

REF			SYSTEM
08821941190	08821941500	100	cobas e 402 cobas e 801

## Español

## Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
AB42 2	10097

## Nota

El valor medido de  $\beta$ -amiloide (1-42) en una misma muestra con ensayos de diferentes fabricantes puede variar debido a los diferentes métodos de análisis y reactivos. Los valores de muestras obtenidos por diferentes métodos de análisis y en diferentes plataformas **cobas e** no pueden intercambiarse.

**Téngase en cuenta que, debido a las propiedades viscosas de la proteína  $\beta$ -amiloide, el punto de corte del ensayo Elecsys indicado en este documento sólo es válido si se observa estrictamente el procedimiento preanalítico descrito en la sección «Obtención y preparación de las muestras».**

Los datos de funcionamiento se generaron a partir de líquido cefalorraquídeo (LCR) congelado. Un resultado positivo de  $\beta$ -amiloide (1-42) en LCR no establece el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) por lo que debería interpretarse conjuntamente con los resultados clínicos.

## Uso previsto

El inmunoensayo de diagnóstico *in vitro* Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II está concebido para la determinación cuantitativa de la proteína  $\beta$ -amiloide (1-42) en líquido cefalorraquídeo (LCR) humano.

- El ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II está destinado al uso en la evaluación de la enfermedad de Alzheimer y otras causas de trastorno cognitivo en sujetos adultos con trastornos cognitivos. Un resultado de test superior al punto de corte concuerda con un resultado negativo por tomografía con emisión de positrones (PET) de amiloide. Una PET de  $\beta$ -amiloide negativa indica la ausencia o un número escaso de placas no neuríticas y no concuerda con un diagnóstico neuropatológico de EA en el momento de la obtención de la imagen reduciendo de este modo la probabilidad de que el trastorno mental del paciente se deba a la EA.
- El ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II está destinado al uso en combinación con el ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF o Elecsys Total-Tau CSF para determinar el cociente en el diagnóstico de la EA u otros trastornos cognitivos en sujetos adultos con trastornos cognitivos donde un resultado positivo y negativo en LCR concuerda con un resultado positivo y negativo por tomografía con emisión de positrones (PET) de amiloide, respectivamente.
- El ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II puede utilizarse por sí solo o en combinación con el ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF o Elecsys Total-Tau CSF como cociente en adultos con deterioro cognitivo leve (DCL) para contribuir a identificar a pacientes con alto y bajo riesgo de deterioro cognitivo definido por un cambio en una puntuación clínica en un período de 2 años.

## Limitaciones de uso

- El ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II constituye un complemento a otras determinaciones diagnósticas.
- Un resultado positivo del ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II y/o un resultado positivo del ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF o del cociente Elecsys Total-Tau CSF y Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II no establece el diagnóstico de la EA ni de otros trastornos cognitivos.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia del ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II para monitorizar las respuestas a tratamientos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

## Características

El ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II está diseñado para detectar el péptido de  $\beta$ -amiloide (1-42), una proteína pequeña de 4 kDa con alrededor de 40 aminoácidos formada tras el desdoblamiento proteolítico de una proteína de membrana llamada proteína precursora amiloidea (APP, por sus siglas en inglés). La APP puede sufrir dos formas alternativas de procesamiento: el corte por la  $\beta$ -secretasa en la parte extracelular y el corte por la  $\gamma$ -secretasa dentro de la proteína de membrana. Siendo de naturaleza hidrofóbica, el péptido  $\beta$ -amiloide (1-42) tiende a formar agregados y oligómeros. Los oligómeros de orden superior forman fibrillas que se acumulan en placas  $\beta$ -amiloideas.<sup>1</sup> El depósito clínicamente relevante de péptidos de  $\beta$ -amiloide (1-42) en el cerebro que constituye una de las 2 características de EA junto con la presencia de ovillos neurofibrilares puede detectarse por varios métodos: (a) la tinción histopatológica *post mortem* de depósitos de  $\beta$ -amiloide (1-42) en tejido cerebral; (b) el uso de marcadores radiológicos que se unen a los depósitos  $\beta$ -amiloideos del cerebro por lo que pueden detectarse *in vivo* con PET; (c) la medición de la concentración de  $\beta$ -amiloide 42 en el LCR que, cuando está disminuida, refleja probablemente su acumulación en el cerebro.<sup>2,3</sup>

