



# Quantum Blue<sup>®</sup> fCAL extended

Ensayo de flujo lateral  
cuantitativo

Para uso diagnóstico *in vitro*

LF-CALE25      25 tests

Fecha de liberación: 2022-07-13  
Version A4



**Fabricante**

**BÜHLMANN Laboratories AG**

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Suiza

Tel.: +41 61 487 1212

Fax: +41 61 487 1234

[info@buhlmannlabs.ch](mailto:info@buhlmannlabs.ch)



## INDICACIONES DE USO

EL ensayo BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended es un ensayo diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la calprotectina en muestras de heces humanas al efecto de facilitar la valoración de la inflamación de la mucosa intestinal. Los resultados del ensayo pueden utilizarse en el diagnóstico para distinguir entre las enfermedades inflamatorias orgánicas del tracto gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en particular la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, CU) y las enfermedades funcionales (síndrome del colon irritable, SII) (ref. 1-7), en los pacientes con dolor abdominal crónico y para facilitar el control de la EII (ref. 7-18).

Solo para uso en laboratorio.

## PRINCIPIO DEL ENSAYO

El análisis permite la determinación selectiva del antígeno calprotectina mediante inmunoanálisis tipo sándwich. La membrana de análisis lleva un recubrimiento de un anticuerpo de captura monoclonal altamente específico para calprotectina. Un segundo anticuerpo de detección monoclonal, conjugado con coloides de oro, se deposita en la almohadilla de liberación del conjugado y se libera en el sistema de reacción tras la adición de la muestra de suero diluida. El conjugado de calprotectina / anticálprotectina oro se une al anticuerpo anti-calprotectina recubierto en la membrana de prueba (línea de test) y el conjugado oro anti-calprotectina libre restante se une al anticuerpo anti-ratón de cabra recubierto en la membrana de prueba (línea de control). Las intensidades de señal de la línea de test (T) y la línea de control (C) se miden cuantitativamente mediante el BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

## REACTIVOS INCLUIDOS Y PREPARACIÓN

Reactivos	Cantidad	Código	Comentarios
Casetes de prueba	25 unidades	B-LFCALUS-TC	Sellado al vacío en una bolsa de aluminio
Tampón de extracción	1 frasco 125 mL	B-CAL-EX	Listo para usar
Controles alto* / bajo*	2 viales 0,5 mL	B-CALE-CONSET	Listo para usar
Tarjeta chip RFID	1 unidad	B-CALE-RCC	Tarjeta de plástico <b>blanca</b>
Tarjeta chip RFID	1 unidad	B-CALE-RCC720	Tarjeta de plástico <b>verde</b>
Tarjeta con código de barras	1 unidad	B-CALE-BCC	Tarjeta de plástico con código de barras 2D

Tabla 1

\* Los controles contienen cantidades específicas de lote de calprotectina humana nativa. Véase la hoja de datos de QC adicional para las concentraciones reales.

## REVISE SU KIT DE PRUEBA

Los productos BÜHLMANN se fabrican con el máximo cuidado y realizando todos los esfuerzos posibles para asegurar que el kit de análisis está completo y su rendimiento es el esperado. No obstante, recomendamos que compruebe por sí mismo el kit de análisis y en particular el estado del cartucho de prueba y su bolsa conforme a los criterios siguientes:

- la validez de la fecha de caducidad.
- el estado libre de defectos de la bolsa (*p.ej.* la ausencia de cualquier perforación que pudiera haber sido provocada por manejo inadecuado).
- el estado libre de defectos del cartucho de prueba (*p.ej.* la ausencia de rayaduras en la membrana analítica).

Si alguno de los cartuchos de prueba no cumpliera los criterios anteriormente mencionados, utilice otro cartucho distinto.

## CONSERVACIÓN Y PERÍODO DE VALIDEZ DE LOS REACTIVOS

Reactivos antes de abrir	
Conservar a entre 2 y 8 °C. No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad impresa en las etiquetas.	
Reactivos abiertos	
Casete de prueba	Los casetes de prueba extraídos de la bolsa de aluminio deben utilizarse en un plazo de 4 horas.
Tampón de incubación	Conservar durante un máximo de 6 meses a entre 2 y 8 °C tras su apertura.
Controles Alto / Bajo	Conservar durante un máximo de 6 meses a entre 2 y 8 °C tras su apertura.

