

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

|             |   |   |  |
|-------------|---|---|--|
| REF         |  |  | SYSTEM                                   |
| 08846715190 | 08846715500   | 100   | <b>cobas e 402</b><br><b>cobas e 801</b> |

## Español

### Información del sistema

|                  |                            |
|------------------|----------------------------|
| Nombre abreviado | ACN (código de aplicación) |
| pTau             | 10128                      |

### Nota

El valor medido de Tau fosforilada (181P) (pTau) determinado 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 (1-42), el punto de corte del cociente pTau/Abeta42 (calculado a partir de los resultados de los ensayos Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF y Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II) e indicado en este documento sólo es válido si se observa estrictamente el procedimiento preanalítico descrito en la sección «Obtención y preparación de las muestras» de la metodología del ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II.**

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

### Uso previsto

El inmunoanálisis in vitro Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF está concebido para la determinación cuantitativa de la proteína Tau fosforilada en LCR humano.

- El ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF puede utilizarse por sí solo o como cociente en combinación con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II en adultos con deterioro cognitivo leve (DCL) para identificar a los pacientes con alto y bajo riesgo de deterioro cognitivo definido por un cambio en una puntuación clínica en un período de 2 años.
- El ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF está destinado al uso en combinación con el ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 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.

### Limitaciones de uso

- El ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF constituye un complemento a otras determinaciones diagnósticas.
- Un resultado positivo del Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF y/o un resultado positivo del cociente Elecsys Phospho-Tau (181P) 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 Phospho-Tau (181P) CSF para monitorizar respuestas a tratamientos.

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

### Características

La proteína Tau (unidad asociada al túbulo) constituye, junto con  $\beta$ -Amyloid (1-42), una de las dos características de la enfermedad de Alzheimer. La Tau se encuentra en el cerebro humano en forma de 6 isoformas moleculares. Estas isoformas están codificadas por un solo gen localizado en el cromosoma 17 y generado por empalme alternativo de su pre-ARNm.

La Tau formada por estas isoformas se denomina Tau total (tTau). La modificación postraduccional más común de las proteínas Tau es la fosforilación. La fosforilación cambia la estructura de la molécula de Tau regulando su actividad biológica. Durante la neurodegeneración, una fosforilación anormal provoca la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares (NFTs) compuestos por la proteína Tau hiperfosforilada y por agregados de la proteína Tau generados durante la hiperfosforilación, llamados Phospho-Tau (pTau).<sup>1,2</sup>

El ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF sirve para detectar la proteína Tau o sus fragmentos fosforilados en la treonina 181 en LCR humano.

### Relevancia clínica de pTau

Numerosos estudios sobre la EA 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 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>3,4</sup> Las concentraciones elevadas de pTau en 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>5</sup> y en los casos de demencia por EA muy leve.<sup>6</sup>

El biomarcador pTau en LCR puede ser útil para detectar la probabilidad de una progresión de DCL a EA<sup>7</sup> y es más potente si se combina con  $\beta$ -Amyloid (1-42) en LCR.

El uso de biomarcadores de EA ha sido incluido en los nuevos criterios de consenso de investigación para la EA, el 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>8,9</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>10</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 demencia preclínica y la EA leve a moderada.<sup>11,12</sup>

### Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 30  $\mu$ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado específico de la fosforilación en la treonina 181 (11H5V1) y un anticuerpo monoclonal anti-Tau (PC1C6) marcado con quelato de rutenio<sup>a)</sup> forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

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

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como pTau.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 6.1 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL;  
conservante.
- R1 Anticuerpo anti-pTau-biotina, 1 frasco, 6.8 mL:  
Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-pTau (conejo/ratón) 2.5 mg/L;  
tampón Tris<sup>b)</sup> > 14 mmol/L, pH 7.2; conservante.

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas**<sup>®</sup>

R2 Anticuerpo anti-Tau-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 6.8 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-Tau (ratón) marcado con quelato de rutenio 2.0 mg/L; tampón TRIS > 14 mmol/L, pH 7.2; conservante.

b) Tris(hidroximetil)-aminometano

## 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

Sólo deberían usarse tubos de polipropileno para la recolección de LCR. No utilizar tubos de vidrio, de poliestireno ni de otros materiales.