Los cambios patológicos del metabolismo de  $\beta$ -amiloide son las primeras alteraciones conocidas durante la evolución de la EA, por lo cual pueden usarse como diagnóstico. Se expresan por una disminución de la concentración de  $\beta$ -amiloide (1-42) en el LCR y un aumento de la concentración de marcadores específicos en el cerebro detectados por PET de amiloide.<sup>4</sup> Actualmente, los criterios diagnósticos para la EA aplicados en la clínica requieren la presencia previa de demencia y se basan principalmente en la exclusión de otros trastornos. No está disponible un método clínico para identificar la EA prodrómica en pacientes con DCL como por ejemplo la afectación leve de la memoria episódica.<sup>5</sup>

Numerosos estudios demuestran que, mientras que la concentración de  $\beta$ -Amyloid (1-42) en LCR disminuye en aproximadamente la mitad respecto a las concentraciones de los controles, las concentraciones de tTau en LCR y pTau 181 en LCR suben alrededor de 2-3 veces más en pacientes con EA leve a moderada en comparación con controles de la misma edad.<sup>6,7</sup> Los valores de tTau en LCR reflejan la intensidad del daño neuronal y axonal y el grado de degeneración. Altas concentraciones de tTau en LCR también están asociadas a una progresión más rápida de DCL a EA.<sup>8</sup> Las concentraciones de pTau 181 en el LCR también se asocian con una progresión más rápida de DCL a EA con un deterioro cognitivo más rápido en los pacientes con EA,<sup>9</sup> así como en los casos de demencia por EA muy leve.

Los biomarcadores LCR pTau y LCR tTau tienen la máxima potencia cuando se usan en combinación con CSF  $\beta$ -Amyloid (1-42) para detectar la progresión probable de DCL a EA.<sup>10</sup>

El uso de biomarcadores de EA ha sido incluido en los nuevos criterios de consenso de investigación para la EA, el deterioro cognitivo leve (DCL) y la EA preclínica, propuestos por el instituto nacional estadounidense sobre el envejecimiento y por la asociación de la enfermedad de Alzheimer. Estos nuevos criterios tienen en cuenta que la demencia debida a EA forma parte de un continuo de fenómenos clínicos y biológicos.<sup>11,12</sup> Los nuevos criterios del grupo de trabajo internacional 2 recomiendan el uso de biomarcadores en LCR o la TEP para la evaluación de pacientes con EA.<sup>13</sup> El comité europeo de medicamentos de uso humano (CHMP) ha publicado una serie de argumentos en favor del uso de biomarcadores en los ensayos clínicos sobre la predemencia y la EA leve a moderada.<sup>14,15</sup>

## Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.<sup>a</sup> incubación: 30  $\mu$ L de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti- $\beta$ -amiloide (1-42) 21F12 y un anticuerpo monoclonal anti- $\beta$ -amiloide (1-42) 3D6 marcado con quelato de rutenio<sup>a)</sup> forman un complejo sándwich.
- 2.<sup>a</sup> incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como AB42 2.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 6.1 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL;  
conservante.
- R1 Anticuerpo anti- $\beta$ -amiloide (1-42)-biotina, 1 frasco, 6.8 mL:  
Anticuerpo biotilado monoclonal anti- $\beta$ -amiloide (1-42) 21F12  
(ratón) 2.0 mg/L; tampón fosfato > 100 mmol/L, pH 7.2; conservante.
- R2 Anticuerpo anti- $\beta$ -amiloide (1-42)-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 6.8 mL:  
anticuerpo monoclonal anti- $\beta$ -amiloide 3D6 (ratón) marcado con  
quelato de rutenio 1.75 mg/L; tampón fosfato > 100 mmol/L, pH 7.2;  
conservante.

## Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Advertencia

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

### Prevención:

P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P280 Llevar guantes de protección.

### Respuesta:

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

### Eliminación:

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

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

## Preparación de los reactivos

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

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

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

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

Estabilidad:	
Sin abrir, a 2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad indicada
En los analizadores	16 semanas

## Obtención y preparación de las muestras

Seguir los pasos indicados a continuación para la obtención de una muestra de LCR y su medición.

**Las notas técnicas forman parte imprescindible de las instrucciones y deben leerse detenidamente para cada paso del procedimiento.**

Pasos	Notas técnicas
1. <b>Hacer una punción lumbar (PL)</b> y efectuar la recogida con el método de goteo por gravedad.	Evitar el uso de jeringas o tubos. Realizar la PL antes de mediodía.
2. <b>No utilice los primeros 2 mL de LCR para la medición con Elecsys AD Biomarker.</b>	Ninguna
3. <b>A continuación, obtenga por lo menos 2.5 mL de LCR directamente en el tubo de LCR [REF] 63.614.625 (Sarstedt) para mediciones del biomarcador AD (Nota: un volumen de llenado de 2.5 mL corresponde al llenado hasta la marca del tubo).</b>	Cada muestra debería controlarse visualmente para detectar hemólisis. No utilice muestras de LCR que parezcan rojizas para la medición de los biomarcadores Elecsys AD, sino que recoja más LCR claro (no hemolítico) en un nuevo tubo de LCR. La recogida de LCR para otros fines puede realizarse a continuación, si es necesario.
4. No procese la muestra de LCR antes de transportarlas al lugar de medición (es decir, evite mezclar/invertir, transferir tubos, alicuotar, congelar y normalmente centrifugar) hasta la medición.	Se recomienda encarecidamente que la muestra se mantenga a 2-8 °C durante el transporte y el almacenamiento hasta el momento de la medición. Las muestras pueden conservarse a 2-8 °C hasta 14 días. Si no es posible transportar y almacenar la muestra a 2-8 °C, puede transportarse/almacenarse a temperatura ambiente (20-25 °C). En este caso, la medición debe realizarse dentro de los 5 días siguientes a la toma de la muestra.

Pasos	Notas técnicas
5. Medición en los sistemas <b>cobas e</b> : colocar el tubo de muestras de LCR directamente en el analizador. Para evitar la evaporación, abrir el tubo de muestra sólo inmediatamente antes de la medición.	-

Estabilidad de las muestras de LCR: 14 días a 2-8 °C y 5 días a 20-25 °C. No utilizar muestras de LCR hemolizadas visiblemente rojas.

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

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

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

Las muestras deben conservarse en recipientes tapados mientras no se usan.

#### Material suministrado

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

#### Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 08821976190, CalSet  $\beta$ -Amyloid (1-42) II para 4 x 1.0 mL
  - [REF] 08821968190, PreciControl  $\beta$ -Amyloid (1-42) II para 6 x 1.0 mL
  - [REF] 63.614.625, Low bind False bottom tube de 2.5 mL, Sarstedt (para la extracción de LCR)
  - Equipo usual de laboratorio
  - Analizador **cobas e**
- Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 402** y **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
  - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
  - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
  - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
  - [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
  - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
  - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
  - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

#### Realización del test

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

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

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

#### Calibración

Trazabilidad: este método ha sido estandarizado frente a los 3 materiales de referencia (CRMs), ERM®-DA480/IFCC, ERM®-DA481/IFCC y ERM®-DA482/IFCC.

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

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

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

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

#### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl  $\beta$ -Amyloid (1-42) II.

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

Asegurar que los resultados para la exactitud y la precisión se encuentren dentro de un intervalo aceptable. Los resultados deben situarse dentro de los intervalos diana definidos para PreciControl  $\beta$ -Amyloid (1-42) II. Además, el usuario debe asegurar una desviación sistemática respecto del valor objetivo asignado dentro de  $\pm 10\%$ , una precisión intermedia CV  $\leq 10\%$  y un error total (ET) máximo dentro de  $\pm 26.5\%$  (ET = |desviación| + 1.65\*CV). Se recomienda utilizar un software apto para las exigencias del control de calidad.