Tabla 2

## REACTIVOS Y MATERIALES DISPONIBLES PREVIO PEDIDO

### Dispositivos de extracción fecal

Los dispositivos de extracción fecal descritos en la tabla 3 no se entregan con el kit. Los dispositivos de extracción seleccionados deben pedirse por separado.

Kits de dispositivos de extracción	Cantidad	Código
Dispositivos CALEX® Cap	Paquetes de 50, 200 o 500 tubos disponibles, cada uno de los cuales contiene 5 mL de tampón de extracción. Listo para usar	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 tubos que consisten en espátulas y tapas de base	B-CAL-RD

Tabla 3

## MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

- Vórtex para la extracción de heces
- Pipetas de precisión con puntas desechables: 10-100 µL, 100-1000 µL y 250-2500 µL
- Centrífuga

- Tubos de 5 mL desechables de poliestireno o polipropileno para la preparación de la dilución de los extractos
- Cronómetro (optativo)
- Quantum Blue® Reader disponible de BÜHLMANN (código para pedidos: BI-POCTR-ABS)
- Pañuelos suaves o papel secante

## PRECAUCIONES

### Precauciones de seguridad

- Los controles de este kit contienen componentes de origen humano. Aunque ha dado negativo para el antígeno de superficie de HBV y anticuerpos HCV y VIH1/2, los reactivos deben manipularse como si fueran susceptibles de transmitir infecciones y deben manejarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), tomando las precauciones adecuadas.
- El tampón de extracción y los controles de este kit contienen componentes clasificados de acuerdo con el Reglamento (CE) n.º 1272/2008: clorhidrato de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona (conc.  $\geq 0,0015\%$ ), por lo que los reactivos pueden ocasionar reacciones cutáneas alérgicas (H317).
- Las muestras de pacientes se deben manejar como si pudieran transmitir infecciones, manipulándose conforme a Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) tomando las precauciones apropiadas.
- **Reactivos:** Evitar el contacto de los reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. Si se produce el contacto, lavar inmediatamente con agua abundante; de lo contrario, se pueden producir irritación o quemaduras.
- Los reactivos y productos químicos deben tratarse como residuos peligrosos conforme a las directrices normas nacionales de seguridad sobre riesgos biológicos.

### Precauciones técnicas

#### Componentes del kit

- El análisis se debe realizar a temperatura ambiente (18-28 °C).
- Deje que los reactivos y las muestras alcancen la temperatura ambiente (18-28 °C) antes de ser utilizados.
- Una vez equilibrado a temperatura ambiente, retire el casete de prueba de la bolsa de aluminio. Deje que el casete de prueba se equilibre en el entorno del laboratorio durante al menos 2 minutos antes de iniciar el ensayo.
- Mézclelos bien (con agitador de vórtice) antes de ser utilizados.
- Los componentes no deben utilizarse después de la fecha de caducidad impresa en las etiquetas.
- No se deben mezclar reactivos de lotes diferentes.
- El ensayo está diseñado para extractos fecales preparados con el tampón de extracción suministrado en el kit o con el dispositivo CALEX® Cap. El uso de otros tampones de extracción podría conducir a resultados incorrectos.

- No desmonte los casetes de prueba.
- Manipule los casetes de prueba con cuidado. No contamine el puerto de carga de la muestra ni la ventana de lectura por contacto con la piel, otros líquidos, etc. (figura 1D).
- Asegure una posición plana y horizontal del casete de prueba mientras realiza el ensayo.
- Los casetes de prueba no deben ser reutilizados.

