPro-OH

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	58	2.0	3.7	3.3	6.1	0.54	0.87	3.6	6.1	4.9	8.4
2	202	9.3	4.7	12	5.9	4.7	2.3	5.6	2.7	14	6.9
3	353	12	3.4	16	4.4	2.7	0.80	7.6	2.1	18	5.0
4	668	28	4.1	37	5.4	17	2.6	13	1.8	42	6.3
5	1137	48	4.1	77	6.7	13	1.2	22	1.8	81	7.1

Met

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	1.8	0.29	36	0.35	43	0.28	8.3	0.50	34	0.67	37
2	50	3.0	6.3	3.9	8.2	1.9	3.7	1.9	3.7	4.8	9.5
3	154	5.4	3.5	8.7	5.7	2.3	1.5	4.4	2.8	10	6.5
4	373	18	4.7	25	6.6	9.8	2.7	9.1	2.4	28	7.6
5	703	32	4.5	52	7.4	14	2.0	24	3.2	59	8.3

Orn

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	30	3.4	11	3.7	12	0.50	1.7	<0.01	<0.01	3.7	12
2	110	5.2	4.6	6.1	5.4	1.5	1.4	<0.01	<0.01	6.3	5.7
3	202	7.8	3.7	9.9	4.7	2.3	1.2	<0.01	<0.01	10	5.0
4	390	14	3.5	20	5.0	9.9	2.7	<0.01	<0.01	23	5.8
5	1305	43	3.2	86	6.3	18	1.5	0.12	0.01	88	6.7

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica

IF-2023-40884962 MAPN-INPM#ANMAT
M.N. LST 02

Phe

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	22	1.1	5.3	1.5	7.2	0.43	1.7	1.1	4.8	1.9	8.3
2	128	6.0	4.8	7.4	5.9	3.5	2.7	2.1	1.6	8.5	6.6
3	343	11	3.3	15	4.3	4.7	1.4	0.04	0.01	16	4.5
4	790	37	4.6	43	5.4	29	3.8	2.8	0.35	52	6.6
5	1468	66	4.5	98	6.6	17	1.2	0.34	0.02	99	6.8

Pro

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	40	1.8	4.6	2.7	6.9	0.57	1.4	1.6	3.9	3.1	7.8
2	180	7.8	4.3	11	5.8	4.6	2.6	1.9	1.0	12	6.5
3	318	11	3.4	15	4.7	2.6	0.86	0.04	0.01	16	4.9
4	606	27	4.2	31	5.0	16	2.8	<0.01	<0.01	35	5.8
5	1467	50	3.3	87	5.8	36	2.6	0.04	<0.01	95	6.4

Tyr

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	20	1.2	6.3	1.8	8.9	0.52	2.6	0.65	3.1	1.9	9.6
2	110	4.8	4.4	6.2	5.7	3.6	3.3	1.1	0.99	7.3	6.6
3	268	10	3.8	12	4.5	4.1	1.6	2.4	0.89	13	4.9
4	596	28	4.7	33	5.5	15	2.6	0.01	<0.01	36	6.1
5	1585	67	4.1	90	5.6	40	2.6	0.02	<0.01	99	6.2

Val

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	57	2.2	4.2	3.3	6.3	0.81	1.3	3.0	5.3	4.5	8.0
2	209	9.8	4.6	13	6.0	5.6	2.8	2.4	1.1	14	6.7
3	321	9.7	2.9	14	4.4	4.2	1.4	2.2	0.67	15	4.7
4	554	24	4.2	31	5.4	15	3.0	<0.01	<0.01	35	6.3
5	1160	41	3.4	69	5.7	35	3.2	0.01	<0.01	78	6.7

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

C0

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	8.6	0.47	5.6	0.57	6.8	0.04	0.47	0.47	5.3	0.74	8.5
2	42	2.0	4.9	2.4	5.9	1.5	3.7	1.5	3.5	3.2	7.8
3	90	3.1	3.4	4.2	4.7	1.1	1.2	2.2	2.4	4.9	5.4
4	189	8.7	4.5	13	6.6	6.7	3.7	5.3	2.8	15	8.1
5	1236	59	4.7	79	6.3	31	2.6	0.02	<0.01	84	6.8

C2

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	3.6	0.15	4.4	0.25	7.2	0.09	2.5	0.09	2.6	0.28	7.9
2	12	0.63	5.2	0.76	6.3	0.47	3.9	0.29	2.3	0.94	7.7
3	19	0.62	3.4	0.81	4.4	0.09	0.49	0.51	2.7	0.97	5.2
4	31	1.4	4.5	1.8	5.9	0.66	2.2	1.1	3.6	2.2	7.3
5	328	13	4.1	20	6.1	11	3.3	<0.01	<0.01	23	6.9

C3

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.43	0.03	7.5	0.04	9.5	0.01	2.9	0.03	5.8	0.05	11
2	4.4	0.22	5.2	0.27	6.3	0.14	3.2	0.22	4.7	0.37	8.5
3	13	0.51	3.9	0.64	5.0	0.16	1.2	0.55	4.1	0.86	6.6
4	31	1.6	5.3	2.1	6.8	1.2	4.0	1.4	4.3	2.8	9.0
5	58	2.5	4.4	4.5	7.8	0.93	1.7	2.6	4.3	5.2	9.1

C4

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.06	0.01	11	0.01	12	<0.01	3.5	0.01	13	0.01	17
2	0.57	0.03	5.8	0.04	6.8	0.02	2.9	0.02	3.4	0.05	8.0
3	1.8	0.05	3.1	0.09	5.2	0.01	0.31	0.04	2.2	0.10	5.7
4	4.3	0.19	4.5	0.27	6.2	0.08	2.0	0.14	3.2	0.31	7.4
5	20	0.89	4.4	1.2	5.9	0.54	2.7	<0.01	<0.01	1.3	6.5

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biología - Biología Molecular
IF-2023-40884964-ANMAT

C5

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.04	0.01	23	0.01	24	<0.01	2.6	<0.01	8.6	<0.01	23
2	1.0	0.05	5.3	0.06	6.3	0.03	2.8	0.02	2.3	0.07	7.2
3	3.7	0.13	3.6	0.18	5.0	0.04	1.1	0.09	2.5	0.21	5.7
4	9.2	0.42	4.6	0.57	6.2	0.31	3.6	0.23	2.4	0.69	7.5
5	20	0.74	3.8	1.1	5.8	0.22	1.2	<0.01	<0.01	1.2	6.0

C5DCIC6OH

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.04	0.01	22	0.01	23	<0.01	9.2	<0.01	15	<0.01	27
2	0.44	0.03	6.5	0.03	7.4	0.01	3.1	0.01	3.2	0.04	8.5
3	1.5	0.08	5.4	0.10	6.6	0.02	1.1	0.08	5.0	0.13	8.3
4	3.8	0.23	6.1	0.26	6.9	0.07	1.9	0.11	2.9	0.30	7.8
5	35	2.0	5.8	2.4	6.9	1.1	3.1	<0.01	<0.01	2.7	7.6

C6

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.02	<0.01	35	<0.01	35	<0.01	15	<0.01	22	<0.01	41
2	0.38	0.02	6.1	0.03	7.1	<0.01	2.4	0.02	5.7	<0.04	9.3
3	1.4	0.04	3.2	0.07	5.2	0.03	1.8	0.05	3.6	0.09	6.5
4	3.5	0.16	4.5	0.20	5.7	0.10	3.1	0.13	3.7	0.26	7.5
5	22	0.97	4.3	1.3	5.6	0.73	3.3	<0.01	0.01	1.5	6.5

C8

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.03	0.01	26	0.01	30	<0.01	16	<0.01	8.3	<0.01	36
2	2.1	0.11	5.2	0.13	6.6	0.08	3.8	0.06	3.0	0.17	8.1
3	7.6	0.30	3.9	0.35	4.6	0.12	1.6	0.12	1.6	0.39	5.1
4	19	1.0	5.2	1.2	6.1	0.64	3.6	0.31	1.5	1.4	7.3
5	36	1.8	5.0	2.6	7.1	0.44	1.3	0.71	1.9	2.7	7.5

C10

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.03	<0.01	18	0.01	23	<0.01	13	<0.01	10	<0.01	28
2	0.45	0.02	5.7	0.03	6.6	<0.01	2.4	0.03	6.0	0.04	9.1
3	1.5	0.06	4.2	0.07	4.9	0.02	1.2	0.10	6.2	0.12	8.0
4	3.9	0.21	5.5	0.25	6.6	0.11	2.9	0.23	5.6	0.35	9.2
5	20	0.78	4.0	1.1	5.6	0.72	3.6	0.79	3.9	1.5	7.6

C12

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.02	<0.01	24	0.01	61	<0.01	5.2	<0.01	17	0.01	70
2	0.49	0.03	6.6	0.04	7.4	0.02	3.4	<0.01	0.73	0.04	8.0
3	1.8	0.07	4.0	0.08	4.8	0.01	0.76	0.05	2.7	0.10	5.5
4	4.4	0.24	5.4	0.27	6.2	0.16	3.7	0.09	1.9	0.33	7.4
5	20	0.67	3.3	1.1	5.3	0.49	2.4	<0.01	0.01	1.2	5.8

C14

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.05	0.01	8.3	0.02	38	<0.01	3.5	<0.01	1.6	0.02	43
2	0.57	0.03	5.7	0.04	7.3	0.01	1.6	<0.01	0.03	0.04	7.5
3	1.8	0.07	3.8	0.08	4.4	0.03	1.6	<0.01	0.01	0.09	4.7
4	4.3	0.22	5.1	0.25	5.7	0.12	2.8	<0.01	0.01	0.28	6.4
5	19	0.66	3.5	1.0	5.4	0.43	2.3	<0.01	<0.01	1.1	5.9

C16

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	1.0	0.05	4.9	0.08	7.8	0.02	2.3	0.04	3.8	0.09	8.9
2	3.7	0.17	4.6	0.18	5.1	0.13	3.6	0.13	3.3	0.26	7.0
3	11	0.42	3.9	0.51	4.7	0.07	0.62	0.23	2.1	0.56	5.2
4	25	1.1	4.6	1.5	6.1	0.35	1.5	0.61	2.4	1.6	6.7
5	60	2.0	3.4	3.2	5.3	1.3	2.2	1.1	1.8	3.6	6.0

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02
Página 20 de 60

C18

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.51	0.02	4.3	0.05	10	0.01	2.0	<0.01	0.01	0.05	11
2	1.3	0.06	4.8	0.09	6.8	0.03	2.7	<0.01	<0.01	0.10	7.4
3	3.0	0.10	3.3	0.14	4.7	0.03	1.0	<0.01	<0.01	0.15	4.9
4	6.3	0.25	3.8	0.29	4.4	0.03	0.58	<0.01	<0.01	0.29	4.6
5	38	1.4	3.5	2.0	5.2	0.79	2.2	<0.01	<0.01	2.2	5.7

C26

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.02	<0.01	7.9	<0.01	7.9	<0.01	1.9	<0.01	0.03	<0.01	8.1
2	0.18	0.01	5.1	0.01	6.1	<0.01	3.6	<0.01	0.08	0.01	7.3
3	0.63	0.02	3.5	0.03	5.0	0.01	2.4	0.02	3.3	0.04	6.6
4	1.6	0.07	4.0	0.08	4.9	0.05	3.5	0.06	3.6	0.11	7.1
5	3.3	0.14	4.1	0.21	6.2	0.08	2.6	0.16	4.9	0.28	8.5

SA

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.39	0.04	20	0.04	23	0.02	3.2	0.16	47	0.17	43
2	3.6	0.32	9.0	0.62	18	0.09	2.4	<0.01	<0.01	0.63	17
3	13	0.79	5.8	2.3	17	0.22	1.6	<0.01	0.01	2.3	17
4	37	2.1	5.6	6.4	17	0.77	2.2	<0.01	<0.01	6.5	17
5	75	5.1	6.4	14	18	0.15	0.22	0.03	0.04	14	19

ADO

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.15	0.02	14	0.02	16	<0.01	2.1	0.02	17	0.03	22
2	1.4	0.11	8.3	0.13	9.3	0.02	1.3	0.04	2.8	0.13	9.9
3	5.5	0.23	4.1	0.28	5.0	0.07	1.2	0.08	1.4	0.29	5.3
4	15	0.70	4.7	0.83	5.5	0.23	1.6	0.15	1.0	0.87	6.0
5	29	1.0	3.4	1.8	6.2	0.43	1.5	<0.01	0.01	1.9	6.4

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

C26:0-LPC

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.22	0.03	13	0.03	13	0.01	4.5	<0.01	0.02	0.03	13
2	0.69	0.06	9.2	0.08	11	0.01	1.1	0.02	2.8	0.08	11
3	1.4	0.11	7.4	0.13	8.4	0.01	0.47	0.11	8.2	0.17	12
4	2.9	0.15	4.9	0.21	6.8	0.01	0.55	0.18	6.3	0.28	9.7
5	5.5	0.34	5.6	0.43	7.1	0.10	2.1	0.49	8.8	0.66	12

Tabla 8. Se determinaron la repetibilidad, así como la variación dentro del laboratorio, la variación entre lotes, la variación entre instrumentos y la variación total para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando un sistema Xevo.

Ala

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	135	5.5	4.4	6.3	5.0	4.1	2.8	5.9	4.6	9.6	7.1
2	339	16	4.8	16	4.8	6.2	1.8	8.0	2.3	19	5.6
3	401	14	3.4	20	4.9	4.2	1.0	12	2.9	23	5.8
4	514	19	3.7	23	4.6	15	3.1	20	3.8	35	6.8
5	2819	81	2.9	138	4.9	82	3.0	99	3.4	188	6.7

Arg

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	7.2	0.71	9.6	1.4	19	0.47	6.8	0.10	1.4	1.5	20
2	23	0.78	3.4	1.4	6.2	0.11	0.49	1.0	4.5	1.8	7.8
3	65	2.4	3.7	3.2	5.0	1.7	2.6	3.3	5.0	4.9	7.5
4	153	6.0	4.0	7.1	4.7	5.2	3.5	10.0	6.3	13	8.7
5	1226	39	3.2	51	4.2	39	3.3	81	6.4	104	8.4

Asa¹

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%	DES.V. EST.	CV%
1	0.22	0.11	88	0.15	111	0.01	1.8	0.04	28	0.15	67
2	2.1	0.17	9.0	0.20	10	0.07	3.1	0.17	8.0	0.27	13
3	8.4	0.44	5.1	0.80	9.2	0.44	5.3	0.67	8.0	1.1	13
4	23	1.1	4.6	1.7	7.2	0.95	4.5	2.2	9.0	2.9	13
5	49	1.4	2.7	3.6	7.2	2.1	4.6	4.3	8.4	6.0	12

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhidridos.

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-AR-INPM#ANMAT
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

Cit

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	9.9	0.90	10	0.90	10	0.33	3.0	0.81	8.3	1.3	13
2	67	3.0	4.8	3.3	5.2	2.1	3.1	4.7	6.9	6.1	9.2
3	201	9.3	4.7	12	6.2	5.4	2.7	16	8.0	21	10
4	474	18	4.0	20	4.4	11	2.3	42	8.4	48	10
5	905	30	3.4	41	4.7	27	3.0	80	8.6	94	10

GlnLys

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	39	2.3	5.9	2.5	6.5	1.0	2.5	2.5	6.2	3.6	9.2
2	457	19	4.3	21	4.8	15	3.3	21	4.5	34	7.3
3	645	25	3.9	36	5.7	3.3	0.52	37	5.7	52	8.1
4	1027	38	3.7	44	4.4	37	3.7	58	5.4	82	8.0
5	2214	75	3.5	107	5.0	20	0.90	85	3.7	139	6.3

Gly

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	242	11	4.7	14	6.4	7.9	3.0	18	7.6	25	10
2	319	15	5.2	16	5.4	6.6	1.9	21	6.5	27	8.4
3	520	17	3.4	26	5.2	6.1	1.1	35	6.9	44	8.5
4	924	29	3.3	43	4.9	26	2.8	71	7.5	87	9.4
5	2713	80	3.1	126	4.9	77	2.7	220	8.1	265	9.8

Leu11lePro-OH

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	58	2.4	4.3	2.8	5.1	0.54	0.87	0.67	1.2	2.9	5.1
2	201	8.5	4.3	9.0	4.6	4.7	2.3	0.01	0.01	10	5.1
3	356	12	3.2	18	4.9	2.7	0.80	7.6	2.1	19	5.5
4	674	22	3.2	31	4.6	17	2.6	20	2.7	40	6.0
5	1139	46	4.0	67	5.8	13	1.2	32	2.7	75	6.6

Met

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	1.9	0.69	54	0.71	56	0.26	8.3	<0.01	<0.01	0.75	39
2	51	2.1	4.2	2.5	5.1	1.9	3.7	1.9	3.7	3.7	7.2
3	159	4.7	2.9	9.8	6.2	2.3	1.5	6.9	4.3	12	7.7
4	381	12	3.2	17	4.6	9.8	2.7	20	5.0	28	7.4
5	706	28	3.9	38	5.3	14	2.0	35	4.8	53	7.6

Orn

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	28	1.6	6.2	1.9	7.3	0.50	1.7	<0.01	<0.01	2.0	7.2
2	107	3.9	3.6	5.2	4.9	1.5	1.4	<0.01	<0.01	5.5	5.1
3	199	5.6	2.8	9.0	4.6	2.3	1.2	0.01	0.01	9.3	4.7
4	384	11	2.8	17	4.4	9.9	2.7	4.0	1.0	20	5.2
5	1300	41	3.2	60	4.6	18	1.5	26	1.9	68	5.2

Phe

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	23	1.4	6.6	1.5	7.0	0.43	1.7	0.35	1.5	1.6	7.1
2	128	5.3	4.3	5.5	4.4	3.5	2.7	2.5	1.9	7.0	5.4
3	346	11	3.1	17	4.8	4.7	1.4	10	2.8	20	5.8
4	795	28	3.5	36	4.5	29	3.8	27	3.2	53	6.7
5	1452	59	4.0	80	5.5	17	1.2	37	2.5	89	6.2