**Si desea determinar el cociente pTau/Abeta42 con el punto de corte suministrado, debe atenerse al procedimiento preanalítico para la recolección y la medición de muestras de LCR descrito en la sección «Obtención y preparación de las muestras» de la metódica del ensayo Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II (REF 08821941190). De lo contrario, no puede aplicarse el punto de corte suministrado para el cociente pTau/Abeta42.**

**Está restricción no es válida para pTau como marcador individual.**

Estabilidad de las muestras de LCR: 14 días a 2-8 °C, 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 emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

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

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] 07357044190, CalSet Phospho-Tau (181P) para 4 x 1.0 mL
  - [REF] 07357052190, PreciControl Phospho-Tau (181P) 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.

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

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

## Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al material de referencia purificado Tau(172-205) [pThr181]amida, totalmente cuantificado a través del análisis de aminoácidos (AAA). Los valores del calibrador están basados en material de referencia pTau ponderado, trazable a los calibradores de referencia de aminoácidos de NIST.

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 reactivo fresco de un kit de reactivos 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 utiliza el mismo kit de reactivos 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 Phospho-Tau (181P).

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 Phospho-Tau (181P). 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 | $\leq 4 \text{ UI/mL}$                                  |

| Compuesto | Concentración analizada    |
|-----------|----------------------------|
| 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  $\pm 3 \text{ pg/mL}$  del valor inicial  $\leq 25 \text{ pg/mL}$  y dentro de  $\pm 10\%$  del valor inicial  $> 25 \text{ pg/mL}$ .

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de pTau de hasta 300 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 + 1.5         | 22.5                         |
| Metronidazol            | 123                          |
| Fenilbutazona           | 107                          |
| Rifampicina             | 48                           |
| Teofilina               | 60                           |

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 3 \text{ pg/mL}$  del valor inicial  $\leq 25 \text{ pg/mL}$  y dentro de  $\pm 10\%$  del valor inicial  $> 25 \text{ pg/mL}$ .

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                          |
| Hydroclorotiacida | 1.13                         |
| Lisinopril        | 0.246                        |
| Memantina         | 0.117                        |
| Metformina        | 12                           |

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas**<sup>®</sup>

| Fármaco      | Concentración analizada<br>mg/L |
|--------------|---------------------------------|
| Metoprolol   | 1.5                             |
| Rivastigmina | 45                              |
| Simvastatina | 1.68                            |

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 3$  pg/mL del valor inicial  $\leq 25$  pg/mL y dentro de  $\pm 10$  % del valor inicial  $> 25$  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

8-120 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  $< 8$  pg/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como  $> 120$  pg/mL.

### Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 4 pg/mL

Límite de Detección = 8 pg/mL

Límite de Cuantificación = 8 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 intermedio para la precisión de  $\leq 20$  %.

### 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<br>pg/mL | Repetibilidad |         | Precisión intermedia |         |
|  |                | DE<br>pg/mL   | CV<br>% | DE<br>pg/mL          | CV<br>% |
| LCR humano 1   | 15.5           | 0.161         | 1.0     | 0.238                | 1.5     |
| LCR humano 2   | 20.8           | 0.268         | 1.3     | 0.441                | 2.1     |
| LCR humano 3   | 26.1           | 0.269         | 1.0     | 0.343                | 1.3     |

| Analizadores <b>cobas e 402</b> y <b>cobas e 801</b> |                |               |         |                      |         |
|--|----------------|---------------|---------|----------------------|---------|
| Muestra  | Media<br>pg/mL | Repetibilidad |         | Precisión intermedia |         |
|  |                | DE<br>pg/mL   | CV<br>% | DE<br>pg/mL          | CV<br>% |
| LCR humano 4   | 30.3           | 0.314         | 1.0     | 0.428                | 1.4     |
| LCR humano 5   | 56.0           | 0.734         | 1.3     | 1.02                 | 1.8     |
| LCR humano 6   | 111            | 1.45          | 1.3     | 2.86                 | 2.6     |
| PC <sup>c)</sup> pTau 1                              | 13.8           | 0.202         | 1.5     | 0.238                | 1.7     |
| PC pTau 2  | 47.4           | 0.524         | 1.1     | 0.717                | 1.5     |

c) PC = PreciControl

### Especificidad analítica

El presente test es altamente específico de Phospho-Tau (181P) humano. Se ha registrado la siguiente posible reactividad cruzada:

| Reactivo interferente | Concentración analizada (pg/mL) | Reactividad cruzada % |
|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Tau(172-205)amida     | 1300                            | 0.9                   |