### Procedimiento de ensayo

- Lea atentamente las instrucciones antes de realizar el ensayo. El rendimiento del ensayo se verá gravemente afectado si los reactivos son incorrectamente diluidos, modificados o almacenados en condiciones distintas a las que se detallan en estas instrucciones de uso.
- Note que hay dos generaciones de lectores: El Quantum Blue® Reader de 2.ª generación con números de serie entre 1000 y 3000 (QB2) y el Quantum Blue® Reader de 3.ª generación con números de serie superiores a 3000 (QB3G).
- El lector QB2 debe encenderse y programarse para el ensayo Quantum Blue® fCAL extended. Cargue el método de prueba utilizando la tarjeta chip RFID (B-CALE-RCC o B-CALE-RCC720), antes de iniciar el ensayo (véase el manual del Quantum Blue® Reader).
- El lector QB3G debe encenderse y programarse para el ensayo Quantum Blue® fCAL extended ya sea usando la tarjeta de código de barras (B-CALE-BCC) o seleccionando la opción correspondiente en el menú de las pruebas (solo en el Fast Track Mode). Para más información, consulte el manual del Quantum Blue® Reader.
- Utilizar la tarjeta con chip RFID (QB2) / tarjeta de código de barras (QB3G) para cambiar los parámetros de prueba específicos de lote.
- A fin de obtener unos resultados fiables y cuantitativos, es importante homogeneizar completamente la muestra de heces en el dispositivo de extracción.
- Para obtener resultados fiables y cuantitativos es importante homogeneizar la muestra de heces por completo en el tampón de extracción dentro del dispositivo de extracción.
- Cuando se utiliza BÜHLMANN Smart-Prep, es importante centrifugar los extractos antes de guardarlos. Centrifugue los tubos durante 5 minutos a 3.000 x g. Después de la centrifugación, el sobrenadante debe transferirse en un tubo de conservación nuevo.

## OBTENCIÓN, CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS, ESTABILIDAD

Para el procedimiento de extracción, se requiere menos de 1 g de muestra de heces naturales. Recoger la muestra de heces en tubos simples.

**Importante:** La muestra debe recogerse sin ningún aditivo químico o biológico.

### Transporte de las muestras

El laboratorio deberá recibir las muestras de heces para su procesamiento en un plazo de 3 días desde su recolección.

Las muestras de heces pueden enviarse a temperatura ambiente o refrigeradas.

### Conservación de las muestras

Las muestras de heces deben refrigerarse a 2-8 °C y extraerse en un plazo de 3 días a partir de su recepción en el laboratorio. No conservar las muestras a temperaturas elevadas.

### Estabilidad de los extractos

Los extractos de calprotectina fecal en los extractos obtenidos con CALEX® Cap son estables a temperatura ambiente (23 °C) durante 7 días y a 2-8 °C hasta 15 días. Para una conservación más prolongada, congelar los extractos a -20 °C. Los extractos congelados son estables durante un período de hasta 23 meses.

Los extractos de Calex® Cap pueden ser conservados y congelados directamente en el dispositivo CALEX® Cap. Los extractos pueden someterse a cuatro ciclos de congelación y descongelación. Antes de la medición, equilibrar los extractos congelados a temperatura ambiente. Para la reutilización/ nueva medición de los extractos de ver el paso 2 en el capítulo procedimiento de ensayo.

La calprotectina de los extractos obtenidos mediante un método de pesada manual, BÜHLMANN Smart-Prep es estable a entre 2 y 8 °C durante ≤ 7 días o a -20 °C durante 36 meses.

## PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

El procedimiento del ensayo consiste en tres pasos:

### 1. Extracción de las muestras de heces:

La extracción se describe en las instrucciones de uso entregadas con los respectivos dispositivos de extracción.

Dispositivo CALEX® Cap: Las muestras de heces líquidas se pueden pipetear directamente en el dispositivo CALEX® Cap. Desenroscar la tapa azul y pipetear 10 µL de muestra de materia fecal en el dispositivo. Volver a tapar el dispositivo CALEX® Cap y proceder con el paso de mezclado en vórtex de acuerdo con el procedimiento de extracción descrito e ilustrado en las instrucciones de uso suministradas con el dispositivo CALEX® Cap.