Pro

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	40	2.0	5.1	2.0	5.3	0.57	1.4	1.2	3.0	2.4	6.1
2	177	7.8	4.5	7.8	4.5	4.6	2.6	5.2	2.8	10	5.9
3	317	10	3.3	16	4.9	2.6	0.86	14	4.2	21	6.6
4	604	18	3.0	24	4.1	16	2.8	33	5.1	44	7.3
5	1435	45	3.2	66	4.6	36	2.6	85	5.8	114	7.9

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lc. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

Tyr

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	20	1.4	6.9	1.4	6.9	0.52	2.6	0.67	3.2	1.6	8.0
2	109	4.5	4.2	4.9	4.6	3.6	3.3	0.97	0.87	6.2	5.7
3	269	9.1	3.4	13	4.6	4.1	1.6	6.5	2.4	15	5.5
4	599	19	3.2	23	3.9	15	2.6	17	2.7	33	5.4
5	1583	44	2.8	69	4.4	40	2.6	33	2.0	86	5.4

Val

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	57	2.3	4.3	2.6	4.9	0.81	1.3	1.6	2.9	3.2	5.6
2	208	8.7	4.2	9.0	4.4	5.6	2.8	5.7	2.6	12	5.8
3	323	11	3.2	16	4.8	4.2	1.4	12	3.5	20	6.2
4	559	18	3.2	25	4.4	15	3.0	27	4.6	40	7.2
5	1160	37	3.2	56	4.8	35	3.2	57	4.7	87	7.5

C0

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	8.2	0.45	5.9	0.53	7.0	0.04	0.47	1.1	13	1.2	15
2	39	1.8	4.8	2.5	6.8	1.5	3.7	4.9	12	5.7	14
3	86	3.3	4.0	6.1	7.4	1.1	1.2	11	13	12	15
4	179	6.7	3.9	11	6.2	6.7	3.7	24	13	27	15
5	1153	43	3.9	76	6.9	31	2.6	144	12	165	14

C2

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	3.5	0.17	4.9	0.19	5.6	0.09	2.5	0.24	6.7	0.32	9.1
2	12	0.56	4.9	0.59	5.1	0.47	3.9	0.70	5.7	1.0	8.6
3	18	0.79	4.4	1.1	5.9	0.09	0.49	1.2	6.7	1.6	9.0
4	30	1.1	3.7	1.5	5.2	0.66	2.2	2.0	6.4	2.6	8.7
5	319	10	3.2	15	4.8	11	3.3	20	6.3	27	8.6

C3

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.41	0.04	9.5	0.04	9.8	0.01	2.9	0.03	8.3	0.05	13
2	4.2	0.21	5.2	0.24	5.8	0.14	3.2	0.29	6.7	0.39	9.3
3	13	0.57	4.5	0.79	6.3	0.16	1.2	0.83	6.5	1.2	9.1
4	30	1.1	3.7	1.5	5.0	1.2	4.0	2.5	8.1	3.2	11
5	56	2.3	4.3	2.9	5.4	0.74	1.3	3.3	5.8	4.5	8.0

C4

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.06	0.01	16	0.01	16	<0.01	3.5	<0.01	2.4	<0.01	14
2	0.56	0.03	5.3	0.03	5.5	0.02	2.9	0.02	2.8	0.04	6.7
3	1.8	0.08	4.2	0.11	5.9	0.01	0.31	0.07	3.8	0.13	7.1
4	4.3	0.18	4.2	0.23	5.4	0.08	2.0	0.21	4.5	0.32	7.4
5	20	0.75	3.7	0.95	4.8	0.54	2.7	0.87	4.1	1.4	6.9

C5

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.04	0.01	34	0.01	34	<0.01	2.6	<0.01	0.07	0.01	29
2	1.0	0.05	4.9	0.05	5.2	0.03	2.8	0.04	3.9	0.07	7.0
3	3.6	0.12	3.4	0.19	5.4	0.04	1.1	0.20	5.5	0.28	7.8
4	9.1	0.32	3.7	0.46	5.2	0.31	3.6	0.64	6.6	0.85	9.3
5	19	0.72	3.9	0.94	5.1	0.22	1.2	1.0	5.2	1.4	7.4

C5DCIC6OH

Muestra	Media total μmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.03	0.01	27	0.01	27	<0.01	9.2	<0.01	7.9	<0.01	27
2	0.43	0.03	6.8	0.03	7.9	0.01	3.1	0.01	3.2	0.04	8.7
3	1.5	0.07	4.6	0.10	6.4	0.02	1.1	0.08	5.1	0.13	8.2
4	3.8	0.18	4.8	0.21	5.6	0.07	1.9	0.19	4.9	0.29	7.7
5	35	1.6	4.7	2.1	6.0	1.1	3.1	1.5	4.1	2.8	7.9

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
IF-2023-4088496-APN-INPM#ANMAT
M.N. LBT 02

C6

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.01	<0.01	39	<0.01	39	<0.01	15	<0.01	0.04	<0.01	38
2	0.38	0.02	5.8	0.02	6.0	<0.01	2.4	0.01	3.4	0.03	7.1
3	1.4	0.08	4.5	0.08	5.9	0.03	1.8	0.06	4.0	0.10	7.3
4	3.5	0.14	4.1	0.18	5.3	0.10	3.1	0.17	4.6	0.27	7.7
5	22	0.79	3.6	1.0	4.7	0.73	3.3	1.2	5.4	1.8	7.9

C8

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.03	0.02	56	0.02	60	<0.01	16	<0.01	0.07	0.02	59
2	2.0	0.09	5.0	0.10	5.3	0.08	3.8	0.09	4.6	0.16	7.9
3	7.5	0.31	4.1	0.40	5.4	0.12	1.6	0.45	5.9	0.61	8.2
4	19	0.71	3.9	0.97	5.3	0.64	3.6	1.2	5.9	1.6	8.8
5	35	1.6	4.6	1.9	5.5	0.44	1.3	1.8	5.0	2.6	7.6

C10

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.02	0.01	27	0.01	33	<0.01	13	<0.01	10	<0.01	33
2	0.42	0.02	5.3	0.03	6.8	0.01	2.4	0.04	10	0.05	12
3	1.5	0.07	5.3	0.11	7.7	0.02	1.2	0.14	9.7	0.18	12
4	3.7	0.17	4.8	0.21	5.9	0.11	2.9	0.41	11	0.47	13
5	19	0.68	3.8	1.1	6.2	0.72	3.6	1.9	10	2.3	12

C12

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.02	0.01	39	0.01	43	<0.01	5.2	<0.01	0.38	<0.01	38
2	0.48	0.02	5.6	0.02	5.6	0.02	3.4	0.02	4.7	0.04	7.9
3	1.8	0.08	4.5	0.10	5.7	0.01	0.76	0.08	4.6	0.13	7.3
4	4.4	0.21	4.9	0.24	5.6	0.16	3.7	0.23	4.9	0.37	8.3
5	20	0.69	3.6	0.94	4.9	0.49	2.4	1.0	5.0	1.6	7.4

C14

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.05	0.01	15	0.01	15	<0.01	3.5	<0.01	0.93	<0.01	15
2	0.55	0.03	5.5	0.03	5.5	0.01	1.6	0.03	5.5	0.04	7.9
3	1.8	0.08	4.8	0.10	5.8	0.03	1.6	0.09	5.2	0.14	7.9
4	4.3	0.16	3.9	0.21	5.0	0.12	2.8	0.28	6.3	0.37	8.7
5	18	0.53	3.0	0.85	4.8	0.43	2.3	1.1	5.9	1.5	8.0

C16

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.99	0.05	4.9	0.07	7.3	0.02	2.3	0.08	8.6	0.11	11
2	3.6	0.17	4.9	0.23	6.4	0.13	3.6	0.27	7.3	0.37	10
3	11	0.38	3.6	0.67	6.4	0.07	0.62	0.81	7.6	1.1	10
4	24	0.94	4.0	1.2	5.2	0.35	1.5	2.1	8.4	2.5	10
5	58	1.9	3.3	3.3	5.8	1.3	2.2	5.0	8.5	6.1	11

C18

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.48	0.03	5.4	0.03	5.6	0.01	2.0	0.03	5.4	0.04	8.0
2	1.2	0.06	4.8	0.06	5.0	0.03	2.7	0.06	4.4	0.09	7.2
3	2.9	0.10	3.6	0.13	4.5	0.03	1.0	0.16	5.3	0.21	7.1
4	6.1	0.24	4.0	0.27	4.6	0.03	0.58	0.38	5.9	0.47	7.7
5	36	1.0	2.9	1.5	4.3	0.79	2.2	2.2	5.9	2.8	7.7

C26

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.02	<0.01	18	0.02	93	<0.01	1.9	<0.01	7.8	0.02	104
2	0.18	0.01	4.9	0.03	14	<0.01	3.6	0.01	6.0	0.03	16
3	0.65	0.02	3.0	0.04	6.7	0.01	2.4	0.05	6.7	0.07	10
4	1.6	0.06	3.5	0.08	5.0	0.05	3.5	0.11	6.3	0.15	9.0
5	3.3	0.10	3.0	0.17	5.1	0.08	2.6	0.19	5.3	0.27	8.0

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIL
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
IF-2023-40884964-AR-BN-2023-ANMAT

SA

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.33	0.11	58	0.13	73	0.02	3.2	0.03	18	0.14	42
2	3.6	0.17	5.4	0.28	8.7	0.09	2.4	0.44	12	0.53	15
3	14	0.60	4.5	1.4	10	0.22	1.6	1.7	13	2.2	16
4	37	1.6	4.6	3.3	9.4	0.77	2.2	5.2	13	6.2	17
5	73	3.9	5.4	7.7	11	0.15	0.22	9.3	12	12	17

ADO

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.13	0.02	15	0.02	17	<0.01	2.1	0.02	20	0.03	22
2	1.3	0.08	6.0	0.09	7.0	0.02	1.3	0.04	3.2	0.10	7.9
3	5.4	0.20	3.8	0.28	5.2	0.07	1.2	0.24	4.4	0.37	6.9
4	15	0.51	3.6	0.67	4.6	0.23	1.6	0.70	4.7	1.0	6.9
5	28	0.99	3.5	1.2	4.4	0.43	1.5	1.3	4.4	1.8	6.5

C26:0-LPC

Muestra	Media total µmol/L	Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Entre instrumentos		Variación total	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.22	0.03	16	0.03	17	0.01	4.5	<0.01	1.1	0.03	15
2	0.70	0.06	9.4	0.08	11	0.01	1.1	<0.01	0.04	0.08	11
3	1.4	0.10	7.2	0.12	8.7	0.01	0.47	0.07	4.5	0.14	9.9
4	2.8	0.14	5.1	0.21	7.2	0.01	0.55	<0.01	0.01	0.21	7.3
5	5.4	0.27	4.9	0.32	5.8	0.10	2.1	<0.01	<0.01	0.34	6.2

Reproducibilidad

La reproducibilidad del ensayo NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se determinó con los sistemas de cribado MSMS QSight y TQD en 2 centros externos y uno interno. Se esperan resultados de reproducibilidad similares con el sistema de cribado MSMS Xevo TQD y con el sistema de cribado MSMS TQD debido a las mínimas diferencias de hardware y software entre los dos modelos de instrumento y a los flujos de trabajo diario similares en ambos sistemas. La reproducibilidad se basó en 75 determinaciones: en cada laboratorio se midieron 5 placas a lo largo de 5 días laborables utilizando un lote del kit, donde cada placa tenía 5 replicados por muestra. Los resultados de reproducibilidad y la precisión intra e interlaboratorio se presentan en la Tabla 9 y 10.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

Tabla 9. Reproducibilidad determinada para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando el sistema QSight en 2 centros externos y uno interno.

Ala

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	313	17	5.4	11	3.5	20	6.5
2	426	25	5.9	4.4	1.0	25	6.0
3	755	38	5.0	10	1.4	39	5.2

Arg

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	8.6	0.52	6.0	0.10	1.2	0.53	6.2
2	45	2.3	5.0	1.7	3.8	2.8	6.3
3	154	6.5	4.2	4.7	3.0	8.0	5.2

Asa¹

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.73	0.17	24	0.11	15	0.21	28
2	9.9	0.79	8.0	1.3	14	1.6	16
3	39	2.3	5.9	4.6	12	5.1	13

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhidridos.

Cit

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	27	3.1	12	0.29	1.1	3.1	12
2	141	7.4	5.3	6.0	4.2	9.5	6.8
3	463	25	5.4	8.7	1.9	27	5.8

GlnLys

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	520	29	5.6	12	2.4	31	6.0
2	741	40	5.4	40	5.4	57	7.6
3	1402	82	5.9	54	3.8	98	7.0

ETC INTERNACIONAL S.A.
Liliana G. PINZANI
Dirección Técnica
Biología Molecular
M.N. LST 02

13908221-6 (es)

51

Gly

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	316	20	6.4	6.0	1.9	21	6.7
2	515	35	6.7	10	2.0	36	7.0
3	1112	70	6.3	14	1.3	71	6.4

Leu11le1Pro-OH

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	189	9.0	4.8	2.2	1.2	9.2	4.9
2	325	16	5.1	13	4.1	21	6.5
3	725	38	5.2	12	1.7	40	5.5

Met

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	16	1.1	6.7	0.73	4.5	1.3	8.1
2	108	5.9	5.5	4.2	3.9	7.2	6.7
3	372	20	5.4	7.9	2.1	22	5.8

Orn

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	112	4.4	4.0	5.0	4.5	6.7	6.0
2	179	9.5	5.3	5.3	2.9	11	6.1
3	374	20	5.2	4.3	1.2	20	5.3

Phe

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	60	2.7	4.6	0.52	0.86	2.8	4.6
2	215	12	5.4	6.4	3.0	13	6.1
3	663	31	4.7	4.2	0.63	32	4.8

52

13908221-6 (es)

Pro

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	138	6.0	4.3	2.8	2.0	6.6	4.8
2	242	13	5.4	3.8	1.6	14	5.6
3	543	29	5.4	3.2	0.59	30	5.4

Tyr

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	60	2.4	4.1	0.04	0.06	2.4	4.1
2	197	9.4	4.8	6.2	3.2	11	5.7
3	601	29	4.8	7.3	1.2	30	4.9

Val

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	207	9.5	4.6	2.1	1.0	9.7	4.7
2	315	18	5.8	14	4.6	23	7.3
3	637	36	5.7	15	2.4	39	6.2

C0

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	25	1.3	5.0	0.35	1.4	1.3	5.1
2	73	4.1	5.7	1.7	2.3	4.5	6.1
3	210	11	5.3	1.4	0.66	11	5.3

C2

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	12	0.53	4.5	0.14	1.2	0.55	4.7
2	28	1.4	4.9	1.1	3.8	1.8	6.2
3	75	3.8	5.1	0.92	1.2	3.9	5.2

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
M.N. LBT 02

IF-2023-40884964-APN-PROTEOMAT

C3

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	1.1	0.07	6.2	0.03	2.3	0.08	6.6
2	9.7	0.52	5.3	0.30	3.1	0.60	6.2
3	34	1.8	5.2	0.35	1.0	1.8	5.3

C4

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.15	0.01	7.1	<0.01	2.1	0.01	7.4
2	1.4	0.08	5.5	0.06	4.6	0.10	7.2
3	4.9	0.27	5.5	0.09	1.9	0.29	5.9

C5

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.084	0.01	8.7	<0.01	2.4	0.01	9.0
2	2.2	0.13	6.1	0.07	3.2	0.15	6.9
3	8.2	0.42	5.2	0.11	1.3	0.44	5.3

C5DC1C6OH

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.057	0.01	14	0.01	16	0.01	21
2	0.78	0.05	6.5	0.06	7.2	0.08	9.7
3	2.9	0.17	6.1	0.13	4.4	0.22	7.5

C6

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.037	<0.01	12	<0.01	6.2	0.01	13
2	1.1	0.06	5.5	0.04	3.5	0.07	6.5
3	4.0	0.22	5.6	0.07	1.7	0.23	5.8

C8

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.078	0.01	12	<0.01	2.2	0.01	12
2	4.9	0.26	5.3	0.17	3.5	0.31	6.4
3	19	1.0	5.4	0.17	0.93	1.0	5.5

C10

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.11	0.01	7.9	<0.01	2.0	0.01	8.2
2	0.97	0.06	6.3	0.05	5.1	0.08	8.1
3	3.5	0.23	6.4	0.08	2.4	0.24	6.9

C12

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.045	0.01	11	<0.01	2.3	0.01	11
2	1.1	0.07	6.2	0.04	3.6	0.08	7.2
3	4.3	0.26	6.1	0.06	1.3	0.27	6.3

C14

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.10	0.01	6.5	<0.01	1.9	0.01	6.7
2	1.1	0.07	5.7	0.04	3.4	0.08	6.7
3	4.1	0.22	5.4	0.04	0.88	0.22	5.5

C16

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	1.0	0.05	4.8	0.03	2.9	0.06	5.6
2	7.6	0.43	5.6	0.30	3.9	0.52	6.8
3	26	1.4	5.3	0.38	1.5	1.4	5.5

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-AR-ANMAT
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

13908221-6 (es)

55

C18

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.70	0.04	5.1	0.02	2.3	0.04	5.6
2	2.1	0.10	5.0	0.08	3.7	0.13	6.3
3	6.0	0.27	4.5	0.08	1.4	0.28	4.7

C26

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.028	<0.01	14	<0.01	4.3	<0.01	15
2	0.36	0.02	4.3	0.02	6.2	0.03	7.5
3	1.4	0.06	4.5	0.05	3.7	0.08	5.9

SA

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.23	0.04	19	0.03	12	0.05	22
2	15	1.3	8.5	0.43	2.9	1.3	9.0
3	59	4.5	7.7	1.5	2.5	4.8	8.1

ADO

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.11	0.01	12	0.01	9.5	0.02	16
2	3.8	0.23	5.9	0.21	5.5	0.31	8.1
3	17	0.90	5.4	0.70	4.2	1.1	6.8

C26:0-LPC

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.27	0.07	24	0.13	48	0.15	54
2	0.69	0.08	11	0.16	23	0.18	25
3	2.0	0.16	7.9	0.21	11	0.26	14

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

56

13908221-6 (es)

Tabla 10. Reproducibilidad determinada para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando el sistema TQD en 2 centros externos y uno interno.