### Comparación de métodos

Una comparación entre el ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P), [REF] 08846715190 (analyzer **cobas e 402**; y) y el ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P), [REF] 08846715190 (analyzer **cobas e 801**; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 127

Passing/Bablok<sup>13</sup>

$y = 1.04x - 0.119$

$\tau = 0.976$

Regresión lineal

$y = 1.04x - 0.172$

$r = 1.00$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 8.34 y 117 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 Phospho-Tau (181P) CSF ([REF] 07357036190) V1 que se correlaciona fuertemente con la versión 2 del ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF ([REF] 08846693190). En un estudio interno de comparación de método ( $N = 129$ ), el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.999.

### Identificación de pacientes con riesgo de deterioro cognitivo

En un estudio retrospectivo (estudio de Roche RD002530) se evaluó la capacidad del biomarcador individual pTau así como del cociente de los biomarcadores pTau/Abeta42 para distinguir entre pacientes con alto y bajo riesgo de deterioro cognitivo definido por un cambio en una puntuación clínica dentro de un período de 2 años. Este estudio se efectuó con las muestras de los estudios ADN11/GO/2 que se analizaron con el ensayo Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF ([REF] 07357036190).<sup>14</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 ensayos 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 (1.48\*desviación absoluta mediana) de la concentraciones de los marcadores de Elecsys en el LCR fue al principio: pTau, 24.0 (12.0) pg/mL; Abeta42, 837.7 (410.2) 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

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas**<sup>®</sup>

escolaridad y el valor basal de la puntuación clínica respectiva. Los valores de corte para pTau y pTau/Abeta42 se definieron en el estudio RD002145.

Debido a los diferentes procedimientos preanalíticos 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. Utilizando los puntos de corte indicados (véase la sección siguiente) se obtuvo el siguiente cambio promedio basado en 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 los grupos positivos y negativos (efecto (2)):

| Puntuación clínica | Biomarcador  | Efecto (1)<br>estimado<br>(IC <sup>95</sup> del 95 %) | Efecto (2)<br>estimado<br>(IC del 95 %) |
|--------------------|--------------|---|---|
| CDR-SB             | pTau         | 0.48 (0.34, 0.62)                                     | 1.00 (0.78, 1.21)                       |
|                    | pTau/Abeta42 | 0.17 (0.02, 0.32)                                     | 1.42 (1.21, 1.62)                       |
| MMSE               | pTau         | -0.43 (-0.69, -0.18)                                  | -1.80 (-2.20, -1.40)                    |
|                    | pTau/Abeta42 | -0.08 (-0.36, 0.20)                                   | -2.17 (-2.56, -1.77)                    |

d) Intervalo de confianza

Tanto el marcador individual pTau así como el cociente pTau/Abeta42 distinguieron entre pacientes con alto y bajo riesgo de deterioro cognitivo dentro de un período de 2 años. El cociente pTau/Abeta42 mostró un funcionamiento superior. 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 el cociente pTau/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 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):

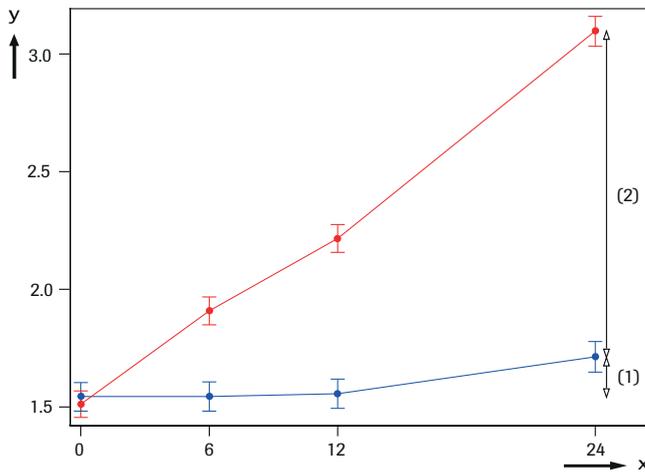


Figura: promedio derivado del modelo y error estándar de CDR-SB en grupos positivos (rojo) y negativos (azul) durante el tiempo de seguimiento (eje x; puntos de tiempo de visita en meses). Los efectos (1) y (2) descritos se simbolizan por flechas.