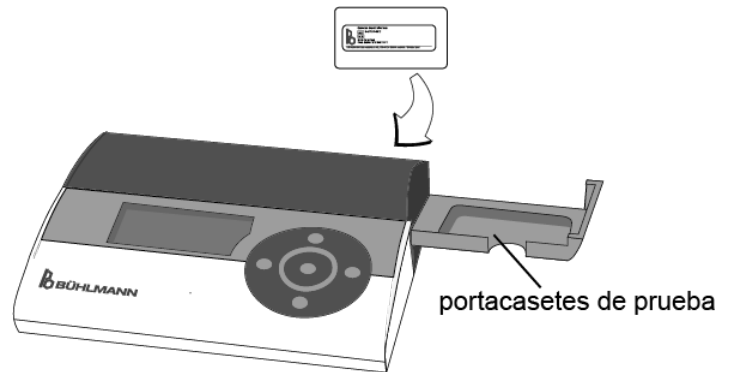
### 2. Procesamiento de las muestras:

- **Smart-Prep:** Después de la extracción, deje que el extracto de materia fecal se asiente durante 10 minutos. Se diluye el sobrenadante 1:10 con tampón de extracción (por ejemplo, 50 µL de extracto y 450 µL de tampón de extracción) y se mezcla bien. Dejar reposar las muestras diluidas al menos 5 minutos a 18-28 °C antes de proceder con el pasos (paso no. 3).
- **Dispositivo CALEX® Cap:** Después de la extracción, dejar que el extracto de heces repose durante 10 minutos con el tapón blanco del dispositivo hacia abajo. Desenrosque el tapón de color azul. El sobrenadante se puede utilizar sin dilución adicional en el ensayo de flujo lateral.

### 3. Procedimiento de ensayo de flujo lateral y lectura de los resultados:

#### QB2

Dos métodos alternativos se pueden cargar desde la tarjeta chip RFID respectiva: B-CALE-RCC720 (con cronómetro interno) o B-CALE-RCC (sin cronómetro interno). Seleccione una de las tarjetas con chip RFID antes de comenzar los experimentos. Cargue el método de prueba de la tarjeta de chip RFID en el Quantum Blue® Reader.



#### QB3G

BÜHLMANN ofrece dos distintos modos de funcionamiento para medir muestras con el lector QB3G: el Fast Track Mode y el Fail Safe Mode. Antes de comenzar el ensayo, verifique en cuál de los modos está funcionando el lector.

El método de prueba puede cargarse desde la tarjeta de código de barras (tanto en el Fast Track Mode como en el Fail Safe Mode) o, si se ha utilizado previamente, seleccionarse desde el menú de las pruebas (solo en el Fast Track Mode). En el Fast Track Mode, las mediciones pueden realizarse con el temporizador interno o sin él. Las mediciones en el Fail Safe Mode solo pueden realizarse con el temporizador interno.

Siga las instrucciones mostradas en la pantalla del lector QB3G. Puede consultar asimismo las guías rápidas del lector QB3G para el Fast Track Mode y el Fail Safe Mode.



#### 3.1. Método con cronómetro interno

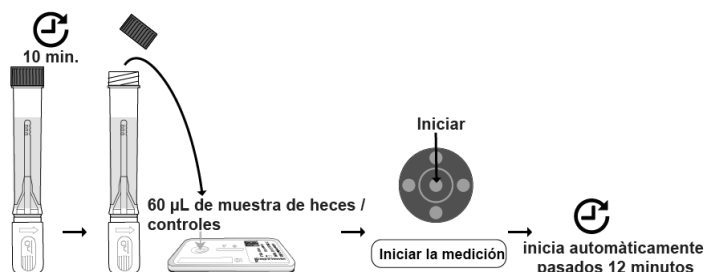
QB2: use la tarjeta chip RFID verde B-CALE-RCC720

QB3G (Fast Track Mode): cuando el lector QB3G pregunte si omitir el tiempo de incubación, seleccione «NO»

QB3G (Fail Safe Mode): ajuste predeterminado

- Retire el casete de prueba de su embalaje y equilibrarlo durante al menos 2 minutos en el entorno del laboratorio.
- Añada 60 µL de muestra de heces en el puerto de carga de muestra del casete de prueba.