Ala

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	336	19	5.9	25	7.5	32	9.5
2	430	23	5.5	38	8.9	45	10
3	693	38	5.6	71	10	81	11

Arg

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	8.2	1.1	13	0.69	8.4	1.3	15
2	49	2.4	4.8	2.0	4.1	3.1	6.3
3	175	9.0	5.1	6.5	3.7	11	6.3

Asa¹

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.53	0.16	29	0.36	67	0.39	73
2	6.7	0.54	8.1	0.11	1.7	0.55	8.3
3	29	1.9	6.4	1.6	5.3	2.5	8.3

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhídridos.

Cit

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	21	2.3	10	0.38	1.8	2.4	11
2	91	6.5	7.1	0.88	0.97	6.5	7.2
3	292	19	6.5	9.7	3.3	21	7.3

GlnLys

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	517	35	6.9	10	2.1	37	7.2
2	738	45	6.2	12	1.6	47	6.4
3	1409	110	7.8	52	3.7	121	8.6

IF-2023-40884964-APN-INRM#ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
Página 28 de 60 M.N. LBT 02

Gly

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	320	23	7.5	12	3.8	26	8.4
2	592	37	6.3	25	4.2	44	7.6
3	1398	95	6.8	62	4.5	114	8.1

Leu11le1Pro-OH

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	179	9.2	5.2	5.2	2.9	10	5.9
2	273	12	4.5	8.0	2.9	14	5.3
3	549	30	5.5	22	4.0	37	6.8

Met

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	15	1.4	9.2	0.37	2.4	1.5	9.5
2	96	5.7	5.9	5.4	5.6	7.8	8.2
3	337	21	6.3	23	7.1	31	9.5

Orn

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	112	8.8	7.9	9.2	8.2	12	11
2	200	8.4	4.2	1.3	0.62	8.5	4.2
3	484	23	4.8	3.7	0.76	23	4.9

Phe

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	62	3.1	5.0	0.48	0.77	3.1	5.0
2	190	9.2	4.8	2.5	1.3	9.5	5.0
3	573	31	5.5	10	1.9	33	5.8

Pro

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	150	8.8	5.8	4.0	2.6	9.6	6.4
2	304	13	4.5	4.3	1.4	14	4.7
3	759	37	5.0	24	3.2	45	5.9

Tyr

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	57	3.9	6.8	1.1	1.9	4.0	7.0
2	227	11	5.0	8.3	3.6	13	6.2
3	736	41	5.6	26	3.6	49	6.7

Val

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	191	9.9	5.2	4.4	2.3	10	5.7
2	295	12	4.2	8.3	2.8	15	5.1
3	601	33	5.5	12	2.1	35	5.9

C0

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	22	1.3	6.0	1.1	4.9	1.7	7.8
2	75	3.4	4.5	3.4	4.4	4.8	6.3
3	233	13	5.8	6.8	2.9	15	6.5

C2

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	11	0.63	5.5	0.38	3.4	0.74	6.4
2	20	0.98	4.8	0.55	2.7	1.1	5.5
3	46	2.6	5.6	1.8	3.8	3.1	6.7

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dilección Técnica
Laboratorio de Diagnóstico Molecular
M.N. LOT 02

C3

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	1.2	0.07	5.9	0.04	3.5	0.08	6.8
2	8.5	0.39	4.6	0.41	4.8	0.57	6.7
3	29	1.9	6.3	1.9	6.3	2.7	8.9

C4

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.14	0.01	9.8	<0.01	1.8	0.01	10
2	1.3	0.06	5.1	0.07	5.6	0.10	7.6
3	4.6	0.30	6.5	0.28	6.1	0.41	8.9

C5

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.10	0.02	18	<0.01	8.8	0.02	20
2	2.6	0.13	4.8	0.09	3.3	0.15	5.8
3	10	0.56	5.5	0.45	4.4	0.71	7.0

C5DC\C60H

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.058	0.01	21	<0.01	8.6	0.01	22
2	1.0	0.07	6.8	0.06	5.8	0.09	9.0
3	3.8	0.30	7.7	0.27	7.1	0.40	10

C6

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.041	<0.01	19	<0.01	7.5	<0.01	20
2	0.96	0.05	4.9	0.04	4.3	0.06	6.5
3	3.7	0.22	6.0	0.21	5.6	0.30	8.2

C8

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.07	0.01	16	<0.01	13	0.02	20
2	1.9	0.11	5.7	0.07	4.0	0.13	6.9
3	7.2	0.43	6.0	0.35	4.8	0.55	7.6

C10

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.08	<0.01	8.3	<0.01	3.8	<0.01	9.1
2	0.87	0.04	4.9	0.05	5.9	0.07	7.7
3	3.2	0.21	6.6	0.22	6.8	0.30	9.5

C12

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.04	<0.01	15	<0.01	9.0	<0.01	17
2	0.77	0.05	6.2	0.02	2.8	0.05	6.8
3	2.9	0.19	6.4	0.10	3.4	0.21	7.2

C14

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.11	<0.01	8.8	<0.01	4.8	0.01	10
2	1.1	0.06	5.4	0.06	5.6	0.09	7.8
3	4.0	0.23	5.8	0.28	7.0	0.37	9.1

C16

Muestra	Media total µmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	1.1	0.07	6.0	0.06	5.0	0.09	7.8
2	8.1	0.37	4.6	0.31	3.9	0.49	6.0
3	27	1.4	5.2	1.3	4.6	1.9	6.9

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Ejecución Técnica
IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

C18

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.65	0.03	5.3	0.01	1.6	0.04	5.5
2	2.1	0.11	5.2	0.04	1.7	0.12	5.5
3	6.5	0.38	5.8	0.18	2.7	0.42	6.4

C26

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.026	<0.01	12	<0.01	19	<0.01	22
2	0.31	0.02	5.6	0.02	6.5	0.03	8.6
3	1.2	0.06	5.2	0.08	6.2	0.10	8.1

SA

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.28	0.08	26	0.05	17	0.09	32
2	7.0	0.72	10	0.76	10	1.0	14
3	28	2.4	8.4	3.1	10	3.9	13

ADO

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.37	0.04	10	0.02	5.4	0.04	12
2	2.0	0.14	6.8	0.11	5.2	0.17	8.6
3	7.9	0.44	5.5	0.28	3.6	0.52	6.5

C26:0-LPC

Muestra	Media total μmol/L	Dentro del laboratorio		Interlaboratorio		Reproducibilidad	
		DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%	DESV. EST.	CV%
1	0.22	0.04	16	0.04	17	0.05	24
2	0.58	0.07	11	0.06	10	0.09	15
3	1.8	0.15	8.3	0.20	11	0.25	13

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

Linealidad

La linealidad se determinó de acuerdo con el documento EP06-A [39] del CLSI utilizando los sistemas QSight, TQD y Xevo. El ensayo ha demostrado ser lineal, tal como se presenta en la tabla 11.

Tabla 11. Intervalos lineales determinados para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando los sistemas QSight, TQD y Xevo.

Analito	QSight		TQD		Xevo	
	Límite inferior del intervalo lineal (μmol/L)	Límite superior del intervalo lineal (μmol/L)	Límite inferior del intervalo lineal (μmol/L)	Límite superior del intervalo lineal (μmol/L)	Límite inferior del intervalo lineal (μmol/L)	Límite superior del intervalo lineal (μmol/L)
Ala	163	1450	145	1580	141	1530
Arg	1.84	369	1.95	311	11.4	355
Asa ¹	0.22	67.2	0.42	67.7	0.38	58.1
Cit	9.18	1040	10.1	934	11.5	1020
GlnLys	42.2	2450	38.7	2190	45.0	2280
Gly	268	2070	264	1820	278	2000
LeuIlePro-OH	57.8	1430	56.6	1420	61.7	1500
Met	1.66	802	2.37	826	3.32	861
Orn	25.6	807	30.1	799	29.6	853
Phe	20.9	1500	21.9	1470	25.5	1500
Pro	37.3	1240	39.4	1250	43.2	1270
Tyr	19.7	1270	19.8	1240	24.4	1330
Val	51.0	1130	55.8	1110	61.2	1180
C0	7.80	407	8.16	392	9.26	400
C2	3.53	147	3.52	139	4.09	148
C3	0.41	64.2	0.44	58.4	0.49	59.8
C4	0.05	11.3	0.06	10.4	0.06	11.6
C5	0.04	17.8	0.05	17.0	0.04	19.9
C5DCIC6OH	0.02	7.30	0.03	6.99	0.03	7.24
C6	0.01	7.99	0.02	7.48	0.01	8.35
C8	0.03	41.2	0.06	38.7	0.05	41.9
C10	0.03	7.24	0.03	6.93	0.03	7.20
C12	0.02	10.3	0.02	9.15	0.02	9.57
C14	0.05	9.45	0.05	8.61	0.05	8.96
C16	0.84	46.7	1.00	51.5	1.02	50.0
C18	0.48	12.8	0.48	11.8	0.54	12.1
C26	0.02	4.62	0.03	4.10	0.02	4.32
SA	0.24	88.2	0.28	122	0.24	89.1
ADO	0.17	41.3	0.18	36.9	0.19	39.8
C26:0-LPC	0.22	7.08	0.22	7.46	0.21	7.03

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhidridos.

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2023-40884964-APA-INPM#ANMAT
Dirección Técnica
Biotechnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica (las concentraciones mínimas medibles de analito) se ha demostrado utilizando los sistemas QSight, TQD y Xevo. Los resultados se resumen en la tabla 12.

Tabla 12. Límites de sensibilidad analítica para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando los sistemas QSight, TQD y Xevo.

Analito	QSight Límite de sensibilidad analítica (µmol/L)	TQD Límite de sensibilidad analítica (µmol/L)	Xevo Límite de sensibilidad analítica (µmol/L)
Ala	3.66	1.75	0.45
Arg	0.64	0.37	0.35
Asa ¹	0.16	0.18	0.18
Cit	2.63	2.64	0.66
GlnLys	6.31	0.81	0.76
Gly	8.61	8.22	8.70
LeuIlePro-OH	0.40	0.40	0.39
Met	1.56	6.31	0.76
Orn	1.83	1.75	0.96
Phe	0.29	0.29	0.28
Pro	0.34	0.35	0.34
Tyr	1.84	1.75	0.88
Val	0.84	0.22	0.21
C0	0.18	0.17	0.09
C2	0.04	0.04	0.02
C3	0.02	0.02	0.02
C4	0.01	0.01	0.02
C5	0.01	0.02	0.01
C5DCIC6OH	0.04	0.04	0.04
C6	0.03	0.05	0.05
C8	0.01	0.01	0.01
C10	0.01	0.01	0.01
C12	0.01	0.01	0.01
C14	0.01	0.01	0.01
C16	0.02	0.02	0.02
C18	0.01	0.01	0.01
C26	0.01	0.01	0.01
SA	0.24	0.24	0.23
ADO	0.07	0.08	0.16
C26:0-LPC	0.14	0.08	0.15

¹ El Asa se mide como la concentración total de Asa y sus anhídridos.

Interferencia

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se evaluó con el fin de determinar posibles interferencias conforme al documento EP07-A2 [40] del CLSI utilizando los sistemas QSight, TQD y Xevo. Las sustancias que interfieren potencialmente con el análisis MSMS (solapamientos de masa ± 1 Da de los analitos diana) se estudiaron a la concentración de prueba de 50 µmol/L en 0.1% de ácido fórmico en un 50% de ACN utilizando el método de ensayo FIA-MSMS para registrar las masas de iones precursores e iones producto. Las sustancias analizadas con el método FIA-MSMS se incluyen en la tabla 13.

Tabla 13. Sustancias analizadas para detectar posibles interferencias a la concentración de 50 µmol/L en el estudio de solapamientos de transición de masa.

Sustancia analizada	Analito NeoBase 2 o estándar interno y transición MRM aplicada		Masas de iones precursores e iones producto registradas para la sustancia analizada	Interferencia potencial (Sí / No)
Sarcosina	Ala	90.1 > 44.0	90.1, 44.1	Sí
Creatina	Ala	90.1 > 44.0	90.0, 44.0	Sí
Ácido formiminoglutámico (Fig'u)	Arg	175.1 > 70.1	175.0, 70.9	Sí
D317 (metabolito del verapamilo)	Asa	291.1 > 70.1	291.0, 70.1	Sí
L-lisina	Gln	147.1 > 84.0	147.2, 84.0	Sí
	Glu	148.1 > 84.0	148.1, 85.1	Sí
Ácido L-glutámico (Glu)	Gln	147.1 > 84.0	147.1, 84.1	Sí
O-acetil-L-serina	Glu	148.1 > 84.0	148.0, 84.2	Sí
Creatina	Leu	132.1 > 86.1	132.2, 86.1	Sí
Ácido 6-aminocaproico	Leu	132.1 > 86.1	132.0, 86.3	Sí
Ácido DL-málico	Leu IS	135.1 > 89.1	135.1, 88.9	Sí
D-penicilamina	Met	150.1 > 104.1	149.1, 103.9	No
L-asparagina	Orn	133.0 > 70.1	133.1, 70.2	Sí
Ácido salicílico	Orn IS	139.1 > 76.1	139.0, 76.8	No
L-metionina sulfona	Tyr	182.1 > 136.1	182.0, 136.1	Sí
4-aminopiridina	C2	204.1 > 85.0	204.0, 85.1	Sí
Lidocaina	C4 IS	235.2 > 85.0	235.3, 86.2	Sí
Propranolol	C6	260.2 > 85.0	260.1, 86.1	Sí
Ácido taurocólico	C22	484.4 > 85.0	484.3, 85.1	Sí
Ácido 2,5-dihidroxibenzoico	SA	155.1 > 109.1	155.0, 108.8	Sí
DL-homocisteína	ADO	268.1 > 136.1	269.2, 136.4	No

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVELO
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM/ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
Página 32 de 60 N. LBT 02

También se analizaron las sustancias que interferían potencialmente con el ensayo y 9 sustancias adicionales que se encontraban en cantidad abundante en la matriz de muestras de sangre seca y tenían el potencial de provocar efectos inespecíficos en los resultados de la prueba. Las sustancias que potencialmente interferían con el ensayo se añadieron a dos concentraciones de sangre total (ambos lados y corte). Se observó que las siguientes sustancias no interferían con el ensayo a la concentración indicada (tabla 14).

Tabla 14. Sustancias que, según se constató, no interfieren con el ensayo NeoBase 2.

Sustancia analizada	Concentración añadida de la sustancia analizada en sangre
Ácido formiminoglutámico (Figlu)	37.1 $\mu\text{mol/L}$
Ácido L-glutámico (Glu) ¹	3000 $\mu\text{mol/L}$
O-acetil-L-serina	1000 $\mu\text{mol/L}$
Ácido 6-aminocaproico	6.07 $\mu\text{mol/L}$
Ácido DL-málico	3000 $\mu\text{mol/L}$
4-aminoantipirina	500 $\mu\text{mol/L}$
Propranolol	7.74 $\mu\text{mol/L}$
Ácido 2,5-dihidroxibenzoico	127 $\mu\text{mol/L}$
Ácido taurolitocólico	30.5 $\mu\text{mol/L}$
Bilirrubina conjugada	15 mg/dL
Bilirrubina no conjugada	10 mg/dL
Calcifediol	250 nmol/L
Paracetamol	5.5 mg/dL
Clorhexidina	0.04%

¹ El analito NeoBase 2 Glu se analizó como interferente potencial para NeoBase 2 Gln.

En estos estudios, se identificaron los siguientes interferentes:

Sarcosina: se constató que el derivado de aminoácido sarcosina interfería con el ensayo aumentando la concentración medida de Ala. Las concentraciones de sarcosina superiores a 62.5 $\mu\text{mol/L}$ pueden producir un resultado falso positivo en el cribado. La concentración de sarcosina en el plasma oscila entre 0 y 625 $\mu\text{mol/L}$ en recién nacidos de 0 a 1 mes [41]. Sin embargo, la sarcosina suele ser inexistente en recién nacidos y solo aparece en una cantidad detectable cuando un recién nacido padece hipersarcosinemia [42]. Por lo tanto, es poco probable que esta sustancia interfiera con la Ala en los análisis de rutina.

Creatina: se constató que el aminoácido no esencial creatina interfería con el ensayo aumentando las concentraciones medidas de Ala Glu y Leu. Las concentraciones de creatina superiores a 498 $\mu\text{mol/L}$ en el caso de la Ala, superiores a 3000 $\mu\text{mol/L}$ en el caso de la Glu o superiores a 3000 $\mu\text{mol/L}$ en el caso de Leu pueden producir un resultado falso positivo en el cribado. El nivel normal esperado de creatina en recién nacidos de 0 a 1 mes oscila entre 107 y 640 $\mu\text{mol/L}$ [43]. Por lo tanto, es poco probable que esta sustancia interfiera con la Glu o la Leu en los análisis de rutina. El nivel de corte propuesto medido con el ensayo NeoBase 2 para Ala es aproximadamente superior a 400 $\mu\text{mol/L}$ (p. ej., percentil 99, 578 $\mu\text{mol/L}$). Se necesitaría una dosis adicional de 883 $\mu\text{mol/L}$ de creatina para

aumentar la concentración de Ala desde el nivel endógeno (316 $\mu\text{mol/L}$) hasta el área de corte (400 $\mu\text{mol/L}$). El nivel normal esperado de creatina en recién nacidos de 0 a 1 mes (107–640 $\mu\text{mol/L}$) se encuentra en un nivel de concentración mucho más bajo que la dosis adicional necesaria. Así, es poco probable que la creatina interfiera con la Ala en los análisis de rutina.

