

REF		CONTENT		Analizadores adecuados para el cobas c pack
06542921190	06542921500	Homocysteine Enzymatic Assay (200 pruebas)	ID del sistema 03 7487 1	cobas c 701/702
			ID del sistema 04 7487 1	

Material requerido adicionalmente (no suministrado):

05385504190	HCYS Calibrator Kit (2 x 3 mL)	Código 590	
05142423190	HCYS Control Kit Control 1 (2 x 3 mL)	Código 254	
	HCYS Control Kit Control 2 (2 x 3 mL)	Código 255	
05172152190	Diluent NaCl 9 % (119 mL)	ID del sistema 08 6869 3	

Español

Información del sistema

HCYS: ACN 8778

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación cuantitativa de la L-homocisteína total en suero y plasma humanos en los sistemas **cobas c**. El presente ensayo contribuye al diagnóstico de la hiperhomocisteinemia o de la homocistinuria.

Características

Las mediciones de homocisteína (Hcy) realizadas con este ensayo en suero y plasma humanos, se utilizan como ayuda para el diagnóstico de pacientes bajo sospecha de las deficiencias de hiperhomocisteinemia u homocistinuria.

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido con un grupo tiol que se sintetiza por desmetilación intracelular de la metionina. La Hcy es metabolizada a través de una de estas dos vías: transulfuración y remetilación. Las vitaminas B y el folato son necesarios como sustratos para el metabolismo de la homocisteína. La elevación de los niveles plasmáticos de Hcy se denomina hiperhomocisteinemia. La homocisteína total (tHcy) representa la totalidad de las formas de Hcy incluyendo las formas oxidadas, fijadas a proteínas, formas de tiolactona y formas libres. La hiperhomocisteinemia puede definirse con relación a los niveles de tHcy como leve, intermedia o grave.^{1,2} Las elevaciones de los niveles de Hcy pueden provocar:

- deficiencias genéticas de las enzimas involucradas en el metabolismo de la Hcy como la cistationina beta-sintetasa (CBS), la metionina sintetasa y la metilenetetrahidrofolato reductasa;
- deficiencias nutricionales de vitamina B (B6, B12 y folato), cuyos niveles presentan una relación inversamente proporcional con los niveles de Hcy;
- insuficiencia renal provocada por la compensación defectuosa de Hcy del riñón;
- otras causas entre las que figuran la disfunción tiroidea, cáncer, psoriasis y diabetes, así como diversos fármacos, alcohol, tabaco, café, edad avanzada y menopausia.^{2,3}

La hiperhomocisteinemia cursa con homocistinuria, un trastorno metabólico congénito caracterizado por deficiencias de cistationina β-sintetasa (CBS), una de las enzimas implicadas en el metabolismo de transformación de la Hcy en cisteína.⁴ Se recomienda realizar mediciones de los niveles de tHcy para diagnosticar la deficiencia de CBS. El diagnóstico es muy probable si la elevación de tHcy se acompaña de concentraciones plasmáticas de metionina limitrofes o limitrofes altas, lo que se corrobora cuando los métodos sensibles ofrecen bajas concentraciones plasmáticas de cistationina con un aumento de la proporción de metionina-cistationina.^{5,6} La hiperhomocisteinemia también es característica de los trastornos de remetilación hereditarios. El primer parámetro biomecánico recomendado para determinar la sospecha de un trastorno de remetilación es el plasma tHcy. Los sujetos con trastornos de remetilación suelen presentar concentraciones elevadas de tHcy pero, a diferencia de la deficiencia de CBS, los niveles de metionina suelen permanecer normales o incluso disminuidos.^{6,7} La medición de la tHcy también es recomendable para descartar la deficiencia de CBS en el diagnóstico diferencial de los trastornos hereditarios de metilación como la deficiencia de metionina adenosiltransferasa I/III y la deficiencia

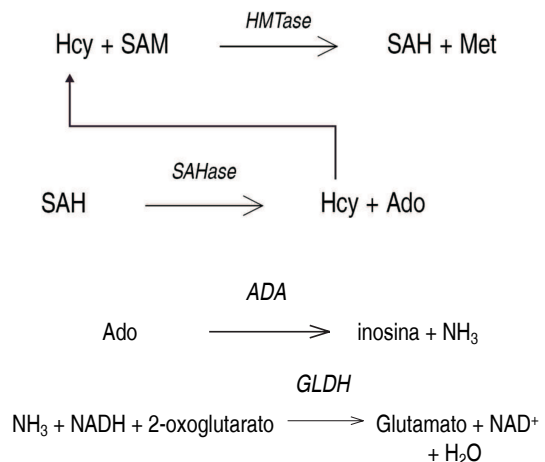
de glicina N-metiltransferasa. En estos casos, un nivel de tHcy bajo o solo ligeramente elevado puede ayudar a descartar una deficiencia de CBS.⁸ Se ha detectado una asociación entre los niveles elevados de tHcy y numerosas condiciones patológicas, incluidas la enfermedad cardiovascular (CVD), el ataque cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer, enfermedades oculares, enfermedades renales crónicas, daños a tejidos óseos, trastornos gastrointestinales, cáncer, defectos congénitos y complicaciones del embarazo.^{2,3,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}