Para aquellos usuarios que no estén familiarizados con la configuración y la aplicación del control de calidad, existe información detallada en el folleto "**Guidance: Statistical Quality Control Rule Implementation**" en inglés, que está disponible a través de [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com). En este folleto se explica, por ejemplo, cómo comprobar si el error total máximo está dentro del intervalo permitido en función de los resultados del control de calidad local, además de otra información útil.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

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

#### Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en pg/mL.

#### Limitaciones del análisis - interferencias

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

#### Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 0.51 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 0.03 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.0031 \text{ mmol/L}$ o $\leq 5 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 10 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 4912 \text{ nmol/L}$ o $\leq 1200 \text{ ng/mL}$
Factores reumatoides	$\leq 4 \text{ UI/mL}$
IgG	$\leq 0.02 \text{ g/dL}$
IgA	$\leq 0.002 \text{ g/dL}$
IgM	$\leq 0.0005 \text{ g/dL}$
Albumina	$\leq 0.05 \text{ g/dL}$

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 48 \text{ pg/mL}$  del valor inicial  $\leq 480 \text{ pg/mL}$  y dentro de  $\pm 10\%$  del valor inicial  $> 480 \text{ pg/mL}$ .

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de  $\beta$ -amiloide (1-42) de hasta 6000 pg/mL.

## Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 17 fármacos de uso extendido. No se encontraron interferencias con el presente ensayo.

### Fármacos de uso común

Fármaco	Concentración analizada mg/L
Paracetamol	156
Acetilcisteína	150
Acetilsalicílico, ácido	30
Ampicilina sódica	75
Ácido ascórbico	52.5
Cefoxitina	750
Ciclosporina	1.8
Doxiciclina	18
Heparina	1100 UI/L
Ibuprofeno	219
Itraconazol	0.06
Levodopa	7.5
Metildopa	22.5
Metronidazol	123
Fenilbutazona	107
Rifampicina	48
Teofilina	60

Se analizaron adicionalmente los siguientes 15 fármacos especiales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

### Fármacos especiales

Fármaco	Concentración analizada mg/L
Atorvastatina	0.75
Clopidogrel	0.3
Digoxina	0.039
Donepezilo	30
Escitalopram	0.192
Esomeprazol	6.9
Furosemida	15.9
Galantamina	250
Hidroclorotiacida	1.13
Lisinopril	0.246
Memantina	0.117
Metformina	12
Metoprolol	1.5
Rivastigmina	45
Simvastatina	1.68

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 48$  pg/mL del valor inicial  $\leq 480$  pg/mL y dentro de  $\pm 10\%$  del valor inicial  $> 480$  pg/mL.

Las interferencias por fármacos se midieron según las recomendaciones dadas en las guías EP07 y EP37 del CLSI y en otras publicaciones. No se han caracterizado los efectos de concentraciones que exceden las recomendadas.

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

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

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

150-2500 pg/mL (definido por el Límite de Cuantificación y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Cuantificación se indican como  $< 150$  pg/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como  $> 2500$  pg/mL.

### Límites inferiores de medición

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco = 50 pg/mL

Límite de Detección = 100 pg/mL

Límite de Cuantificación = 150 pg/mL

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

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

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

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación para la precisión intermedia de  $\leq 30\%$ .