Metabolito del verapamilo D617: el D617 es un metabolito del verapamilo, un antagonista del calcio. Se constató que el D617 interfería con el ensayo aumentando la concentración medida de Asa. Las concentraciones de D617 superiores a 0.72 $\mu\text{mol/L}$ pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para Asa. El intervalo de concentración terapéutica en plasma para el verapamilo oscila entre 0.11 y 1.32 $\mu\text{mol/L}$ [40]. Se ha constatado que el D617 está presente en aproximadamente el 20% de la dosis oral recibida y eliminada por la orina [44], es decir, es muy poco probable que el nivel de D617 supere la concentración de 0.72 $\mu\text{mol/L}$ en sangre. Por lo tanto, es poco probable que el metabolito del verapamilo D617 interfiera con el Asa en los análisis de rutina.

L-lisina: se constató que la L-lisina interfería con el ensayo aumentando las concentraciones medidas de Gln y Glu. La L-lisina es un aminoácido esencial y es isobárica al analito Gln de NeoBase 2. El ensayo NeoBase 2 no puede separar los compuestos y el resultado de Gln es una suma de Gln y L-lisina (Gln/Lys). Los niveles plasmáticos de referencia de L-lisina, Gln y Glu en recién nacidos de 0 a 1 mes oscilan entre 92 y 325 $\mu\text{mol/L}$, entre 376 y 709 $\mu\text{mol/L}$ y entre 62 y 620 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente [41]. La L-lisina puede producir un resultado falso positivo en el cribado para Gln. El área de corte propuesta medida con el ensayo NeoBase 2 para Gln es generalmente alta (p. ej., 99, 1270 $\mu\text{mol/L}$). Se necesitaría una dosis adicional de 730 $\mu\text{mol/L}$ de L-lisina para aumentar la concentración de Gln desde el nivel endógeno (465 $\mu\text{mol/L}$) hasta el nivel de corte (1100 $\mu\text{mol/L}$). En el caso del Glu, una concentración de L-lisina superior a 1000 $\mu\text{mol/L}$ puede dar lugar a un resultado falso positivo en el cribado. En la hiperlisinemia, la concentración de L-lisina en el plasma sanguíneo es relativamente alta. Se ha informado de que los niveles de L-lisina en plasma son superiores a 600 $\mu\text{mol/L}$ y pueden alcanzar hasta 2000 $\mu\text{mol/L}$ [45]. Cuando la muestra de sangre se toma de un recién nacido con este trastorno, la L-lisina puede producir un resultado falso positivo en el cribado para Gln o Glu.

L-asparagina: se constató que el aminoácido no esencial L-asparagina interfería con el ensayo aumentando las concentraciones medidas de Orn. Las concentraciones de L-asparagina superiores a 750 $\mu\text{mol/L}$ pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para Orn. Las concentraciones plasmáticas de referencia de L-asparagina en recién nacidos de 0 a 1 mes oscilan entre 29 y 132 $\mu\text{mol/L}$ [41]. Por lo tanto, es poco probable que esta sustancia interfiera con la Orn en los análisis de rutina.

L-ornitina (Orn): se constató que el analito L-ornitina de NeoBase 2 interfería con el ensayo aumentando la concentración medida de Pro. La interferencia está causada por el solapamiento de transición de masa entre un fragmento de Orn formado en la fuente de iones y la Pro. Las concentraciones de Orn superiores a 93.8 $\mu\text{mol/L}$ pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para Pro. El nivel de corte medido con el ensayo NeoBase 2 para Pro es superior a 230 $\mu\text{mol/L}$ (p. ej., percentil 99, 268 $\mu\text{mol/L}$). Se necesitaría una dosis adicional de 247 $\mu\text{mol/L}$ de Orn para aumentar la concentración de Pro desde el nivel endógeno (180 $\mu\text{mol/L}$) hasta el nivel de corte (230 $\mu\text{mol/L}$). La población normal propuesta para la Orn medida con el ensayo NeoBase 2 (p. ej., percentiles de corte con un intervalo entre 194 y 211 $\mu\text{mol/L}$) se encuentra en un nivel de concentración más bajo que la dosis adicional necesaria. Es poco probable que la Orn interfiera con la Pro en los análisis de rutina.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
Página 33 de 60 BT 02

L-metionina sulfona: se constató que el derivado de aminoácido L-metionina sulfona interfería con el ensayo aumentando la concentración medida de Tyr. Las concentraciones de L-metionina sulfona superiores a 15.6 µmol/L pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para Tyr. No se detectó ninguna concentración de referencia en recién nacidos para la metionina sulfona. Sin embargo, como la metionina sulfona es un producto de la oxidación del sulfoxido de metionina y el sulfoxido de metionina es un producto de la metionina (Met), la concentración más alta de metionina sulfona no debe superar el nivel normal de metionina en lactantes menores de 1 año (10–60 µmol/L) [41]. La dosis de L-metionina sulfona de 62.5 µmol/L aumentó la concentración endógena de Tyr (53 µmol/L) a 76 µmol/L. Como el nivel de corte medido con el ensayo NeoBase 2 para Tyr es más alto (p. ej., percentil 99, 211 µmol/L), es poco probable que la L-metionina sulfona interfiera en los análisis de rutina.

Lidocaína: se constató que la lidocaína interfería con el ensayo disminuyendo la concentración medida de C4. Las concentraciones de lidocaína superiores a 38.4 µmol/L pueden producir un resultado falso negativo en el cribado para C4. La lidocaína es un fármaco utilizado para, por ejemplo, anestesiar tejidos. Si se utilizan almohadillas desinfectantes que contienen lidocaína para limpiar los talones de recién nacidos durante la preparación para la toma de muestras, es posible que la lidocaína se transfiera a la muestra. Sin embargo, la cantidad residual de este compuesto presente tras la preparación de la piel solo debería ser una fracción del nivel de interferencia efectivo, por lo que existe una probabilidad mínima de interferencia. El intervalo de concentración terapéutica en plasma para la lidocaína oscila entre 5.1 y 25.6 µmol/L. Las concentraciones por encima de los 25.6 µmol/L se notifican como tóxicas [40]. Por lo tanto, es poco probable que esta sustancia interfiera en los análisis de rutina.

Albumina: se constató que la albúmina interfería con el ensayo aumentando la concentración medida de ADO. El intervalo de referencia para la albúmina en el plasma/suero de bebés de 0 a 12 meses oscila entre 2.8 y 4.7 g/dL, que corresponde a una concentración de albúmina en sangre total de entre aproximadamente 1.4 y 2.4 g/dL [41]. Las concentraciones de albúmina superiores a 1.5 µmol/L pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para ADO. Como la interferencia entre la albúmina y la ADO se detecta en el intervalo de referencia normal, la interferencia está presente en las mediciones de ADO y en los valores de corte. Es poco probable que la albúmina interfiera con la ADO en los análisis de rutina.

Intralípidos (triglicéridos): se constató que los intralípidos (triglicéridos) interferían con el ensayo aumentando las concentraciones medidas de C20:0-LPC y C24:0-LPC. Las concentraciones de triglicéridos superiores a 0.75 g/dL pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para C20:0-LPC. Las concentraciones de triglicéridos superiores a 0.25 g/dL pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para C24:0-LPC. No obstante, se constató que las concentraciones de triglicéridos que han demostrado interferir se encuentran mucho más allá de la concentración fisiológica de triglicéridos en recién nacidos de 0 a 7 días que, según se ha notificado, oscila entre 0.02 y 0.18 g/dL en suero, lo que corresponde a una concentración en sangre total de entre aproximadamente 0.01 y 0.09 g/dL [41].

Hemoglobina: se constató que la hemoglobina añadida de forma libre (p. ej., en recién nacidos hemolíticos) interfería con el ensayo aumentando las concentraciones medidas de ADO y disminuyendo concentraciones medidas de C26:0-LPC. Las concentraciones de hemoglobina añadida superiores a 25.0 g/L (hemoglobina total de 205 g/L, cuando el nivel

endógeno es 180 g/L) pueden producir un resultado falso positivo en el cribado para ADO. Las concentraciones de hemoglobina añadida superiores a 37.5 g/L pueden producir un resultado falso negativo en el cribado para C26:0-LPC (hemoglobina total de 217 g/L, cuando el nivel endógeno es 180 g/L).

Aunque se constató que la hemoglobina interfería en el caso de C26:0-LPC a concentraciones dentro del intervalo habitual para recién nacidos (120–220 g/L), con posibilidad de que se produjera un resultado falso negativo en el cribado, basándose en los resultados de estudios externos, se llegó a la conclusión de que las interferencias no son lo suficientemente palpables para afectar a la separación de los casos afectados y no afectados. Las muestras de hemoglobina no permitieron el estudio de la interferencia entre la hemoglobina y la Arg.

Además de estos resultados, se han descrito las siguientes interferencias potenciales:

Benzocaína: los desinfectantes, tales como los hisopos de algodón con un anestésico local como la benzocaína, no deben utilizarse para limpiar el talón del recién nacido. La benzocaína y la Phe son isómeros y, por lo tanto, la benzocaína puede interferir con el cribado de la Phe (un marcador bioquímico para la fenilcetonuria, PKU) [46].

Isómero C5 pivaloilcarnitina: el ácido pívico puede interferir con el cribado de la acidemia isovalérica (AIV), cuyo marcador diagnóstico es la acilcarnitina C5. El ácido pívico puede liberarse a partir de un profármaco que contiene ácido pívico esterificado (como éster pívico que contenga antibióticos, corticosteroides u otros fármacos) administrado a madres o a recién nacidos. El ácido pívico se metaboliza a continuación al isómero de C5, pivaloilcarnitina. Se han obtenido resultados de C5 falsamente elevados en recién nacidos debido a la pivaloilcarnitina. La administración de ácido pívico que contiene profármacos puede provocar una disminución de la carnitina [47,48]. Los niveles elevados de C5 se han asociado a casos en los que la pivaloilcarnitina procedente de los ésteres de neopentanoato está presente en los ungüentos para fisuras del pezón utilizados por las madres en período de lactancia [49].

Isómero C8 valproilcarnitina: la medicación con ácido pívico administrada a madres y a recién nacidos puede interferir con el cribado de la deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), cuyo marcador diagnóstico es la acilcarnitina C8. El ácido valproico se metaboliza al isómero de C8, a saber, la valproilcarnitina. Se han obtenido resultados de C8 falsamente elevados en recién nacidos debido a la valproilcarnitina [50].

C3DC14OH, C4DC15OH y C5DC16OH: los analitos de las parejas C3DC14OH; C4DC15OH y C5DC16OH son todos acilcarnitinas naturales que pueden estar presentes en manchas de sangre seca y no pueden separarse en el ensayo NeoBase 2 debido al solapamiento de transición de masa. Las relaciones de masa/carga de los iones precursores son 248 (para C3DC, C4OH), 262 (para C4DC, C5OH) y 276 (para C5DC, C6OH) y todas tienen el mismo ion producto de identificación (m/z 85). Como resultado, el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS notifica los resultados de estos analitos del par como una suma, de forma muy parecida al caso de LeuVle-Hidroxiprolina y GlnLys. Debido a este solapamiento, los resultados de estos analitos deben notificarse como la concentración acumulativa de los dos analitos del par.

C16:1OHIC17: se ha identificado que la heptadecanoilcarnitina (C17) es un nuevo marcador específico en pacientes con acidemia propiónica (PROP) y acidemia

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT

ETC INTERNACIONAL S.A.

Lic. Daniela González

Dirección Técnica

Página 34 de 60 Bióloga - Bióloga Molecular

M.N. LBT 02

metilmalónica (MUT) [51]. La relación masa a carga de C17 y del analito acilcarnitina C16:1OH (m/z 414) de NeoBase 2 se solapan. Los niveles elevados de C16:1OH pueden medirse con el ensayo NeoBase 2 en pacientes con tales trastornos. Además, los niveles elevados de C16:1OH, combinados con otras acilcarnitinas hidroxiladas de cadena larga, están relacionadas con la deficiencia de la L-3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) y la deficiencia de proteína trifuncional (TFP).

C26:0-LPC: se han medido concentraciones elevadas de C26:0-LPC en manchas de sangre de recién nacidos y en muestras de sangre posnatal tomadas de niños a los que se les ha diagnosticado el síndrome de Aicardi Goutières (AGS), lo que da lugar a resultados falsos positivos en el cribado de ALD-X de primer nivel [52].

Interferencia de picos isotópicos M+2: los analitos y los estándares internos medidos en el ensayo NeoBase 2 no producen únicamente un pico M (el pico monoisotópico que se utiliza en la medición), sino también picos M+1, M+2 y M+3. Estos picos M+n adicionales se deben a los isótopos estables más pesados que se producen de forma natural, como ^{13}C , ^{15}N o ^{18}O . En la espectrometría de tandem masas de muestras complejas, en las que se analizaron simultáneamente numerosos analitos (como es el caso del ensayo NeoBase 2), los picos M+n de un compuesto pueden solaparse con los picos generados por otros compuestos con un valor m/z cercano. Esta posibilidad se refleja en el ensayo NeoBase 2 como interferencias potenciales debidas a picos M+2 de la siguiente manera: solapamiento de M+2 de C5 con C3DC1C4OH, solapamiento de M+2 de C6 con C4DC/C5OH y solapamiento de M+2 de C8 con C6DC. Sin embargo, el efecto solo es significativo cuando C5, C6 y C8 están presentes en concentraciones elevadas. En concentraciones normales y naturales, el efecto es insignificante. Sin embargo, en casos en los que aparecen niveles elevados de estos analitos, se debe realizar la evaluación de las concentraciones medidas para C3DC1C4OH, C4DC/C5OH o C6DC. Concretamente, en casos de acidemia isovalérica (AIV), en los que aumenta el nivel de C5, existe la posibilidad de observar también un aumento aparente en C3DC1C4OH. Además, en casos de MCAD, donde puede producirse un aumento de los valores de C6 y C8, estas mediciones pueden ir acompañadas de un aumento aparente en C4DC/C5OH y C6DC. A la inversa, cuando se detectan aumentos en las mediciones de C3DC1C4OH, C4DC/C5OH o C6DC, se recomienda evaluar las concentraciones de C5, C6 y C8 para asegurarse de que estas observaciones no se deben al efecto M+2 descrito aquí.

Plastificantes y contaminantes procedentes de otros consumibles Los plastificantes y otros aditivos pueden filtrarse del material plástico utilizado en la preparación de la muestra, los paquetes de almacenamiento y los equipos médicos y, en consecuencia, interferir con los resultados de cribado en recién nacidos. Por ejemplo, se sabe que el agente deslizante oleamida (m/z 282) interfiere con el C5DC y puede producir resultados falsos negativos en la acilcarnitina C5DC. De manera similar, se ha constatado que el agente antiestático dietanolamida de ácido láurico (LDEA) interfiere con la cuantificación de acilcarnitina C8 (m/z 288). Además, se ha identificado un aumento artificial en los niveles de acilcarnitina C8 en dos neonatos tratados con oxigenación por membrana extracorpórea (OMECE) [53]. La interferencia se rastreó a los tubos de PVC utilizados en la OMECE y un plastificante dietil hexil ftalato (DEHP) utilizado habitualmente en la fabricación de PVC. La interferencia procedente del metabolito de DEHP ácido 2-etilhexanoico se metabolizó aún más en neonatos expuestos al isómero C8, 2-etilhexacosanoilcarnitina. En la otra muestra de neonato, también se detectó un aumento del nivel de acilcarnitina C6DC. La interferencia fue probable debido a otro plastificante, el metabolito de ácido adipico di-(2-etilhexil)adipato (DEHA), que se metabolizó a C6DC. El ensayo NeoBase 2 solo está validado con las microplacas y las cubiertas de placa específicas proporcionadas en el kit, por lo que no

debe utilizarse ningún otro componente diferente. Se sabe que la dietiletanolamina (DEAE), que se utiliza, por ejemplo, en los productos de limpieza, interfiere con el aminoácido Val y puede dar lugar a resultados falsos positivos. De manera similar, se sabe que la dimetiletanolamina y el etilaminoetanol interfieren con el aminoácido Ala y puede dar lugar a resultados falsos positivos.

Deriva

La posible deriva se determinó analizando 12 placas idénticas con el sistema QSight y 10 placas idénticas con los sistemas TQD y Xevo utilizando muestras de sangre total enriquecidas con diferentes niveles de concentración desde el nivel endógeno hasta la parte superior del rango de medición. Los resultados demuestran que no hay deriva dentro de un tiempo de ejecución continuo máximo de 39 horas con el sistema QSight, de 35 horas con el sistema TQD o de 39 horas con el sistema Xevo, cuando el automuestreador está totalmente cargado.

Arrastre

El arrastre se midió utilizando dos sistemas QSight, dos TQD y dos Xevo. Se midieron replicados de muestras de sangre total cercanos al nivel endógeno después de la muestra de sangre total de alta concentración enriquecida y, a continuación, se calculó el arrastre potencial. No se observó ningún efecto de arrastre funcionalmente significativo con ninguno de los analitos.

El efecto de arrastre se ha observado con el analito ASA. El arrastre se observó cuando la primera muestra se analizó inmediatamente después del control del kit de alta concentración. El arrastre hizo que la concentración de ASA aumentara por encima del nivel esperado de ASA endógeno en la muestra. El arrastre observado no tuvo trascendencia clínica; sin embargo, con la asignación de placas recomendada (EWS, LC, HC, EWS), el arrastre de ASA desde el control del kit de alta concentración se reduce a un mínimo. El arrastre de ASA después de una muestra positiva verdadera pudo causar hipotéticamente un resultado falso positivo en la siguiente muestra.

Recuperación

Las muestras enriquecidas se prepararon añadiendo niveles variables de analitos a sangre total de adultos que contenía concentraciones endógenas conocidas del analito. La recuperación se midió con tres lotes del kit utilizando el sistema TQD. Los resultados se presentan en la tabla 15.


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Tabla 15. Recuperaciones (%) determinadas para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS con tres lotes del kit y recuperaciones medias a lo largo de los lotes del kit.