- Cargue el casete de prueba en el portacasetes de prueba del Quantum Blue® Reader.
- Cierre el soporte del cartucho de prueba e inicie la medición presionando el botón de iniciar en el lector QB2 o la opción «Iniciar medición» en el lector QB3G.
- El escaneo se inicia automáticamente pasados 12 minutos (720 segundos).
- Para controles bajo / alto: Repita el paso 3.1 usando 60 µL de control en lugar de extracto de heces diluido.



### 3.2 Método sin cronómetro interno

**QB2:** Use la tarjeta chip RFID blanca B-CALE-RCC

**QB3G (Fast Track Mode):** cuando el lector QB3G pregunte si omitir el tiempo de incubación, seleccione «SÍ»

**QB3G (Fail Safe Mode):** opción no disponible

- Retire el casete de prueba de su embalaje y equilibrarlo durante al menos 2 minutos en el entorno del laboratorio.
- Añada 60 µL de muestra de heces en el puerto de carga de muestra del casete de prueba.
- Incube la muestra durante 12 minutos +/- 1 minuto (arranque un cronómetro manualmente).
- Cargue el casete de prueba en el soporte del casete de prueba del lector Quantum Blue® Reader.
- Escanee inmediatamente el cartucho de prueba con el Quantum Blue® Reader presionando el botón de iniciar en el QB2 o la opción «Iniciar medición» en el QB3G.
- Para controles bajo / alto: Repita el paso 3.2 usando 60 µL de control en lugar de extracto de heces diluido.



**Nota:** Consulte el manual de su Quantum Blue® Reader para conocer las funciones básicas y los procedimientos de inicialización y funcionamiento de los lectores Quantum Blue® Reader, en particular cómo seleccionar los métodos de prueba y cómo cargar los parámetros específicos del lote desde la tarjeta con chip RFID (QB2) o la tarjeta de código de barras (QB3G) en el lector Quantum Blue®. Inserte correctamente el cartucho de prueba en el Quantum Blue® Reader, con la ventana de lectura primero (figura 1D).

## CONTROL DE CALIDAD

- Si el rendimiento del análisis no se correlaciona con los límites establecidos y la repetición excluye los errores en la técnica, compruebe los siguientes puntos: i) pipeteado, control de la temperatura y tiempo; ii) fechas de caducidad de los reactivos, y iii) condiciones de conservación e incubación.
- La autocomprobación (calibration check) del dispositivo Quantum Blue® Reader que se realiza tras encender el lector tiene que ser válida.

## VALIDACIÓN DE LOS RESULTADOS

- Para la obtención de un resultado válido de la prueba, la línea control (C) debe ser visible en cualquier caso (véanse las figuras 1A y 1B). Se usa sólo como control funcional de la prueba y no puede usarse para la interpretación de la línea de test (T). Si la línea de test (T) no es detectable después de 12 minutos de incubación (figura 1A), no hay cantidades detectables de calprotectina presentes en la muestra de heces. Si la línea de test (T) es detectable después de 12 minutos de incubación (figura 1B), la cantidad de calprotectina presente en la muestra de heces se calcula mediante el Quantum Blue® Reader.
- Si sólo la línea de test (T) es detectable después de 12 minutos de tiempo de incubación (figura 1C), el resultado de la prueba no es válido y el análisis con Quantum Blue® fCAL extended debe repetirse con un casete de prueba nuevo.
- Si ni la línea control (C) ni la línea de test (T) se detectan después de 12 minutos de tiempo de incubación (figura 1D), el resultado de la prueba no es válido y el análisis con Quantum Blue® fCAL extended debe repetirse con un casete de prueba nuevo.
- Como el lector Quantum Blue® permite la evaluación cuantitativa de las líneas de test (T) y control (C), se realiza una validación adicional de la validez de la línea control (C). Si la intensidad de la línea control (C) es inferior a un umbral después de 12 minutos de tiempo de incubación, el resultado de la prueba no es válido y el análisis con Quantum Blue® fCAL extended debe repetirse con un casete de prueba nuevo.