### Datos específicos del funcionamiento del test

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

### Precisión

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

Analizadores <b>cobas e 402</b> y <b>cobas e 801</b>					
Muestra	Media pg/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE pg/mL	CV %	DE pg/mL	CV %
LCR humano 1	157	1.53	1.0	2.44	1.6
LCR humano 2	200	1.83	0.9	3.17	1.6
LCR humano 3	764	15.2	2.0	21.3	2.8
LCR humano 4	973	20.9	2.1	27.2	2.8
LCR humano 5	1042	21.2	2.0	30.1	2.9
LCR humano 6	1186	22.5	1.9	32.6	2.7
LCR humano 7	1243	27.7	2.2	37.3	3.0
LCR humano 8	2124	84.3	4.0	126	5.9
LCR humano 9	2290	21.6	0.9	28.6	1.2
PC <sup>b)</sup>	616	4.86	0.8	6.76	1.1
$\beta$ -Amyloid (1-42) II 1					
PC	1689	12.6	0.7	18.2	1.1
$\beta$ -Amyloid (1-42) II 2					

b) PC = PreciControl

## Especificidad analítica

El test es altamente específico del  $\beta$ -amiloide (1-42) humano. Se ha registrado la siguiente posible reactividad cruzada:<sup>16</sup>

Reactivo interferente	Concentración analizada (pg/mL)	Reactividad cruzada %
$\beta$ -amiloide (1-38)	10000	< 0.9
$\beta$ -amiloide (1-40)	10000	< 1.6

## Comparación de métodos

Una comparación entre el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II, [REF] 08821941190 (analizador **cobas e 402**; y) y el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II, [REF] 08821941190 (analizador **cobas e 801**; x) generó las siguientes correlaciones (pg/mL):

Número de muestras medidas: 133

Passing/Bablok <sup>17</sup>	Regresión lineal
$y = 1.04x - 6.70$	$y = 1.03x - 1.85$
$r = 0.982$	$r = 0.999$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 168 y 2464 pg/mL.

## Funcionamiento clínico

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes (población).

**Nota:** se generaron los datos de funcionamiento clínico con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF de primera generación ([REF] 06986811190) que se correlaciona fuertemente con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II. En un estudio interno de comparación de método (N = 103), el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.999. El ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II ha sido estandarizado de nuevo obteniéndose diferencias sistemáticas entre la primera y la segunda versión. Estas diferencias se consideraron en la definición de los umbrales de decisión clínica.

## Concordancia con la lectura de imágenes por PET de amiloide

La concordancia con las imágenes por PET se ha establecido en un estudio retrospectivo (estudio de Roche RD002145) a partir de muestras de la cohorte BioFINDER.<sup>18</sup> La población primaria de análisis se compuso de 277 pacientes con síntomas cognitivos leves, de los cuales se disponía de muestras de LCR almacenadas y resultados de PET (marcador PET: [18F]-flutemetamol). De los 277 pacientes que participaron en el estudio, 120 tenían un deterioro cognitivo subjetivo, 153 un DCL y 4 no podían categorizarse. La edad media fue de 70 años (intervalo de 59-80 años), 42 %/58 % de los pacientes fueron femeninos/masculinos y 45 %/54 % de los pacientes fueron portadores/no portadores de ApoE4. La mediana (desviación absoluta media de 1.48\*) de los marcadores Elecsys fue al principio: Abeta42, 1048 (593) pg/mL medido con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF de primera generación; pTau, 20.0 (9.4) pg/mL; tTau 240 (100) pg/mL. Las imágenes de PET de amiloide fueron leídas independientemente por 3 lectores especialmente formados y se calificaron las imágenes como positivas o negativas en función del mayor número de votos. Se obtuvieron 110 (40 %) resultados positivos y 167 (60 %) resultados negativos. Los puntos de corte de Abeta42 y los cocientes pTau/Abeta42 y tTau/Abeta42 fueron establecidos a partir de la lectura visual de PET de amiloide.