Analito	Recuperación con el lote 1 del kit (%)	Recuperación con el lote 2 del kit (%)	Recuperación con el lote 3 del kit (%)	Recuperación media a lo largo de los lotes del kit (%)
Ala	103	107	111	107
Arg	87	75	85	83
Asa	28	23	26	26
Cit	93	82	90	88
Gln	108	102	110	107
Gly	106	88	95	96
Leu	95	85	92	91
Met	89	79	85	84
Orn	85	78	84	82
Phe	95	81	88	88
Pro	95	81	88	88
Tyr	92	82	89	88
Val	104	90	98	97
C0	124	98	107	110
C2	108	97	102	102
C3	125	109	119	118
C4	92	79	87	86
C5	87	75	82	81
C5DC	83	73	79	78
C6	100	85	95	93
C8	99	86	95	93
C10	103	90	99	97
C12	94	83	94	90
C14	98	87	95	93
C16	121	107	118	115
C18	106	97	104	102
C26	122	110	124	119
SA	49	46	50	48
ADO	102	89	99	97
C26:0-LPC	109	110	118	113

Comparación de los métodos, estudio 1

La prueba de comparación de métodos se realizó de acuerdo al documento EP09c del CLSI [54]. Se realizó una comparación de los resultados obtenidos con muestras de sangre seca de neonatos y muestras forzadas utilizando el ensayo NeoBase 2 en los sistemas TQD y Xevo y el ensayo NeoBase en el sistema TQD se realizó en el punto central del intervalo pertinente desde el punto de vista clínico. En la tabla 16 se muestran las diferencias relativas entre los ensayos.

Tabla 16. Diferencias relativas (%) calculadas a partir de la curva de regresión para el ensayo NeoBase 2 y el ensayo NeoBase utilizando los sistemas TQD y Xevo.

Analito	TQD NeoBase 2 / TQD NeoBase	Xevo NeoBase 2 / TQD NeoBase
	Diferencia relativa (%)	Diferencia relativa (%)
Ala	-6.28%	-8.64%
Arg	-6.44%	-8.25%
Cit	-13.9%	-12.6%
Gly	-5.73%	-10.0%
LeuValPro-OH	-14.7%	-11.9%
Met	-14.2%	-22.8%
Orn	-8.36%	-11.6%
Phe	-24.0%	-21.1%
Pro	-27.3%	-25.3%
Tyr	-26.3%	-26.5%
Val	-9.36%	-6.13%
C0	-3.11%	-5.73%
C2	-15.6%	-16.8%
C3	1.20%	-2.20%
C4	-20.3%	-18.6%
C5	-20.6%	-16.5%
C5DC/C6OH	-33.4%	-36.4%
C6	-14.8%	-11.0%
C8	-22.8%	-26.6%
C10	-10.4%	-12.2%
C12	-19.7%	-22.3%
C14	-15.4%	-16.3%
C16	0.17%	-1.88%
C18	-10.6%	-11.7%
SA	-25.4%	-44.4%

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
IF-2023-4088496-LAP-IND-ANMAT
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Comparación de los métodos, estudio 2

La prueba de comparación de métodos se realizó de acuerdo al documento EP09c del CLSI [54]. Se realizó una comparación de los resultados obtenidos con muestras de sangre seca de neonatos y muestras forzadas utilizando el ensayo NeoBase 2 en los sistemas QSight, TQD y Xevo en el punto central del intervalo pertinente desde el punto de vista clínico. En la tabla 17 se muestran las diferencias relativas entre los sistemas de cribado MSMS.

Tabla 17. Diferencias relativas (%) calculadas a partir de la curva de regresión entre los diferentes sistemas de cribado MSMS para el ensayo NeoBase 2.

Analito	QSight NeoBase 2 / TQD NeoBase 2	QSight NeoBase 2 / Xevo NeoBase 2	Xevo NeoBase 2 / TQD NeoBase 2
	Diferencia relativa (%)	Diferencia relativa (%)	Diferencia relativa (%)
Ala	11.1%	13.0%	-2.18%
Arg	-0.53%	-0.22%	2.01%
Asa	3.58%	11.9%	-7.78%
Cil	1.66%	0.19%	1.17%
GlnLys	-3.54%	-4.49%	0.95%
Gly	2.31%	1.63%	0.51%
LeuIlePro-OH	-1.81%	0.02%	-1.79%
Met	-4.74%	-0.82%	-2.82%
Orn	-2.67%	1.30%	-4.33%
Phe	-1.27%	-0.38%	-0.10%
Pro	0.40%	4.12%	-3.53%
Tyr	1.10%	-0.11%	0.98%
Val	-2.22%	0.87%	-3.05%
C0	-2.21%	-1.75%	-0.47%
C2	-6.92%	-4.48%	-1.56%
C3	-3.05%	2.81%	-4.22%
C4	-2.09%	-0.40%	-1.52%
C5	-3.93%	-2.82%	-0.23%
C5DCIC6OH	-1.34%	-1.50%	-0.21%
C6	-3.68%	-4.04%	-0.06%
C8	-3.49%	-1.72%	-2.54%
C10	0.27%	-1.89%	1.49%
C12	-0.45%	0.30%	-0.01%
C14	-0.99%	0.52%	-0.97%
C16	-1.19%	2.73%	-2.86%
C18	-0.74%	1.30%	-1.16%
C26	0.88%	2.39%	-1.49%
SA	1.44%	1.29%	-1.47%
ADO	-3.74%	-1.80%	-1.81%
C26:0-LPC	-0.87%	2.80%	-3.49%

Notificación de resultados

En la tabla 18 se resumen los intervalos de medición determinados para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando los sistemas QSight, TQD y Xevo.

Tabla 18. Resumen de los intervalos de medición determinados para el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS utilizando los sistemas QSight, TQD y Xevo.

Analito	QSight	TQD	Xevo
	Intervalo de medición ($\mu\text{mol/L}$)	Intervalo de medición ($\mu\text{mol/L}$)	Intervalo de medición ($\mu\text{mol/L}$)
Ala	3.66 – 1450	1.75 – 1580	0.45 – 1530
Arg	7.48 – 359	7.47 – 311	7.23 – 355
Asa	0.16 – 67.2	0.18 – 67.7	0.18 – 58.1
Cil	2.63 – 1040	2.64 – 934	0.66 – 1020
GlnLys	6.31 – 2450	0.81 – 2190	0.76 – 2280
Glu	6.31 – 2450	0.81 – 2190	0.76 – 2280
Gly	8.61 – 2070	8.22 – 1820	8.70 – 2000
LeuIlePro-OH	0.40 – 1430	0.40 – 1420	0.39 – 1500
Met	1.56 – 802	6.31 – 826	0.76 – 861
Orn	1.83 – 807	1.75 – 799	0.96 – 853
Phe	0.29 – 1500	0.29 – 1470	0.28 – 1500
Pro	0.34 – 1240	0.35 – 1250	0.34 – 1270
Tyr	1.84 – 1270	1.75 – 1240	0.88 – 1330
Val	0.84 – 1130	0.22 – 1110	0.21 – 1180
C0	0.18 – 407	0.17 – 392	0.09 – 400
C2	0.04 – 147	0.04 – 139	0.02 – 148
C3	0.02 – 64.2	0.02 – 58.4	0.02 – 59.8
C3DCIC4OH	0.01 – 11.3	0.01 – 10.4	0.02 – 11.6
C4	0.01 – 11.3	0.01 – 10.4	0.02 – 11.6
C4DCIC5OH	0.01 – 17.8	0.02 – 17.0	0.01 – 19.9
C5	0.01 – 17.8	0.02 – 17.0	0.01 – 19.9
C5:1	0.01 – 17.8	0.02 – 17.0	0.01 – 19.9
C5DCIC6OH	0.04 – 7.30	0.04 – 6.99	0.04 – 7.24
C6	0.03 – 7.99	0.05 – 7.48	0.05 – 8.35
C6DC	0.04 – 7.30	0.04 – 6.99	0.04 – 7.24
C8	0.01 – 41.2	0.01 – 38.7	0.01 – 41.9
C8:1	0.01 – 41.2	0.01 – 38.7	0.01 – 41.9
C10	0.01 – 7.24	0.01 – 6.93	0.01 – 7.20
C10:1	0.01 – 7.24	0.01 – 6.93	0.01 – 7.20
C10:2	0.01 – 7.24	0.01 – 6.93	0.01 – 7.20
C12	0.01 – 10.3	0.01 – 9.15	0.01 – 9.57
C12:1	0.01 – 10.3	0.01 – 9.15	0.01 – 9.57
C14	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96
C14:1	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96
C14:2	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96
C14OH	0.01 – 9.45	0.01 – 8.61	0.01 – 8.96
C16	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0
C16:1	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEG
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
Página 37 de 60, N. LBT 02

Analito	QSight	TQD	Xevo
	Intervalo de medición (μmol/L)	Intervalo de medición (μmol/L)	Intervalo de medición (μmol/L)
C16OH	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0
C16:1OHC17	0.02 – 46.7	0.02 – 51.5	0.02 – 50.0
C18	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:1	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:2	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18OH	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:1OH	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C18:2OH	0.01 – 12.8	0.01 – 11.8	0.01 – 12.1
C20	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
C22	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
C24	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
C26	0.01 – 4.62	0.01 – 4.10	0.01 – 4.32
SA	0.24 – 88.2	0.24 – 122	0.23 – 89.1
ADO	0.07 – 41.3	0.08 – 36.9	0.16 – 39.8
D-ADO	0.07 – 41.3	0.08 – 36.9	0.16 – 39.8
C20:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03
C22:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03
C24:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03
C26:0-LPC	0.14 – 7.08	0.08 – 7.46	0.15 – 7.03

No se recomienda considerar precisas las muestras que dan lugar a valores por debajo del intervalo de medición; no obstante, si se utiliza un valor de corte bajo, la muestra debe considerarse aparentemente positiva para trastornos metabólicos congénitos.

No se recomienda considerar precisas las muestras que dan lugar a valores por encima del intervalo de medición; no obstante, si se utiliza un valor de corte alto, la muestra debe considerarse aparentemente positiva para trastornos metabólicos congénitos.

VALORES ESPERADOS⁵ E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La determinación de muestras aparentemente positivas de trastornos metabólicos en recién nacidos se basa en el uso de un valor de corte, que distingue entre valores aparentemente negativos y aparentemente positivos.

Tenga en cuenta que los valores mencionados en esta sección solo deben utilizarse como punto de referencia, ya que cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos y valores de corte de referencia.

NOTA: no use un valor de corte basado en los datos recopilados en otro lugar ni mediante otro producto que no sea el kit 3044-0010 NeoBase 2 Non-derivatized MSMS.

⁵ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se analizó en dos laboratorios de cribado rutinario (estudio 1 y estudio 2) midiendo las concentraciones de analitos utilizando el sistema de cribado TQD MSMS Screening System (n.º de ref. 1445-006). Utilizando datos de muestras de cribado rutinario de recién nacidos, los valores de corte de los analitos del kit 3044-0010 NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se determinaron calculando las concentraciones de analitos correspondientes a los percentiles 1, 99 y 99.5. En las tablas 19 y 20 se muestran, respectivamente, los percentiles y los valores descriptivos calculados a partir de los resultados obtenidos con 1902 (estudio 1) y 2416 (estudio 2) muestras de cribado rutinario.

Los valores mencionados en la tabla solo se aplican a estos estudios.

Tabla 19. Estadísticas descriptivas del estudio 1 utilizando el sistema TQD (n=1902).

Analito	Media	Mediana	Percentiles		
			1	99	99.5
Ala	285	269	141	578	741
Arg	11.6	9.88	2.05 ¹	36.7	49.8
Asa	0.28	0.27	0.12 ¹	0.54	0.59
Cit	14.7	14.0	6.45	29.9	36.3
GlnLys	788	772	457	1270	1330
Glu	291	283	149	502	515
Gly	565	551	304	1010	1080
LeuIlePro-OH	108	102	60.9	222	266
Met	22.3	21.6	11.7	40.1	44.4
Orn	85.0	78.2	39.6	194	211
Phe	55.5	53.8	35.5	94.5	103
Pro	150	145	89.8	268	305
Tyr	93.9	87.0	40.4	211	241
Val	106	100	57.0	221	247
C0	19.8	18.3	7.89	48.6	53.4
C2	24.1	22.9	10.6	49.5	55.7
C3	2.46	2.24	0.95	5.76	7.35
C3DCIC4OH	0.20	0.19	0.07	0.39	0.41
C4	0.24	0.21	0.10	0.70	0.81
C4DCIC5OH	0.26	0.24	0.12	0.50	0.59
C5	0.10	0.09	0.04	0.28	0.33
C5:1	0.01 ¹	0.01 ¹	0.00 ¹	0.02	0.02
C5DCIC6OH	0.11	0.11	0.05	0.23	0.26
C6	0.05	0.05	0.02 ¹	0.11	0.12
C6DC	0.06	0.06	0.02 ¹	0.15	0.15
C8	0.06	0.06	0.02	0.14	0.15
C8:1	0.09	0.08	0.03	0.22	0.25
C10	0.10	0.09	0.02	0.24	0.27
C10:1	0.04	0.04	0.02	0.08	0.08
C10:2	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C12	0.12	0.11	0.02	0.29	0.33
C12:1	0.10	0.09	0.02	0.27	0.30
C14	0.25	0.24	0.10	0.52	0.55
C14:1	0.14	0.13	0.04	0.37	0.42
C14:2	0.03	0.02	0.01	0.06	0.06

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT

ETC INTERNACIONAL S.A.

Lic. Daniela González

Dirección Técnica

Página 38 de 60

Neonóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Analito	Media	Mediana	Percentiles		
			1	99	99.5
C14OH	0.02	0.02	0.00 ¹	0.04	0.05
C16	4.12	3.99	1.75	7.87	8.34
C16:1	0.29	0.28	0.09	0.54	0.57
C16OH	0.03	0.03	0.01 ¹	0.06	0.07
C16:1OHIC17	0.05	0.05	0.03	0.10	0.12
C18	0.94	0.91	0.45	1.81	2.00
C18:1	1.29	1.26	0.58	2.38	2.50
C18:2	0.17	0.15	0.06	0.47	0.55
C18OH	0.02	0.02	0.00 ¹	0.03	0.03
C18:1OH	0.02	0.02	0.01	0.04	0.05
C18:2OH	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
C20	0.02	0.02	0.01	0.05	0.06
C22	0.01	0.01	0.00 ¹	0.01	0.01
C24	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C26	0.01	0.01	0.00 ¹	0.01	0.02
SA	0.22 ¹	0.21 ¹	0.09 ¹	0.44	0.47
ADO	0.56	0.52	0.21	1.30	1.55
D-ADO	0.02 ¹	0.02 ¹	0.01 ¹	0.04 ¹	0.05 ¹
C20:0-LPC	0.14	0.14	0.06 ¹	0.26	0.30
C22:0-LPC	0.18	0.17	0.07 ¹	0.36	0.38
C24:0-LPC	0.48	0.47	0.24	0.79	0.84
C26:0-LPC	0.30	0.29	0.13	0.56	0.58

¹ El valor se encuentra fuera del intervalo de medición y no se pueden considerar exacto (consulte la sección "Notificación de resultados").

Tabla 20. Estadísticas descriptivas del estudio 2 utilizando el sistema TQD (n=2416).

Analito	Media	Mediana	Percentiles		
			1	99	99.5
Ala	238	229	132	412	441
Arg	12.8	10.4	2.24 ¹	51.6	69.1
Asa	0.18	0.17 ¹	0.06 ¹	0.40	0.49
Cil	12.2	11.6	6.14	24.2	28.1
GlnLys	695	684	385	1120	1180
Glu	200	194	111	353	389
Gly	445	437	242	752	842
LeuIlePro-OH	83.8	76.5	36.9	208	251
Met	20.6	19.2	10.6	48.9	63.5
Orn	58.6	53.6	28.3	152	187
Phe	46.1	44.3	28.8	83.0	91.5
Pro	126	120	72.9	235	272
Tyr	77.8	71.6	32.7	188	211
Val	87.2	80.3	47.3	202	241
C0	18.5	16.7	6.98	50.2	64.3
C2	20.9	19.7	7.84	45.4	50.8
C3	2.14	1.96	0.62	5.44	6.43

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

Analito	Media	Mediana	Percentiles		
			1	99	99.5
C3DCIC4OH	0.14	0.13	0.05	0.33	0.34
C4	0.22	0.19	0.09	0.65	0.73
C4DCIC5OH	0.22	0.21	0.10	0.47	0.59
C5	0.09	0.08	0.04	0.33	0.42
C5:1	0.01	0.01	0.00 ¹	0.01	0.01
C5DCIC6OH	0.10	0.09	0.04	0.20	0.22
C6	0.05	0.04 ¹	0.02 ¹	0.11	0.12
C6DC	0.06	0.05	0.02 ¹	0.13	0.15
C8	0.06	0.05	0.02	0.13	0.17
C8:1	0.10	0.09	0.03	0.28	0.36
C10	0.09	0.08	0.02	0.23	0.27
C10:1	0.04	0.04	0.02	0.09	0.10
C10:2	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C12	0.10	0.09	0.02	0.26	0.28
C12:1	0.10	0.09	0.02	0.28	0.31
C14	0.19	0.18	0.05	0.41	0.44
C14:1	0.12	0.11	0.03	0.32	0.35
C14:2	0.03	0.03	0.01	0.06	0.07
C14OH	0.02	0.01	0.00 ¹	0.04	0.04
C16	3.35	3.24	0.81	6.48	7.02
C16:1	0.20	0.20	0.03	0.43	0.47
C16OH	0.02	0.02	0.00 ¹	0.05	0.05
C16:1OHIC17	0.04	0.04	0.01 ¹	0.07	0.08
C18	0.81	0.78	0.34	1.58	1.68
C18:1	1.10	1.07	0.50	2.07	2.25
C18:2	0.18	0.15	0.06	0.67	0.79
C18OH	0.01	0.01	0.00 ¹	0.03	0.03
C18:1OH	0.02	0.02	0.01	0.04	0.04
C18:2OH	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C20	0.02	0.02	0.01	0.04	0.05
C22	0.00 ¹	0.00 ¹	0.00 ¹	0.01	0.01
C24	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C26	0.01	0.01	0.00 ¹	0.06	0.11
SA	0.19 ¹	0.19 ¹	0.09 ¹	0.31	0.33
ADO	0.41	0.38	0.16	1.01	1.18
D-ADO	0.01 ¹	0.01 ¹	0.00 ¹	0.03 ¹	0.03 ¹
C20:0-LPC	0.17	0.15	0.06 ¹	0.40	0.45
C22:0-LPC	0.18	0.17	0.08	0.38	0.41
C24:0-LPC	0.44	0.41	0.22	0.88	0.95
C26:0-LPC	0.26	0.25	0.13	0.50	0.53

¹ El valor se encuentra fuera del intervalo de medición y no se pueden considerar exacto (consulte la sección "Notificación de resultados").