- Las sociedades clínicas consideran que la Hcy constituye un marcador del riesgo de CVD, aunque se requieren más estudios para evaluar si también debe considerarse un factor de riesgo realmente causal.^{9,10,11,22,23}

Recientemente se han establecido normas para la determinación de la homocisteína total en el laboratorio clínico.^{24,25}

Principio del test

El ensayo Homocysteine Enzymatic Assay se basa en un novedoso principio de test (enzyme cycling assay) en que se determina el producto de conversión del cosustrato y no directamente el cosustrato o los productos de conversión de la Hcy. En el presente ensayo, la Hcy oxidada se reduce a Hcy libre la cual, catalizada por una homocisteína S-metiltransferasa, reacciona con un cosustrato, la S-adenosilmetionina (SAM) para formar metionina (Met) y S-adenosilhomocisteína (SAH). La SAH se determina por una serie de reacciones enzimáticas acopladas en las cuales la SAH es hidrolizada para transformarse en adenosina (Ado) y Hcy en presencia de hidrolasa de SAH. En una reacción de conversión, la Hcy formada es reincorporada a un ciclo de reacción que amplifica la señal de detección. La adenosina formada se hidroliza inmediatamente a inosina y amoníaco. En el último paso, la enzima glutamato deshidrogenasa (GLDH) cataliza la reacción del amoníaco con 2-oxoglutarato y NADH para formar NAD⁺. La concentración de Hcy de la muestra es directamente proporcional a la cantidad de NADH convertida a NAD⁺ ($\Delta A_{340\text{ nm}}$).



Reactivos - Soluciones de trabajo

R1 Reactivo de NADH

S-adenosilmetionina 0.1 mmol/L, TCEP* > 0.5 mmol/L,
2-oxoglutarato < 5.0 mmol/L, NADH > 0.2 mmol/L, tampón, pH 9.1
(25 °C), conservante, estabilizador

R2 Reactivo de enzima

Homocisteína S-metiltransferasa (HMTasa) 5.0 kU/L, glutamato
deshidrogenasa (GLDH) 10 kU/L, caseína (bovina) ≤ 0.2 %,
tampón, pH 7.2 (25 °C); conservante, detergente

R3 Reactivo iniciador

Adenosina desaminasa (bovina) 5.0 kU/L, S-adenosilhomocisteína
hidrolasa (SAHasa) 3.0 kU/L, caseína (bovina) ≤ 0.2 %, tampón,
pH 7.2 (25 °C), conservante, estabilizador

*Tris(2-carboxietil)fosfina

Ref. Ref. 06542921190 compuesto de 2 **cobas c** packs: 1 x R1 + R2 y
1 x R3.

R1 está en la posición B y R2 en la posición C del **cobas c** pack 1. R3 está
en la posición C del **cobas c** pack 2.

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.

Preparación de los reactivos

Los reactivos están listos para el uso.

Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 2-8 °C:	Véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del cobas c pack.
----------------------	--

En uso y refrigerado a bordo del analizador:	4 semanas
--	-----------

En el gestor de reactivos ("Reagent Manager"):	1 hora
--	--------

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y
preparar las muestras.

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí
indicados.

Suero.

Plasma: plasma tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico y EDTA
tripotásico.

Centrifugar las muestras de sangre inmediatamente después de recogerlas
para separar el plasma de las células sanguíneas. Las muestras que no
pueden centrifugarse inmediatamente deberían conservarse en hielo y
centrifugarse dentro de una hora. No se recomienda efectuar el ensayo de
Hcy con muestras hemolizadas, turbias o fuertemente lipémicas.

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

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

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles
sobre posibles interferencias por muestras.

Estabilidad: 4 días a 15-25 °C^{25,26}

4 semanas a 2-8 °C²⁷

10 meses a -20 °C (± 5 °C)²⁷

Congelar sólo una vez.

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

Realización del test

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

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no
validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su
definición.