Se obtuvieron las siguientes tasas de concordancia para los marcadores Elecsys en LCR por la lectura de las imágenes de PET de amiloide:

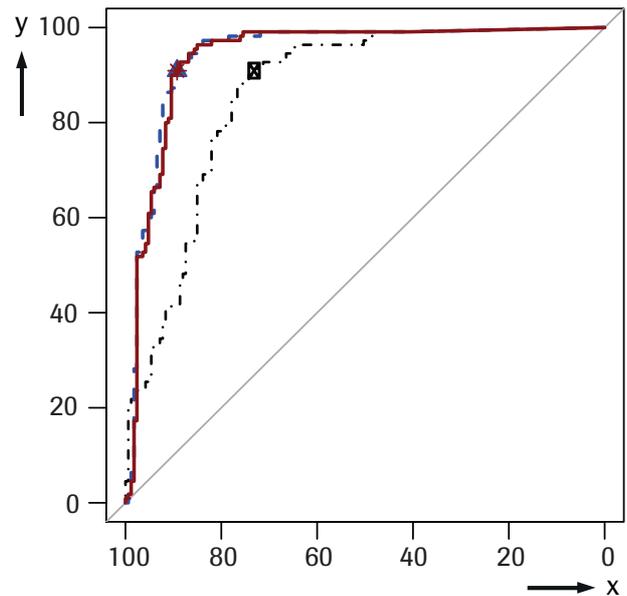
Tasas de concordancia [%] (IC del 95 %) <sup>c)</sup>			
	Abeta42	pTau/Abeta42	tTau/Abeta42
CPP <sup>d)</sup>	90.9 (83.9, 95.6)	90.9 (83.9, 95.6)	90.9 (83.9, 95.6)
CPN <sup>e)</sup>	72.5 (65.0, 79.1)	89.2 (83.5, 93.5)	89.2 (83.5, 93.5)
CPT <sup>f)</sup>	79.8 (74.6, 84.4)	89.9 (85.7, 93.2)	89.9 (85.7, 93.2)

c) Intervalo de confianza

d) CPP = concordancia porcentual positiva (sensibilidad)

e) CPN = concordancia porcentual negativa (especificidad)

f) CPT = concordancia porcentual total



x = CPN (especificidad en %); y = CPP (sensibilidad en %)

· — Abeta42 —\*— cociente tTau/Abeta42 —▲— cociente pTau/Abeta42

Figura: curva ROC (Receiver-Operating Characteristic) de Abeta42 y cocientes pTau/Abeta42 y tTau/Abeta42 con resultado de PET de amiloide. El círculo/triángulo/asterisco denota CPP y CPN en los puntos de corte para los tres biomarcadores, respectivamente; Abeta42, ABC: 86.5 % (82.3 %, 90.7 %); pTau/Abeta42, ABC: 94.4 % (91.5 %, 97.3 %); tTau/Abeta42, ABC: 94.0 % (91.0 %, 97.0 %).

## Identificación de pacientes con riesgo de deterioro cognitivo

En un estudio retrospectivo (estudio de Roche RD002530) efectuado con las muestras de los estudios ADNI1/GO/2 se evaluó la capacidad del marcador individual Abeta42 así como de los cocientes de los biomarcadores pTau/Abeta42 o tTau/Abeta42 para identificar a pacientes con alto y bajo riesgo de deterioro cognitivo definido por un cambio en una puntuación clínica en un período de 2 años.<sup>19</sup> La población de análisis primaria consistió en un total de 619 pacientes de una cohorte con trastorno cognitivo leve precoz (EMCI, 277) y tardío (LMCI, 342) con disponibilidad de mediciones basales de Elecsys CSF. Para cada paciente existió una evaluación basal de la Suma de Cajas de la puntuación Clinical Dementia Rating (CDR-SB) y un breve examen del estado mental (Mini-Mental State Examination, MMSE). La edad promedio de los 619 participantes fue de 72 años (intervalo 54- 91 años), 41 %/59 % femenino/masculino, la escolaridad media fue de 16 años (intervalo 6-20 años) y 51 %/39 %/11 % fueron portadores de alelos 0/1/2 ApoE4. Se obtuvieron las siguientes puntuaciones clínicas promedio (desviación estándar, DE): CDR-SB, 1.5 (0.9) en el inicio, 2.3 (2.1) después de 2 años; MMSE, 27.7 (1.8) en el inicio, 26.6 (3.3) después de 2 años. La mediana (desviación absoluta mediana de 1.48\*) de las concentraciones de los marcadores de Elecsys en el LCR fue al principio: Abeta42, 838 (410) pg/mL; pTau, 24.0 (12.0) pg/mL; tTau, 257 (107) pg/mL.