Si se utiliza un valor de corte bajo, las muestras de cribado que obtienen resultados inferiores al valor de corte deben considerarse aparentemente positivas para trastornos metabólicos congénitos, por lo que deben analizarse otra vez y/o confirmarse mediante una prueba diagnóstica.

IF-2023-40864964-APN-INPM#ANMAT
ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología y Biología Molecular
M.N. LBT 02
Página 39 de 60

Si se utiliza un valor de corte alto, las muestras de cribado que obtienen resultados superiores al valor de corte deben considerarse aparentemente positivas para trastornos metabólicos congénitos, por lo que deben analizarse otra vez y/o confirmarse mediante una prueba diagnóstica.

El kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS es un método cuantitativo para determinar el perfil de algunos trastornos metabólicos. Por definición, los marcadores primarios son analitos que son sistemáticamente anómalos (altos o bajos, dependiendo del trastorno) para un trastorno concreto. Por su parte, los marcadores secundarios pueden ser analitos que son anómalos con frecuencia en un trastorno concreto o relaciones de analitos que serán anómalas cuando su concentración relativa se modifique como consecuencia de un bloqueo metabólico. Estos marcadores secundarios pueden ayudar a detectar trastornos en los que el marcador primario puede tener un valor dudoso [31].

El panel de cribado uniforme recomendado (RUSP) es una lista de trastornos recomendados por la Secretaría del Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos (HHS) como parte de los programas globales de cribado neonatal (NBS) que se realizan en los diferentes estados. Los trastornos del RUSP se eligen basándose en las pruebas que respaldan el beneficio potencial neto del cribado, la capacidad de cada estado para realizar el cribado de cada trastorno y la disponibilidad de tratamientos eficaces. La American Academy of Pediatrics (Academia Americana de Pediatría, AAP) identifica marcadores primarios para los trastornos clave y secundarios del RUSP [55], mientras que el American College of Medical Genetics (Colegio estadounidense de genética médica, ACMG) ha publicado algoritmos de cribado neonatal [56]. La directriz del CLSI relativa al cribado neonatal para espectrometría de masas en tándem (NBS04, 2ª edición) [31] incluye una lista de los marcadores primarios y secundarios y de las relaciones asociadas a trastornos metabólicos.

Nota: el Apéndice 1 incluido al final de este folleto contiene información adicional sobre los perfiles de analito relacionados con trastornos concretos.

RENDIMIENTO DEL CRIBADO⁶

El kit 3044-0010 NeoBase 2 Non-derivatized MSMS se comparó con el kit 3040-0010 NeoBase Non-derivatized MSMS en dos laboratorios de cribado rutinario midiendo las concentraciones de analitos con el sistema TQD. Utilizando los datos de un cribado rutinario en recién nacidos, los valores de corte de ambos métodos se determinaron calculando los percentiles 99.5 y 99 para todos los analitos, con excepción de C2. Para C2, el valor de corte aplicado se basó en el percentil 1. Para C0, C3, C16, C18, C18:1 y C17, los valores de corte aplicados se basaron en los percentiles 1, 99.5 y 99. Tenga en cuenta que los valores de corte empleados para evaluar el rendimiento del cribado se aplican únicamente a estos estudios.

En la tabla 20 se muestran los trastornos y la cantidad de muestras con resultado positivo confirmado que se incluyeron en los estudios 1 y 2. En total, se incluyeron 37 muestras en el grupo de trastornos de los aminoácidos, 26 en el grupo de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y 28 en el grupo de los trastornos de los ácidos orgánicos. Además, el grupo de otros trastornos comprendía la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por

⁶ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

déficit de adenosina desaminasa (ADA) y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X), de las que se incluyeron 8 muestras.

Tabla 21. Trastornos y número de muestras retrospectivas con resultado positivo confirmado que se incluyeron en el estudio.

Trastornos de los aminoácidos (AA)		Estudio 1 (TQD) Número de muestras positivas	Estudio 2 (TQD) Número de muestras positivas
Trastorno	Abreviatura		
Argininemia	ARG	1	1
Acidemia arginosuccínica	ASA	1	2
Trastornos del defecto de bipterina en la biosíntesis del cofactor	BIOPT-BS	1	-
Citrulinemia, tipo I	CIT I	3	4
Hiperfenilalaninemia benigna	H-PHE	2	2
Homocistinuria	HCY	-	1
Hipermetoninemia	MET	1	1
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	MSUD	3	3
Deficiencia de la ornitina transcarbamilasa	OTCD	1	2
Fenilcetonuria clásica	PKU	2	2
Tirosinemia de tipo I	TYR I	-	2
Tirosinemia, tipo II	TYR II	-	1
Tirosinemia de tipo III	TYR III	1	-
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (FAO)		Estudio 1 (TQD) Número de muestras positivas	Estudio 2 (TQD) Número de muestras positivas
Trastorno	Abreviatura		
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa, tipo II	CPT II	-	1
Anomalia en la absorción de la carnitina	CUD	2	2
Deficiencia de la L-3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	LCHAD	2	2
Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	MCAD	2	3
Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	SCAD	2	2
Deficiencia de proteína trifuncional	TFP	1	1
Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	VLCAD	3	3

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González

IF-2023-40884964-APN INPM/ANMAT
Biotecnología y Biología Molecular
M.N. LBT 02

Trastornos de los ácidos orgánicos (OA)		Estudio 1 (TQD) Número de muestras positivas	Estudio 2 (TQD) Número de muestras positivas
Trastorno	Abreviatura		
2-metilbutiril glicinuria	2MBG	1	1
Deficiencia de la 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	3MCC	2	2
Acidemia 3-metilglutacónica, tipo I	3MGA	-	1
Acidemia glutárica de tipo I	GA I	3	3
Isobutiril glicinuria	IBG	1	-
Acidemia isovalérica	AIV	2	2
Deficiencia de la holocarboxilasa sintetasa	DMC	1	-
Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa)	MUT	1	2
Acidemia metilmalónica (trastornos de la Cbl)	CblA, CblB	1	-
Acidemia propiónica	PROP	3	2
OTROS TRASTORNOS		Estudio 1 (TQD) Número de muestras positivas	Estudio 2 (TQD) Número de muestras positivas
Trastorno	Abreviatura		
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa	IDCG-ADA	2	2
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X	ALD-X	2	2

En la tabla 21 se muestran los resultados relativos al rendimiento del cribado, que incluyen las muestras retrospectivas con resultado positivo confirmado analizadas con el sistema TQD en el estudio 1.

El rendimiento del cribado para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa (ADA) y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) se evaluó comparando el resultado del kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS con el trastorno clínico. En la tabla 22 se muestran los resultados del estudio 1.

Tabla 22. Coincidencia entre el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS y el kit NeoBase Non-derivatized MSMS en el estudio 1.

Trastornos de los aminoácidos (AA)		NeoBase					
		Percentil 99			Percentil 99,5		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total	Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	62 ¹	70	132	45 ¹	41	86
	Cribado negativo	28	1591	1619	20	1645	1665
	Total	90	1661	1751	65	1686	1751

¹ Incluye las 15 muestras con resultado positivo confirmado para AA con ambos métodos utilizando los valores de corte de los percentiles 99 y 99,5.

Trastornos de los aminoácidos (AA)		NeoBase		
		Percentil 1		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	16 ¹	18	34
	Cribado negativo	16	1687	1703
	Total	32	1705	1737

¹ Incluye 1 muestra con resultado positivo confirmado para OTCD con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 1.

Oxidación de los ácidos grasos (FAO)		NeoBase					
		Percentil 99			Percentil 99,5		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total	Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	80 ¹	40	120	45 ¹	17	62
	Cribado negativo	45	1581	1626	23	1661	1684
	Total	125	1621	1746	68	1678	1746

¹ Incluye las 10 muestras con resultado positivo confirmado para FAO con ambos métodos utilizando los valores de corte de los percentiles 99 y 99,5.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INBM#ANMAT

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

Oxidación de los ácidos grasos (FAO)		NeoBase		
		Percentil 1		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	87 ¹	23 ²	110
	Cribado negativo	42	1586	1628
	Total	129	1609	1738

¹ Incluye 1 muestra con resultado positivo confirmado para CUD con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 1.

² Incluye 1 muestra con resultado positivo confirmado para la ausencia de CUD con NeoBase, pero positivo para su presencia con NeoBase 2 utilizando los valores de corte del percentil 1.

Trastorno de los ácidos orgánicos (OA)		NeoBase					
		Percentil 99			Percentil 99.5		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total	Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	57 ¹	23	80	36 ¹	13	49
	Cribado negativo	11	1660	1671	5	1697	1702
	Total	68	1683	1751	41	1710	1751

¹ Incluye las 15 muestras con resultado positivo confirmado para OA con ambos métodos utilizando los valores de corte de los percentiles 99 y 99.5.

Tabla 23. Rendimiento del cribado para la IDCG por déficit de ADA y para ALD-X utilizando los percentiles 99 y 99.5 en el estudio 1.

IDCG-ADA		Percentil 99			Percentil 99.5		
		Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	2 ¹	75	77	2 ¹	36	38
	Cribado negativo	0	1661	1661	0	1700	1700
	Total	2	1736	1738	2	1736	1738

¹ Incluye las dos muestras con resultado positivo confirmado para IDCG-ADA.

ALD-X		Percentil 99			Percentil 99.5		
		Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	2 ¹	61	63	2 ¹	15	17
	Cribado negativo	0	1675	1675	0	1721	1721
	Total	2	1736	1738	2	1736	1738

¹ Incluye las dos muestras con resultado positivo confirmado para ALD-X.

En la tabla 23 se muestran los resultados relativos al rendimiento del cribado, que incluyen las muestras retrospectivas con resultado positivo confirmado analizadas con el sistema TQD en el estudio 2.

El rendimiento del cribado para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa (ADA) y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) se evaluó comparando el resultado del kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS con el trastorno clínico. En la tabla 24 se muestran los resultados del estudio 2.

Tabla 24. Coincidencia entre el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS y el kit NeoBase Non-derivatized MSMS en el estudio 2.

Trastornos de los aminoácidos (AA)		NeoBase					
		Percentil 99			Percentil 99.5		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total	Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	116 ¹	138	254	78 ²	67	145
	Cribado negativo	41	2353	2394	29	2474 ³	2503
	Total	157	2491	2648	107	2541	2648

¹ Incluye las 19 muestras con resultado positivo confirmado para la detección de AA con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 99.

² Incluye las 18 muestras con resultado positivo confirmado para la detección de AA con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 99.5.

³ Incluye 1 muestra con resultado positivo confirmado para la no detección de AA con ninguno de los métodos utilizando los valores de corte del percentil 99.5.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica

IF-2023-4088490A-BIOLOGIA MOLECULAR
M.N. LBT 02

Trastornos de los aminoácidos (AA)		NeoBase		
		Percentil 1		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	14 ¹	40	54
	Cribado negativo	6	2571	2577
	Total	20	2611	2631

[†] Incluye 2 muestras con resultado positivo confirmado para la detección de OTCD con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 1.

Oxidación de los ácidos grasos (FAO)		NeoBase					
		Percentil 99			Percentil 99,5		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total	Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	160 ¹	83	243	108 ¹	37	145
	Cribado negativo	72	2326	2398	54	2442	2496
	Total	232	2409	2641	162	2479	2641

¹ Incluye las 12 muestras con resultado positivo confirmado para FAO con ambos métodos utilizando los valores de corte de los percentiles 99 y 99.5.

Oxidación de los ácidos grasos (FAO)		NeoBase		
		Percentil 1		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	47 ¹	21	68
	Cribado negativo	10	2554	2564
	Total	57	2575	2632

¹ Incluye 2 muestras con resultado positivo confirmado para CUD y 1 muestra con resultado positivo confirmado para CPT II con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 1.

Trastorno de los ácidos orgánicos (OA)		NeoBase					
		Percentil 99			Percentil 99.5		
		Cribado positivo	Cribado negativo	Total	Cribado positivo	Cribado negativo	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	86 ¹	52	138	42 ²	27	69
	Cribado negativo	25	2479	2504	12	2561 ³	2573
	Total	111	2531	2642	54	2588	2642

¹ Incluye las 13 muestras con resultado positivo confirmado para la detección de OA con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 99.

² Incluye las 12 muestras con resultado positivo confirmado para la detección de OA con ambos métodos utilizando los valores de corte del percentil 99.5.

³ Incluye 1 muestra con resultado positivo confirmado para la no detección de OA con ninguno de los métodos utilizando los valores de corte del percentil 99.5.

Tabla 25. Rendimiento del cribado para la IDCG por déficit de ADA y para ALD-X utilizando los percentiles 99 y 99.5 en el estudio 2.

IDCG-ADA		Percentil 99			Percentil 99,5		
		Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	2 ¹	66	68	2 ¹	51	53
	Cribado negativo	0	2563	2563	0	2578	2578
	Total	2	2629	2631	2	2629	2631

[†] Incluye 2 muestras con resultado positivo confirmado para IDCG-ADA.

ALD-X		Percentil 99			Percentil 99,5		
		Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total
NeoBase 2	Cribado positivo	2 ¹	95	97	2 ¹	40	42
	Cribado negativo	0	2534	2534	0	2589	2589
	Total	2	2629	2631	2	2629	2631

¹ Incluya 2 muestras con resultado positivo confirmado para ALD-X.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

ETC-INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
IF-2023-40884962-APN-SNPM#ANMAT
M.N. LBT 02

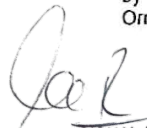
GARANTÍA

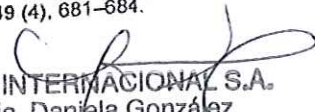
Los resultados aquí presentados se han obtenido por el procedimiento de ensayo indicado. Cualquier cambio o modificación en el procedimiento no recomendado por el fabricante puede afectar a los resultados, en cuyo caso Wallac Oy y sus filiales declinan cualquier responsabilidad y garantía otorgada, expresa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

REFERENCIAS

1. Wilcken, B. et al. (2009): Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years. *Pediatrics* 124, e241–e248.
2. McHugh, D.M.S. et al. (2011): Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet. Med.* 13, 230–254.
3. Lund, A.M. et al. (2012): Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland – Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 107, 281–293.
4. Nyhan, W.L. et al. (2012): *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*, Third edition, CRC Press.
5. Sun, A. et al. (2012): Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. Overview and Outcomes. *Adv. Pediatr.* 59, 209–245.
6. Wilcken, B. et al. (2012): Chapter 3. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. In J.-M. Saudubray et al. (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Pp. 75–86.
7. la Marca, G. (2014): Mass spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 101, 174–182.
8. Therrell, B.L. et al. (2015): Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin. Perinatol.* 39, 171–187.
9. Al-Jasmi, F.A. et al. (2016): Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011–2014). *JIMD Reports* 28, 127–135.
10. Ombrone, D. et al. (2016). Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass Spectrom. Rev.* 35, 71–84.
11. Giguère, Y. and Berthier, M.-T. (2017): Chapter 13. Newborn Screening for Hereditary Tyrosinemia Type I in Québec: Update. In R.M. Tanguay (ed.), *Hereditary Tyrosinemia, Advances in Experimental Medicine and Biology* 959, Pp. 139–146.
12. Stinton, C. et al. (2017): Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone – a systematic review of test accuracy. *Orphanet J. Rare Dis.* 12, 48–55.
13. Therrell, B.L. et al. (2017): Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 121, 308–313.
14. Trinh, M.-U. et al. (2003): Quantification of Glutamine in Dried Blood Spots and Plasma by Tandem Mass Spectrometry for the Biochemical Diagnosis and Monitoring of Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Clin. Chem.* 49 (4), 681–684.


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIO
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lia Daniela González
Dirección Técnica
Biología Molecular
M.N. LBT 02

15. Cavicchi, C. et al. (2009): Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 49, 1292–1295.
16. Batshaw, M.L. et al. (2014): A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol. Genet. Metab.* 113, 127–130.
17. Rüfenacht, V. and Häberle, J. (2015): Mini-Review: Challenges in Newborn Screening for Urea Cycle Disorders. *Int. J. Neonatal Screen.* 1, 27–35.
18. De Biase, I. et al. (2015): Quantitative amino acid analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Implications for the diagnosis of argininosuccinic aciduria. *Clin. Chim. Acta* 442, 73–74.
19. Azzari, C. et al. (2011): Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127 (6), 1394–1399.
20. la Marca, G. et al. (2013): Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (6), 1604–1610.
21. la Marca, G. et al. (2014): The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 88, 201–206.
22. Theda, C. et al. (2014): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: Further evidence high throughput screening is feasible. *Mol. Genet. Metab.* 111, 55–57.
23. Turgeon, C.T. et al. (2015): Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 114, 46–50.
24. Vogel, B.H. et al. (2015): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: Diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol. Genet. Metab.* 114, 599–603.
25. Haynes, C.A. and De Jesús, V.R. (2015): Simultaneous quantitation of hexacosanoyl lysophosphatidylcholine, amino acids, acylcarnitines, and succinylacetone during FIA-ESI-MS/MS analysis of dried blood spot extracts for newborn screening. *Clin Biochem.* 49, 161–165.
26. Moser, A.B. et al. (2016): Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int. J. Neonatal Screen.* 2:15.
27. Kemper, A.R. et al. (2017): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet. Med.* 19 (1), 121–126.
28. CLSI, 2013. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Sixth Edition; CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIO
APODERADO

29. Strnadova, K.A. et al. (2007): Long-Term Stability of Amino Acids and Acylcarnitines in Dried Blood Spots. *Clin. Chem.* 53, 717–722.
30. Adam, B.W. et al. (2011): The stability of markers in dried-blood spots for recommended newborn screening disorders in the United States. *Clin. Biochem.* 44, 1445–1450.
31. CLSI (2017): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline, 2nd edition; CLSI Document NBS04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
32. Winter, T. et al. (2017): Contamination of dried blood spots – an underestimated risk in newborn screening. *Clin. Chem. Lab. Med.* 56, 278–284.
33. Hall, E.M. et al. (2015): Influence of Hematocrit and Total-Spot Volume on Performance Characteristics of Dried Blood Spots for Newborn Screening. *Int. J. Neonatal Screen.* 1, 69–78.
34. Cavedon, C.T. et al. (2005): Age-Related Variations in Acylcarnitine and Free Carnitine Concentrations Measured by Tandem Mass Spectrometry. *Clin. Chem.* 51, 745–752.
35. Clark, R.H. et al. (2014): Gestational Age and Age at Sampling Influence Metabolic Profiles in Premature Infants. *Pediatrics* 134, e37–e46.
36. Gucciardi, A. et al. (2015): Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns. *Pediatr. Res.* 77 (1), 36–47.
37. CLSI (2014): User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline – Third Edition; CLSI Document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
38. CLSI (2014): Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition; CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
39. CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
40. CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
41. Soldin, S. J. et al. (2011). Pediatric Reference Intervals, 7th edition, AACC Press, Washington DC, USA.
42. Lee, S.-Y. et al. (2006): A Report of Two Families with Sarcosinaemia in Hong Kong and Revisiting the Pathogenetic Potential of Hypersarcosinaemia. *Ann. Acad. Med. Singapore* 35, 582–584.
43. Carducci, C. et al. (2006): Quantitative determination of guanidinoacetate and creatine in dried blood spot by flow injection analysis-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta* 364, 180–187.