Aplicación para suero y plasma

Definición del test en los analizadores cobas c 701/702

Tipo de medición	2 puntos finales		
Tiempo de reacción/ Puntos de medición	10 / 28-38		
Longitud de onda (sub/princ)	700/340 nm		
Dirección de reacción	Disminución		
Unidades	µmol/L		
Pipeteo de reactivo	Diluyente (H ₂ O)		
R1	176 µL	–	
R2	28 µL	–	
R3	20 µL	–	
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (NaCl)
Normal	14 µL	–	–
Disminuido	14 µL	30 µL	120 µL
Aumentado	14 µL	–	–

Calibración

Calibradores	S1-5: HCYS Calibrator Kit		
	Multiplicar el valor del calibrador HCYS Calibrator Kit específico del lote por los factores indicados a continuación a fin de determinar las concentraciones estándar de la curva de calibración de 5 puntos.		
	S1: 0.050	S4: 0.500	
	S2: 0.100	S5: 1.00	
	S3: 0.250		
Modo de calibración	RCM		

Intervalo de calibraciones Calibración completa

- Cada 7 días en el analizador
- Después de cambiar el lote de reactivos
- Si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

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

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al material de referencia SRM 1955 del NIST.

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

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.

Cálculo

Los sistemas **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Limitaciones del análisis - interferencias

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial para una concentración de analito $> 15 \mu\text{mol/L}$ o dentro de $\pm 1.5 \mu\text{mol/L}$ para una concentración de analito $\leq 15 \mu\text{mol/L}$.

Ictericia:²⁸ sin interferencia significativa hasta un índice I de 20 para la bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente $342 \mu\text{mol/L}$ o 20 mg/dL).

Hemólisis:²⁸ sin interferencia significativa hasta un índice H de 100 (concentración aproximada de hemoglobina: $62 \mu\text{mol/L}$ o 100 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):²⁸ sin interferencia significativa hasta un índice L de 250. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común.^{29,30}

Excepciones: la glutatona a 0.5 mmol/L , la cistationina a $100 \mu\text{mol/L}$ y el piruvato a 0.5 mmol/L .

Las concentraciones de homocisteína pueden ser elevadas en pacientes que toman metotrexato, carbamacepina, fenitoína, óxido nítrico, anticonvulsivos o triacetato de 6-azauridina debido a interferencias con el metabolismo de la homocisteína.^{24,27}

La S-adenosilhomocisteína (SAH) produce una interferencia significativamente positiva. Pero dado que la SAH sólo puede detectarse a concentraciones subnanomolares por litro (sub-nmol/L) en el plasma normal, no es motivo de preocupación.³¹

Se ha propuesto añadir 3-deazaadenosina para inhibir la producción de Hcy en los eritrocitos. No obstante, el ensayo Homocysteine Enzymatic Assay no puede efectuarse con muestras que contienen 3-deazaadenosina por inhibir una de las enzimas clave utilizadas en el ensayo.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).³²

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.

ACCIÓN REQUERIDA

Programación de lavado especial: en los sistemas **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Todos los pasos de lavado necesarios para evitar la contaminación por arrastre están disponibles a través de **cobas link**. En algunos casos se requieren entradas manuales. La lista de las contaminaciones por arrastre puede encontrarse en la versión más actual de la metodología NaOHD/SMS/SmpCln1+2/SCCS. Para más detalles, consulte el manual del operador.

En caso necesario, implemente el lavado especial destinado a evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

3-50 $\mu\text{mol/L}$

Determinar las muestras con concentraciones superiores a través de la función de repetición. En este caso, las muestras se diluyen de 1:5. Los resultados de las muestras diluidas por la función de repetición se multiplican automáticamente por el factor 5.

Límites inferiores de medición

Límite del Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite del Blanco = 3 $\mu\text{mol/L}$

Límite de Detección = 3 $\mu\text{mol/L}$

Límite de Cuantificación = 5.5 $\mu\text{mol/L}$

Tanto el Límite de Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A del 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 error máximo del 30 %. Se ha determinado con muestras con concentraciones bajas de homocisteína.

Valores teóricos

En la mayoría de los laboratorios clínicos estadounidenses se aplica un punto de corte de $15 \mu\text{mol/L}$ para concentraciones normales de Hcy en adultos.