La capacidad de los biomarcadores para distinguir entre pacientes con bajo y alto riesgo de deterioro cognitivo (medido por los cambios en el CDR-SB o MMSE) dentro de 2 años se evaluó con modelos de efectos mixtos lineales. Los modelos se ajustaron a la edad, el sexo, los años de escolaridad y el valor basal de la puntuación clínica respectiva.

Debido a los diferentes procedimientos de manipulación preanalítica entre BIOFINDER y ADNI, se utilizó un estudio de extrapolación RD002475 para ajustar los puntos de corte de Biofinder a ADNI basado en la optimización para la concordancia con la PET de amiloide.

Con estos puntos de corte para el análisis del deterioro cognitivo, se obtuvo el siguiente cambio promedio según un modelo en las puntuaciones clínicas (CDR-SB; MMSE) entre valores basales y después de 2 años en el grupo negativo (efecto (1)) y en grupos positivos y negativos (efecto (2)):

Puntuación clínica	Biomarcador	Efecto (1) estimado (IC del 95 %)	Efecto (2) estimado (IC del 95 %)
CDR-SB	Abeta42	0.31 (0.16, 0.46)	1.10 (0.89, 1.31)
	pTau/Abeta42	0.17 (0.02, 0.32)	1.42 (1.21, 1.62)
	tTau/Abeta42	0.21 (0.07, 0.35)	1.41 (1.20, 1.62)
MMSE	Abeta42	-0.25 (-0.53, 0.04)	-1.79 (-2.19, -1.40)
	pTau/Abeta42	-0.08 (-0.36, 0.20)	-2.17 (-2.56, -1.77)
	tTau/Abeta42	-0.13 (-0.40, 0.14)	-2.19 (-2.58, -1.79)

Los 3 biomarcadores separaron a los pacientes con menor riesgo frente a mayor riesgo de deterioro cognitivo dentro de 2 años. Los cocientes mostraron un funcionamiento superior en comparación con el marcador único Abeta42. Por ejemplo, el cambio en el CDR-SB y MMSE a lo largo de 2 años entre los grupos con resultados negativos y positivos con los cocientes pTau/Abeta42 o tTau/Abeta42 difirió en más de 1 y -2.5 unidades (límite de confianza inferior del efecto (2)), respectivamente. Durante 2 años, los pacientes con resultados de cociente negativos no mostraron ningún cambio en el CDR-SB y MMSE que fuera superior a 0.5 y -0.5 (límite de confianza superior del efecto (1)), respectivamente. Estos resultados no cambiaron después del ajuste adicional para el genotipo ApoE4 (número de alelos E4).

Gráfico del curso temporal según un modelo para el cambio en CDR-SB durante 2 años para la clasificación basada en el cociente pTau/Abeta42 (sin ajuste del genotipo ApoE4):

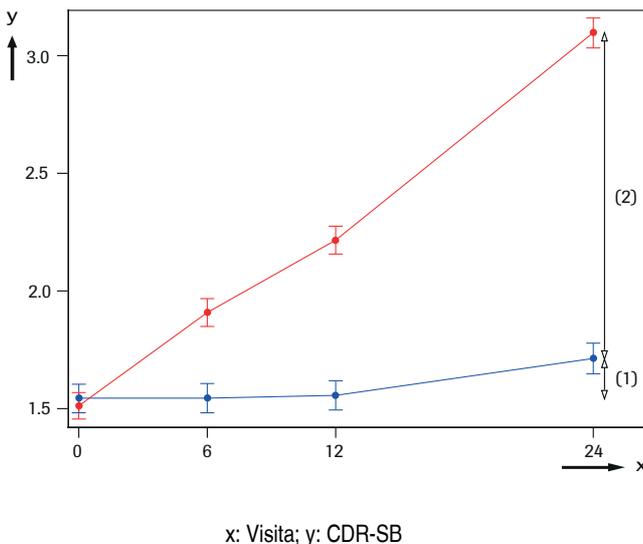


Figura: promedio según modelo y error estándar de CDR-SB en grupos positivos (rojo) y negativos (azul) de cociente pTau/Abeta42 durante el estudio RD002842 para ajustar los puntos de corte para el nuevo protocolo preanalítico medido con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II. El factor de ajuste se generó mediante correlación del procedimiento de manipulación preanalítico de Biofinder, medido con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF de primera generación y el nuevo procedimiento preanalítico, medido con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II.