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT
ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Página 45 de 60
M.N. LBT 02

44. Pauli-Magnus, C. et al. (2000): Characterization of the Major Metabolites of Verapamil as Substrates and Inhibitors of P-glycoprotein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 376–382.
45. Houten, S.M. et al. (2013): Genetic basis of hyperlysinemia. *Orphanet J. Rare Dis.* 8:57.
46. Williams, J.P. et al. (2015): Waters application note. Gas-Phase Separation of Benzocaine Protonation Site Isomers and Phenylalanine Using Travelling-Wave Ion Mobility MS.
47. Abdenur, J.E. et al. (1998): Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: False positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J. Inher. Metab. Dis.* 21, 624–630.
48. Yamada, K. et al. (2015): Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Mol. Genet. Metab.* 116, 192–194.
49. Boemer, F. et al. (2014): Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 111, 52–54.
50. Minkler, P.E. et al. (2017): Correcting false positive medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency results from newborn screening; synthesis, purification, and standardization of branched-chain C8 acylcarnitines for use in their selective and accurate absolute quantitation by UHPLC–MS/MS. *Mol. Genet. Metab.* 120, 363–369.
51. Malvagia, S. et al. (2015): Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin. Chim. Acta* 450, 342–348.
52. Armangue, T. et al. (2017): Neonatal detection of Aicardi Goutières Syndrome by increased C26:0 lysophosphatidylcholine and interferon signature on newborn screening blood spots. *Mol. Genet. Metab.* 122, 134–139.
53. Kratz, L.E. and Albert, J.S. (2016): 2-Ethylhexanoic acid, found in common plasticizers, leads to an artificial increase in C8 acylcarnitine levels in two neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Clin. Chim. Acta* 461, 59–60.
54. CLSI (2018): Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
55. Sweetman, L. et al. (2006): Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* 117, S308–S314.
56. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001-. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/>

Última revisión 4 de febrero de 2022

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

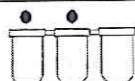
NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit 3044-0010

Protocolo resumido

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

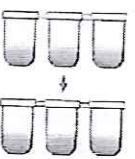
Reconstituya el vial del estándar interno NeoBase 2		Añada 1.4 mL de solución de extracción NeoBase 2 al vial del estándar interno. Mezcle durante un período comprendido entre 60 y 70 minutos y, después, introduzca la mezcla en un baño de ultrasonidos durante 3 minutos a +35 °C.
Si está realizando el análisis para la SA o el Asa, prepare la solución de trabajo de extracción (EWS).		Transfiera 126 mL de solución de extracción NeoBase 2 a un frasco. Pipetee 2.6 mL de solución de ensayo de succinilacetona NeoBase 2 y 1.3 mL de estándar interno reconstituido. Mezcle concienzudamente evitando el contacto con el tapón roscado.
Si no está realizando el análisis para la SA o el Asa, prepare la solución de trabajo de extracción (EWS)		Transfiera 129 mL de solución de extracción NeoBase 2 a un frasco. Pipetee 1.3 mL de estándar interno reconstituido. Mezcle concienzudamente evitando el contacto con el tapón roscado.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Perfore los controles y las muestras desconocidas		Utilice la microplaca
Añada la solución de trabajo de extracción		125 µL por pocillo
Cubra la placa		Cubra la microplaca con una cubierta adhesiva para microplacas para reducir al mínimo la evaporación de la solución de trabajo de extracción

Continuación →

IF-2023-40884964-APN-INRM#ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
Página 46 de 60 N. LBT 02

Incubación de la muestra de sangre seca		Agite a una velocidad de entre 650 y 750 rpm durante 30 min a 45°C
Descubra		Retire con cuidado la cubierta de la microplaca
Transfiera a la nueva microplaca		Transfiera 100 µL a la nueva microplaca
Cubra la placa		Cubra la placa con una cubierta adhesiva para microplacas para reducir al mínimo la evaporación de la solución de trabajo de extracción
Cargue la placa en el automuestreador		Inicie el software de la aplicación y cree listas de trabajo utilizando las concentraciones de los patrones internos NeoBase 2 y el método de adquisición adecuados.
Si está realizando el análisis para la SA o el Asa, deje reposar durante 1 hora a temperatura ambiente.		Deje reposar la placa a temperatura ambiente durante al menos 1 hora antes de realizar la medición.
Mida		Inicie la medición en el software de aplicación.

APÉNDICE 1

El panel de cribado uniforme recomendado (RUSP) es una lista de trastornos recomendados por la Secretaría del Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos (HHS) como parte de los programas globales de cribado neonatal (NBS) que se realizan en los diferentes estados. Los trastornos del RUSP se eligen basándose en las pruebas que respaldan el beneficio potencial neto del cribado, la capacidad de cada estado para realizar el cribado de cada trastorno y la disponibilidad de tratamientos eficaces [1]. La American Academy of Pediatrics (Academia Americana de Pediatría, AAP) identifica marcadores primarios para los trastornos clave y secundarios del RUSP [2], mientras que el American College of Medical Genetics (Colegio estadounidense de genética médica, ACMG) ha publicado algoritmos de cribado neonatal [3]. La directriz del CLSI relativa al cribado neonatal para espectrometría de masas en tándem (NBS04, 2ª edición) [4] incluye una lista de los marcadores primarios y secundarios y de las relaciones asociadas a trastornos metabólicos.

La tabla 1 incluye los trastornos metabólicos principales del RUSP, así como los marcadores primarios asociados procedentes de las hojas de acción (ACT Sheets) y de los algoritmos de confirmación para recién nacidos de la AAP o el ACMG y todos los marcadores primarios y secundarios mencionados en la 2ª edición de la directriz NBS04 del CLSI. La tabla 2 incluye la misma información, pero para los trastornos metabólicos secundarios del RUSP. La presencia de marcadores secundarios ayuda a respaldar los resultados del cribado, pero dichos marcadores no son suficientes como cribado independiente/primario para cada trastorno concreto.

Tabla 1. Trastornos metabólicos principales del RUSP y otros trastornos, marcadores primarios asociados según la AAP y el ACMG y marcadores primarios y secundarios asociados según la 2ª edición de la directriz NBS04 del CLSI.

Trastornos principales del RUSP	Trastorno metabólico			Abreviatura	Marcador primario [2,3]	Marcadores primarios y secundarios [4]
	Trastorno de los ácidos orgánicos	Trastornos de oxidación de los ácidos grasos	Trastornos relacionados con aminoácidos			
Acidemia propiónica	X			PROP	C3	C3,C16:1OH,C17
Acidemia metimálica (metimálica-CoA mutasa)	X			MUT, MMA	C3	C3,C16:1OH,C17
Acidemia metimálica (trastornos de la cobalamina)	X			CbA, CbB	C3	C3,C16:1OH,C17
Acidemia isovalérica	X			AIIV	C5	C5
Deficiencia de la 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	X			3MCC	C5OH	C5OH
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	X			HMG	C5OH	C5OH, C8DC
Deficiencia de la holocarboxilasa sintetasa	X			DVC	C5CH	C5OH,C3
Deficiencia de beta-cetotolasa	X			BKT	C5OH	C5:1, C5OH, C4 OH
Acidemia glutámica tipo I	X			GAI	C5DC	C5DC
Deficiencia de absorción de carnitina/defecto del transporte de carnitina		X		CUD	C0	C0(low), C2(low), C3 (low), C16 (low), C18 (low), C18:1 (low)
Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media		X		MCAD	C8, C8, C10	C8,C8,C10,1,C10

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González

Página 47 de 60

Dirección Técnica
Biotecnología y Diagnóstico Molecular

Trastornos principales del RUSP	Trastorno metabólico			Abreviatura	Marcador primario [2,3]	Marcadores primarios y secundarios [4]
	Trastorno de los ácidos orgánicos	Trastornos de oxidación de los ácidos grasos	Trastornos relacionados con aminoácidos			
Deficiencia de la aco-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga		X		VLCAD	C14:1	C14, C14:1, C14:2, C12, C12:1
Deficiencia de L-3 hidroxico-CoA deshidrogenasa de cadena larga		X		LCHAD	C16-OH, C18 1-OH	C18OH, C16OH, C16:1OH, C17, C18 1OH, C14OH, C18 2OH
Deficiencia de proteína trifuncional		X		TFP	C16-OH, C18 1-OH	C18OH, C16OH, C16:1OH, C17, C18 1OH, C14OH, C18 2OH
Aciduria argininosuccinica			X	ASA	Cit	ASA, Cit
Citrulinemia, tipo I			X	CIT I	Cit	Cit
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce			X	MSUD	Leu:ona	LeuValPro-OH, Val
Homocistinuria			X	HCY	Mel	Mel
Fenilketonuria clásica			X	PKU	Phe	Phe
Tirosinemia de tipo I			X	TYR I	Tyr	SA, Tyr
Trastornos principales del RUSP	Otros trastornos			Abreviatura	Marcador primario [4]	Marcadores primarios y secundarios [4,5,6]
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa ¹		X		IDCG-ADA	ADO, D-ADO	ADO, D-ADO
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X ²		X		ALD-X	C26:0-LPC	C26:0-LPC, C24:0-LPC, C22:0-LPC, C20:0-LPC, C26, C24, C22, C20

¹ Los marcadores enumerados, ADO y D-ADO, solo están asociados a la IDCG por déficit de ADA y no a otros tipos de IDCG

² Los marcadores primarios y secundarios asociados a la ALD-X están basados en la 2ª edición de la directriz NBS04 del CLSI [4] y en las publicaciones existentes [5,6]

Tabla 2. Trastornos metabólicos secundarios del RUSP, marcadores primarios asociados según la AAP y el ACMG y marcadores primarios y secundarios asociados según la 2ª edición de la directriz NBS04 del CLSI.

Trastornos secundarios del RUSP	Trastorno metabólico			Abreviatura	Marcador primario [2,3]	Marcadores primarios y secundarios [4]
	Trastorno de los ácidos orgánicos	Trastornos de oxidación de los ácidos grasos	Trastornos relacionados con aminoácidos			
Acidemia metilmalónica con homocistinuria	X			cbC, cbD	C3	C3, C16 1OH, C17
Acidemia malónica	X			MAL	C3DC	C3DC
Isobutiril glicinuria	X			IBG	C4	C4
2-metilbutiril glicinuria	X			2MBG	C5	C5
Acidemia 3-metilglutárica, tipo I	X			3MGA	C5OH	C5OH
Acidemia 2-metil-3-hidroxi-glutarica	X			2M3HGA	C5OH	C5OH, C5:1
Deficiencia de la aco-CoA deshidrogenasa de cadena corta		X		SCAD	C4	C4
Deficiencia de L-3-hidroxico-CoA deshidrogenasa de cadena mediana		X		MSCHAD	C4-OH	C4OH, C6OH

Trastornos secundarios del RUSP	Trastorno metabólico			Abreviatura	Marcador primario [2,3]	Marcadores primarios y secundarios [4]
	Trastorno de los ácidos orgánicos	Trastornos de oxidación de los ácidos grasos	Trastornos relacionados con aminoácidos			
Acidemia glutárica, tipo II		X		GA II (MADD)	Especies C4, C5, C4-C18 saturadas y no saturadas	Especies C4-C18 saturadas y no saturadas
Deficiencia de cetoacil-CoA trolasa de cadena media		X		MCKAT	C8, C8-OH, C10-OH	C8, C10
Deficiencia de 2,4-dienol-CoA reductasa		X		DE RED	C10:2	C10:2
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo I		X		CPT-1	C0 (high), C0/C16+C18	C0 (high), C16 (low), C18 (low), C18:2 (low), C18:1 (low)
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo II		X		CPT-2	C16 y/o C18:1	C14, C16, C18, C16:1, C18:2, C18:1, C2 (low)
Deficiencia de carnitina acilcarnitina transferasa		X		CACT	C16 y/o C18:1	C14, C16, C18, C16:1, C18:2, C18:1, C2 (low)
Argininemia			X	ARG	Arg	Arg
Citrulinemia, tipo II			X	CIT-2	Cit	Cit
Hipermetioninemia			X	MET	Mel	Mel
Hiperfenilalaninemia benigna			X	H-PHE	Phe	Phe
Defecto de bipterina en la biosíntesis del cofactor			X	BIOPT (BS)	Phe	Phe
Defecto de bipterina en la regeneración del cofactor			X	BIOPT (REG)	Phe	Phe
Tirosinemia, tipo II			X	TYR-2	Tyr	Tyr
Tirosinemia de tipo III			X	TYR-3	Tyr	Tyr

Referencias:

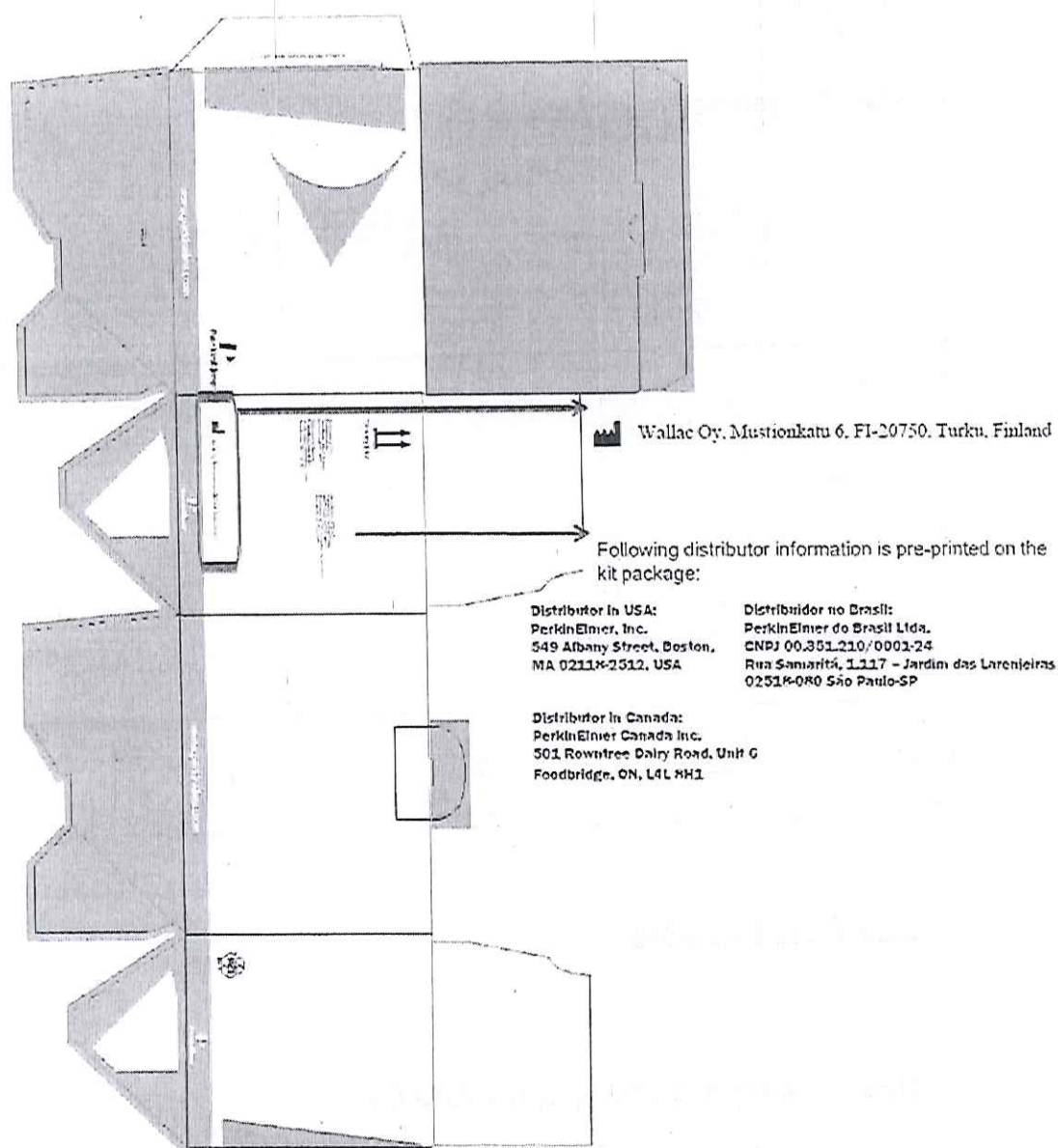
1. Recommended Uniform Screening Panel (panel de cribado uniforme recomendado, RUSP; versión de julio de 2018). Disponible en: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/hereditary-disorders/rusp/rusp-uniform-screening-panel.pdf>
2. Sweetman, L. et al. (2006): Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. Pediatrics 117, S308-S314.
3. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms (Internet). Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001-. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/>
4. CLSI (2017): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline, 2nd edition; CLSI Document NBS04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
5. Turgeon C.T. et al. (2015): Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. Mol. Genet. Metab. 114(1), 46-50.
6. Huffnagel, I.C. et al. (2017): Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. Mol. Genet. Metab. 122(4), 209-215.