En los laboratorios europeos, se emplea un valor de corte de $12 \mu\text{mol/L}$ para concentraciones normales de Hcy en adultos.²⁵

Tanto la edad como el embarazo y la función renal juegan un papel importante. También debe considerarse la toma de ácido fólico en forma de complemento y para la fortificación de alimentos:

Grupo	ácido fólico añadido	ácido fólico no añadido
(tHcy en ayunas/basal, $\mu\text{mol/L}$)		
Embarazo	8	10
Niños (< 15 años)	8	10
Adultos (15-65 años)	12	15
Ancianos (> 65 años)	16	20

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

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

La precisión se determinó con muestras humanas y controles según la directiva EP5 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) con repetibilidad ($n = 21$) y

precisión intermedia (2 alícuotas por serie, 2 series por día, 21 días). Se obtuvieron los siguientes resultados con un analizador **cobas c 701**:

<i>Repetibilidad</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{mol/L}$	%
Homocysteine Control 1	12.3	0.2	1.3
Homocysteine Control 2	38.9	0.4	1.1
Suero humano A	6.15	0.13	2.1
Suero humano B	16.9	0.2	1.4
Suero humano C	23.3	0.3	1.3

<i>Precisión intermedia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{mol/L}$	%
Homocysteine Control 1	12.2	0.3	2.1
Homocysteine Control 2	39.1	0.8	2.0
Suero humano 1	8.26	0.19	2.3
Suero humano 2	13.1	0.3	2.1
Suero humano 3	30.0	0.5	1.8
Suero humano 4	44.4	1.0	2.2

Los resultados de la precisión intermedia se obtuvieron con un analizador **cobas c 501**.

Los datos obtenidos con los analizadores **cobas c 501** son representativos para los analizadores **cobas c 701**.

Comparación de métodos

Se han comparado los valores de homocisteína en muestras de suero humano obtenidos en un analizador **cobas c 701** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 62

Passing/Bablok ³³	Regresión lineal
$y = 0.979x + 0.267 \mu\text{mol/L}$	$y = 0.974x + 0.212 \mu\text{mol/L}$
$r = 0.974$	$r = 0.997$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 3.65 y 49.0 $\mu\text{mol/L}$.

Referencias bibliográficas

- Selhub J. Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr 1999;19:217-246. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.217. PMID: 10448523
- Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. Int J Mol Sci 2016 Oct 20;17(10):1733.
- Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. Blood 2003 Apr 1;101(7):2483-2488.
- Pasquali M, Longo N. Newborn screening and inborn errors of metabolism. Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Laboratory Medicine, Saunders Elsevier, Philadelphia, 7th edition, 2023, ch. 60, p. 886-887.e37.
- Morris AA, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inher Metab Dis 2017 Jan;40(1):49-74.
- Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inher Metab Dis 2015 Nov;38(6):1007-1019.
- Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inher Metab Dis 2017 Jan;40(1):21-48.
- Barić I, Staufner C, Augoustides-Savvopoulou P, et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders. J Inher Metab Dis 2017 Jan;40(1):5-20.
- Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, et al. Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis: The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. Am J Epidemiol 2018 Jul 1;187(7):1392-1400.
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA 2002 Oct 23-30;288(16):2015-2022.
- Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006 Dec 13;296(22):2720-2726.
- Christine CW, Auinger P, Joslin A, et al. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. Mov Disord 2018 May;33(5):762-770.
- Licking N, Murchison C, Cholerton B, et al. Homocysteine and cognitive function in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2017 Nov;44:1-5.
- Clarke R, Bennett D, Parish S, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. Am J Clin Nutr 2014 Aug;100(2):657-666.
- Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. J Alzheimers Dis 2018;62(2):561-570.
- van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med 2004 May 13;350(20):2033-2041.
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. N Engl J Med 2004;350(20):2042-2049.
- Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, et al. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. J Bone Miner Res 2005 Jun;20(6):921-929.
- Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson A, et al. Associations between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women. J Bone Miner Res 2007 Jan;22(1):127-134.
- Sawka AM, Ray JG, Yi Q, et al. Randomized clinical trial of homocysteine level lowering therapy and fractures. Arch Intern Med 2007 Oct 22;167(19):2136-2139.
- Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril 2006 Dec;86(6):1716-1722.
- Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. J Atheroscler Thromb 2018 Sep 1;25(9):846-984.
- NACB LMPG Committee Members; Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. Clin Chem 2009 Feb;55(2):378-384.
- Refsum H. Total Homocysteine: Guidelines for Determination in the Clinical Laboratory. Clin Lab News 2002 May;12-14 (www.aacc.org).
- Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. Clin Chem 2004;50(1):3-32.
- Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, et al. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: Automated determination and sample stability. Clin Chem 1993 Feb;39(2):263-271.
- Rasmussen K and Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. Ann Clin Biochem 2000;37:627-648.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.

- 30 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 31 Loehrer FM, Angst CP, Brunner FP, et al. Evidence for disturbed S-adenosylmethionine: S-adenosylhomocysteine ratio in patients with end-stage renal failure: a cause for disturbed methylation reactions? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(3):656-661.
- 32 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 33 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.

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.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

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

	Contenido del kit
	Volumen para reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial
Rx only	Para los EE.UU.: atención: según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2023, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606