x: Visita

y: CDR-SB

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

La concordancia con las imágenes por PET de amiloide se ha establecido en un estudio retrospectivo (estudio de Roche RD002145) a partir de muestras de la cohorte BioFINDER.<sup>15</sup> La población primaria del análisis se compuso de 277 pacientes con síntomas cognitivos leves (SCL) para los cuales se disponía de mediciones de LCR y resultados de PET de amiloide (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 (1.48\*desviación absoluta mediana) de los marcadores Elecsys fue al principio: pTau, 20.0 (9.4) pg/mL; Abeta42, 1048 (593) pg/mL. Las imágenes de PET de amiloide fueron leídas independientemente por tres 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 %) |
|---|---|
| Concordancia porcentual positiva (CPP, "sensibilidad")  | 90.9 (83.9, 95.6)                       |
| Concordancia porcentual negativa (CPN, "especificidad") | 89.2 (83.5, 93.5)                       |
| Concordancia total porcentual                           | 89.9 (85.7, 93.2)                       |

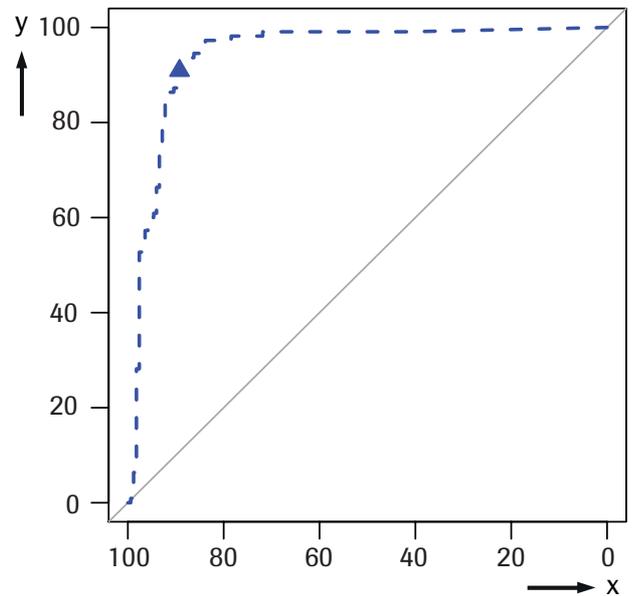


Figura: curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del cociente pTau/Abeta42 con resultado de PET de amiloide. El triángulo denota CPP y CPN en el punto de corte, ABC: 94.4 % (91.5 %, 97.3 %).

x: CPN (especificidad en %)

y: CPP (sensibilidad en %)

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

En el estudio RD002842 se investigó la influencia de la manipulación preanalítica y de versiones del ensayo en las concentraciones medidas de pTau y Abeta42. Los valores de pTau no se vieron afectados por el procedimiento preanalítico y la versión del ensayo. En el caso de Abeta42, se observaron diferencias sistemáticas entre los procedimientos preanalíticos y las versiones del ensayo.

Los valores de corte para Abeta42 como biomarcador único y para pTau/Abeta42 se ajustaron de acuerdo con las diferencias observadas (véase más abajo y la metodología del ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821941190). Tenga en cuenta que el valor de corte indicado para el cociente pTau/Abeta42 sólo es válido si se utiliza el procedimiento preanalítico descrito en la sección «Obtención y preparación de las muestras» de la metodología del ensayo Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821941190).

Los nuevos valores de corte derivados para el deterioro cognitivo se muestran a continuación:

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

Si pTau > 27 pg/mL  $\Rightarrow$  resultado de test positivo.

Si pTau  $\leq$  27 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  $\Rightarrow$  el valor debería ajustarse al límite del intervalo de medición respectivo y se debería calcular el cociente.

El nuevo punto de corte derivado para la concordancia de la PET se muestra a continuación:

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  $\Rightarrow$  el valor debería ajustarse al límite del intervalo de medición respectivo y se debería calcular el cociente.

## Referencias bibliográficas

- 1 Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
- 2 Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:22-35.
- 3 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.
- 4 Hampel H, Blennow K. CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):379-390.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
- 8 Jack CR Jr, 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(3):257-262.
- 9 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.
- 10 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.
- 11 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.

12 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.

13 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.

14 <http://www.adni-info.org/>

15 [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)

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

En la presente 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

 0123



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

+800 5505 6606