ETC INTERNACIONAL SA
MARIELA A. RAVEGILIA
APODERADO

IF-2023-40884964-APN-INPM-ANMAT
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

3. CAJA:

Inner dimensions (W x L x H) 203 x 136 x 10 mm (Item No. 11550481 / 01)

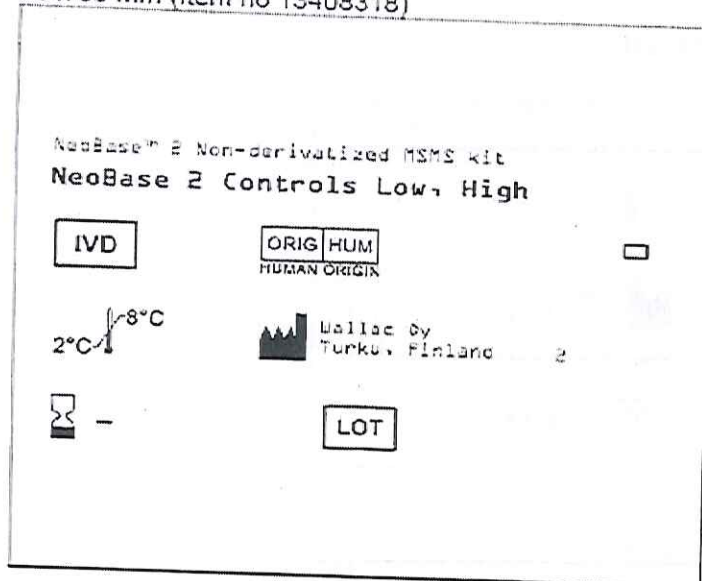


Carla
ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

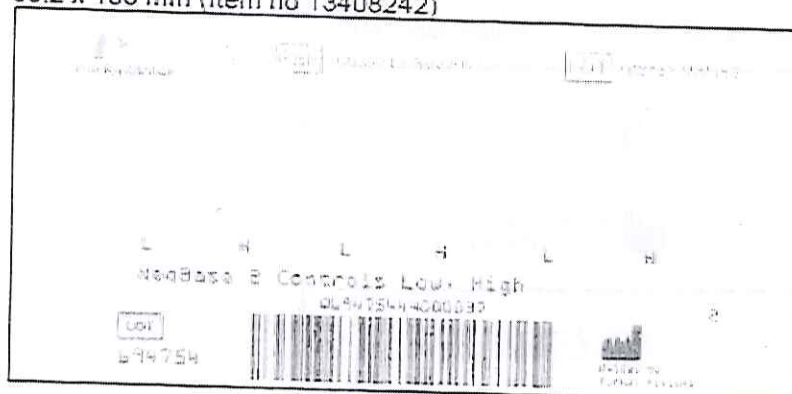
[Signature]
ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
IF-2023-40884964-APN-FINRM/ANMAT
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

4. ETIQUETAS DE LOS COMPONENTES:

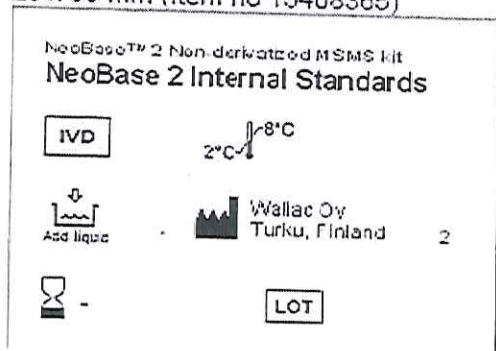
60 x 85 mm (Item no 13408318)



53.2 x 108 mm (Item no 13408242)



25 x 33 mm (Item no 13408365)



ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

60 x 85 mm (Item no 13408195)

Microplate, U-bottomed

10 plates / plaques / Platten / placas / plastre / placas / platter / plader

IVD



2°C 30°C



Wallac Oy
Turku, Finland

1



Exp.date

LOT

Lot no.

60 x 85 mm (Item no 13408374)

Adhesive microplate covers

10 sheets / feuilles / Karten / hojas / fogli / folhas / blad / ark

IVD



2°C 30°C



Wallac Oy
Turku, Finland

1



Exp.date

LOT

Lot no.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela Gonzalez
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT

NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions 3045-0010

1. ETIQUETA DEL KIT:

185 x 107.9 mm

NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions		3045-0010
Intended for use with the NeoBase 2 Non-derivatized MSMS Kit to extract target analytes from dried blood spots and to carry target analytes to the MSMS system / Prévu pour l'utilisation avec le module NeoBase 2 Non-derivatized MSMS pour extraire des analytes cible à partir de taches de sang séché et pour amener les analytes cible dans le système MSMS / Zur Verwendung mit dem NeoBase 2 Non-derivatized MSMS Kit zur Extraktion von Zielanalyt aus Trockenblutspuren und zur Überführung der Zielanalyte in das MSMS-System / Está diseñado para utilizarse con el kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS para obtener un extracto de analitos diana en gotas de sangre seca y trasladarlo al sistema de espectrometría de masa en tandem (MSMS) / Destinato all'uso con il kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS per estrarre gli analiti d'interesse dalle macchie di sangue essiccate e trasferirli nel sistema MSMS / É para ser utilizado com o kit NeoBase 2 Non-derivatized MSMS para extrair analitos alvo de manchas de sangue seco e transportar analitos alvo para o sistema MSMS / Avsett för användning med NeoBase 2 Non-derivatized MSMS-kit för att extrahera målanalyt från torkade blodfläckar och för att överföra målanalyt till MSMS-systemet / Børget til brug med NeoBase 2 Non-derivatized MSMS-kit til ekstrahere analysekomponenter fra tørrede blodpletter og for at overføre analysekomponenter til MSMS-systemet		
Neo MSMS Flow Solvent: 1 bottle / Solvant de phase mobile Neo MSMS: 1 bouteille / Neo MSMS Flowmittel: 1 Flasche / Solvente de flujo Neo MSMS: 1 frasco / Fase mobile (flow solvent) Neo MSMS: 1 bottiglia / Solvente de fluxo Neo MSMS: 1 frasco / Neo MSMS-Abflosslösung: 1 flaske / Neo MSMS-Flowspjalling: 1 flaske		800 mL
NeoBase 2 Extraction Solution: 1 bottle / Solution d'extraction NeoBase 2: 1 bouteille / NeoBase 2 Extraktionslösung: 1 Flasche / Solución de extracción NeoBase 2: 1 frasco / Soluzione di estrazione NeoBase 2: 1 bottiglia / Solução de extragão NeoBase 2: 1 frasco / NeoBase 2-extraktionslösning: 1 flaske / NeoBase 2-ekstraktionsløsning: 1 flaske		320 mL
Distributor in the U.S.A.: PerkinElmer, Inc. 595 Albany Street Boston, MA 02115-2512 Distributor in Canada: PerkinElmer Canada Inc. 901 Rawlinson Drive Unit 6 Woodbridge, ON L4L 1R1 Distributor in Brazil: PerkinElmer do Brasil Ltda. CNPJ 00.591.210/0001-34 Rua Samambaia, 1.117-Jardim das Laranjeiras 07078-000 São Paulo, SP Wallas Oy, Mustonkatu 5, FI-20710, Turku, Finland www.perkinelmer.com ParkinElmer		

2. ETIQUETA DE LA CAJA:

80 x 35 mm

NeoBase™ 2 Non-derivatized MSMS kit	
REF 3045-0010	LOT 666666
PN 106666601	2001-01-01
Kit insert version: 1	

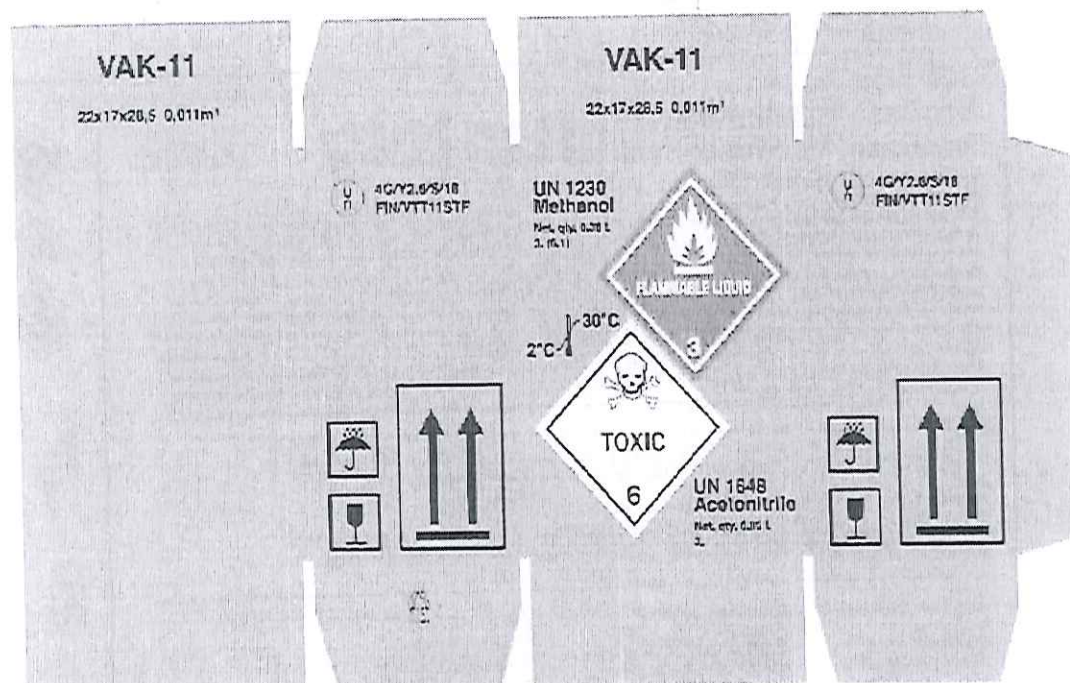
ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotología Molecular
M.N. LBT 02

IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT

3. CAJA:

Inner dimensions (W x L x H) 200 x 150 x 265 mm (Item No. 11550474 07)

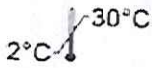


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
IF-2023-40884964-AR-IND-PM-ANMAT
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

4. ETIQUETA DE LOS COMPONENTES:

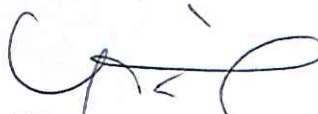
95 x 50 mm (Item no 13408194)

Neo MSMS Flow Solvent			
800 mL	 Keep away from heat and sunlight	DANGER contains Acetonitrile	
	 2°C - 30°C		 Wallac Oy Turku, Finland 1
 Exp.date	LOT	Lot no.	

95 x 50 mm (Item no 13408372)

NeoBase™ 2 Non-derivatized Assay Solutions				
NeoBase 2 Extraction Solution		DANGER contains Methanol		
360 mL	 2°C - 30°C	 Store in the dark	2	
	 Wallac Oy Turku, Finland	 -	LOT	


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIO
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular

IF-2023-40884964-APN-INPM-ANMAT

NeoBase™ 2 Succinylacetone Assay Solution 3046-0010

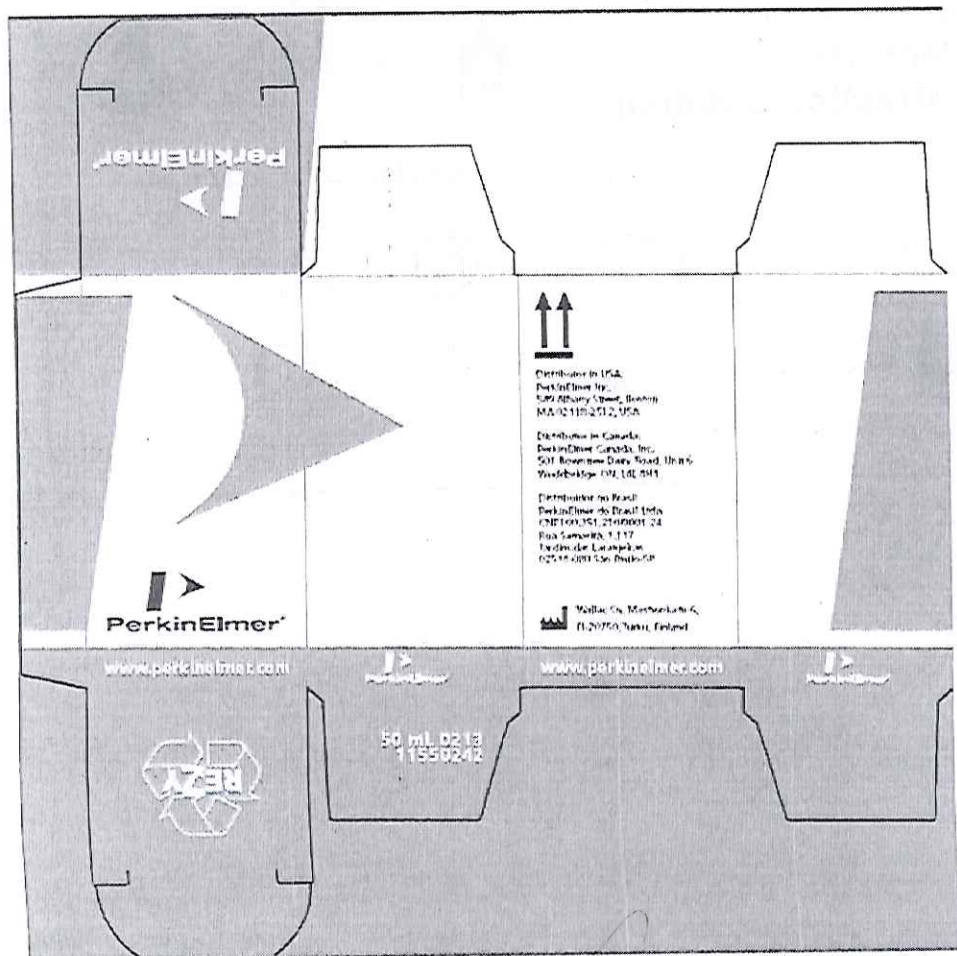
1. ETIQUETA DE LA CAJA:

80 x 35 mm

NeoBase™ 2 Succinylacetone Assay Solution		3046-0010	
2.8 mL	Rx Only		
		2°C - 8°C	2
 2000-00-00	 LOT	 PN	Back no.
		 DANGER	
		(01)06438147366829 (17)0C0000 (10)	
		 	
		Made in Finland	

2. CAJA:

Inner dimensions (W x L x H) 41 x 41 x 35 mm

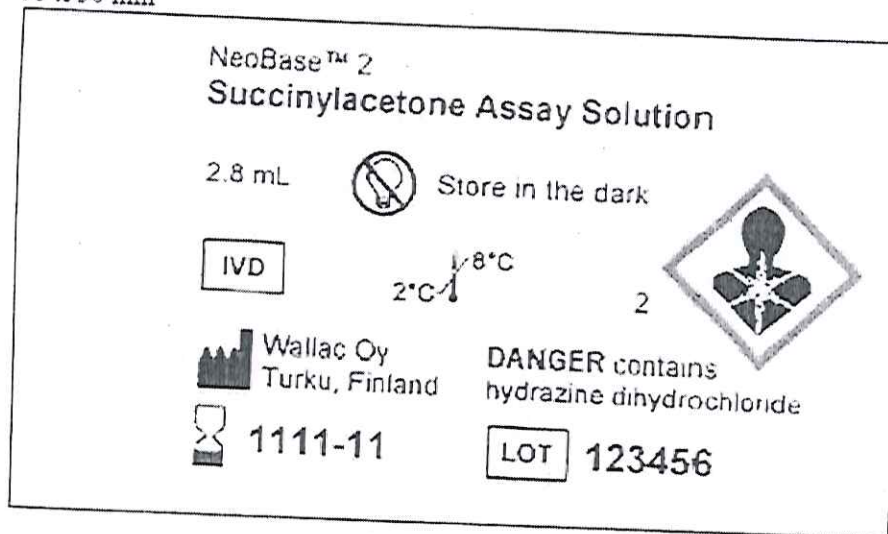


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVE
APODERADO

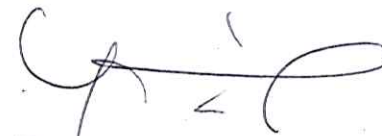
ETC INTERNACIONAL S.A.
2023-40884964-APN-HPM#ANMAT
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

3. ETIQUETAS DE LOS COMPONENTES:

55 x 30 mm




ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Sobre rótulos

Código: 3044 - 0010

NeoBase 2 Non - derivatized MSMS kit, 960 det.

Autorizado ANMAT: 1215 - 82

Desp. de Importación: ??????



Dirección Técnica: Daniela González
MN: LBT02
Allende 3274 (C1417BMV) CABA
Tel.: (011) 4639 3488
e - mail: direccion.tecnica@etcint.com.ar

Código: 3045 - 0010

NeoBase 2 Non - derivatized Assay Solutions, 960 det.

Autorizado ANMAT: 1215 - 82

Desp. de Importación: ??????



Dirección Técnica: Daniela González
MN: LBT02
Allende 3274 (C1417BMV) CABA
Tel.: (011) 4639 3488
e - mail: direccion.tecnica@etcint.com.ar

Código: 3046 - 0010

NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution, 960 det.

Autorizado ANMAT: 1215 - 82

Desp. de Importación: ??????



Dirección Técnica: Daniela González
MN: LBT02
Allende 3274 (C1417BMV) CABA
Tel.: (011) 4639 3488
e - mail: direccion.tecnica@etcint.com.ar

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO

IF-2023-40884964-CAPIA-INPM#ANMAT

Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

SECRET

SECRET

SECRET



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-40884964-APN-INPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Abril de 2023

Referencia: ETC INTERNACIONAL S.A. rotulos e instrucciones de uso

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 60 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.14 09:07:00 -03:00

Marcela Claudia Rizzo
Directora Nacional
Instituto Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.14 09:07:04 -03:00