#### Puntos de corte para la concordancia de la PET y el deterioro cognitivo

Dado que el estudio BioFINDER utilizó un procedimiento preanalítico diferente al descrito en la sección "Obtención y preparación de las muestras" de la presente metódica, se determinó un factor de ajuste en el estudio RD002842 para ajustar los puntos de corte para el nuevo protocolo preanalítico medido con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II. El factor de ajuste se generó mediante correlación del procedimiento de manipulación preanalítico de Biofinder, medido con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF de primera generación y el nuevo procedimiento preanalítico, medido con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II.

Los nuevos puntos de corte derivados para la concordancia de la PET y el deterioro cognitivo mediante el procedimiento preanalítico descrito en la sección "Obtención y preparación de las muestras" se muestran a continuación:

Abeta42  $\leq$  1030 pg/mL  $\Rightarrow$  resultado de test positivo.

Abeta42  $>$  1030 pg/mL  $\Rightarrow$  resultado de test negativo.

Cociente pTau/Abeta42\*  $>$  0.023  $\Rightarrow$  resultado de test positivo.

Cociente pTau/Abeta42\*  $\leq$  0.023  $\Rightarrow$  resultado de test negativo.

\*El cociente debe redondearse a 4 decimales antes de comparar con el valor 0.023. Si la concentración de uno de los analitos está fuera del intervalo de medición, se aplican las siguientes reglas:

En los casos de Abeta42  $<$  150 pg/mL, Abeta42  $>$  2500 pg/mL, pTau  $>$  120 pg/mL, pTau  $<$  8 pg/mL el valor debe ajustarse al límite del intervalo de medición respectivo y se debe calcular el cociente.

Cociente tTau/Abeta42\*  $>$  0.28  $\Rightarrow$  resultado de test positivo.

Cociente tTau/Abeta42\*  $\leq$  0.28  $\Rightarrow$  resultado de test negativo.

\*El cociente debe redondearse a 3 decimales antes de comparar con el valor 0.28. Si la concentración de uno de los analitos está fuera del intervalo de medición, se aplican las siguientes reglas:

En los casos de Abeta42  $<$  150 pg/mL, Abeta42  $>$  2500 pg/mL, tTau  $>$  1300 pg/mL, tTau  $<$  80 pg/mL el valor debe ajustarse al límite del intervalo de medición respectivo y se debe calcular el cociente.

#### Referencias bibliográficas

- Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, et al. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clinical* 2013;2:497-511.
- Blennow K, Zetterberg H, Anne M. Fluid Biomarkers in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect* 2012;2:a006221:1-23.
- Bates KA, Verdile G, Li QX, et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Molecular Psychiatry* 2009;14:469-486.
- Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A, et al. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a current perspective. *Advances in Medical Sciences* 2015;60:76-82.
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6:131-144.
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA.* 2009;302(4):385-393.
- Hampel H, Blennow K. CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(4):379-390.
- Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(5):458-464.
- Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol.* 2009;66(5):638-645.
- Li J-Q, Lan T, Hui-Fu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:476-484.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257-62.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dement* 2011;7:270-279.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-629.

- 14 EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ; 17 November 2011; Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF AB 1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's.
- 15 EMA/CHMP/539931/2014 2; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 28 January 2016; Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
- 16 Bittner T, Zetterberg H, Teunissen CE, et al. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of  $\beta$ -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid. *Alzheimers Dement* 2016;12:517-526.
- 17 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 18 [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)
- 19 <http://www.adni-info.org/>

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

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

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

## Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)  
 +800 5505 6606