## ESTANDARIZACIÓN

- No existen materiales de referencia ni procedimientos de medición de referencia reconocidos a nivel nacional o internacional para el analito calprotectina en muestras de heces. El Quantum Blue® fCAL extended está estandarizado con el BÜHLMANN fCAL® ELISA (código para orden: EK-CAL), que está estandarizado utilizando material de referencia interno.
- El Quantum Blue® Reader utiliza una curva estándar específica del lote para calcular la concentración de calprotectina. El intervalo de confianza del 95% de la incertidumbre combinada de los calibradores del producto es inferior al 20,0% y la incertidumbre combinada de los controles es inferior al 30,0%.
- El rango de ensayo es entre 30 y 1000 µg/g.
- Para recibir resultados cuantitativos para la concentración de calprotectina entre 850-1800 µg/g, las

muestras de alta lectura por encima de 850 µg/g pueden volver a probarse con la prueba de BÜHLMANN Quantum Blue® high range (código de orden: LF-CHR25).

## LIMITACIONES

- Los reactivos suministrados con el kit Quantum Blue® fCAL extended sirven únicamente para la determinación de niveles de calprotectina en muestras de heces humanas.
- Los valores de calprotectina fecal son una ayuda para facilitar el diagnóstico distinguiendo entre enfermedad orgánica y enfermedad funcional y para facilitar el control de la EII. Los resultados deben interpretarse siempre en combinación con otros hallazgos clínicos y de laboratorio.
- Para el control de la EII, se ha sugerido que el uso de múltiples determinaciones de calprotectina fecal obtenidas a intervalos de hasta 4 semanas proporciona la mejor exactitud diagnóstica en la predicción de una recaída clínica de los pacientes (ref. 19-20).
- En casos raros, cuando los niveles de calprotectina son extremadamente altos (por encima de 5000 µg/g; esto es, en casos de CU aguda), el sistema de análisis puede adolecer de un efecto gancho de dosis altas, lo que puede dar lugar a valores por debajo del límite superior del rango lineal esperado de 1000 µg/g. Se aconseja prestar especial atención a los resultados por encima de 300 µg/g cuando vayan acompañados por síntomas intensos.
- Los pacientes que tomen AINE de manera habitual pueden tener niveles de calprotectina fecal elevados.
- Los resultados pueden no ser clínicamente aplicables a niños menores de 4 años de edad con ligeros aumentos de la concentración de calprotectina fecal (ref. 21-24).

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

### I. Diferenciar entre las enfermedades gastrointestinales orgánicas de las funcionales

La determinación de la concentración de calprotectina fecal puede ayudar de forma fiable y sencilla a diferenciar las enfermedades gastrointestinales orgánicas de las funcionales (ref. 1-7).

Las categorías de resultados se basan en datos de estudios clínicos realizados por BÜHLMANN y son recomendaciones de BÜHLMANN. Todos los resultados del ensayo deben ser interpretados en combinación con la información derivada de las manifestaciones clínicas del paciente, sus antecedentes médicos y otros datos clínicos y de laboratorio.

#### Umbral clínico

Los datos siguientes se establecieron con el ensayo BÜHLMANN fCAL® ELISA (código para pedidos: EK-CAL). Se analizaron los resultados de 58 muestras clínicas de pacientes diagnosticados con SII y 131 muestras clínicas de pacientes diagnosticados con EII, de un estudio clínico internacional, para obtener los valores mostrados en la tabla 3.

Concentración de calprotectina	Interpretación	Seguimiento
< 80 µg/g	Normal	Ninguno
80 - 160 µg/g	Zona gris/valor límite	Seguimiento en un plazo de 4 a 6 semanas
> 160 µg/g	Elevado	Repetir según sea necesario

Tabla 4

### Valores de calprotectina por debajo de 80 µg/g

Unos valores de calprotectina fecal <80 µg/g no son indicativos de inflamación gastrointestinal. Los pacientes con bajas concentraciones de calprotectina probablemente no necesiten procedimientos invasivos para determinar la causa de la inflamación.

### Valores de calprotectina entre o igual a 80 y 160 µg/g

Unos valores intermedios de calprotectina fecal de entre o igual a 80 y 160 µg/g, también denominados valores de la zona gris, no son una indicación directa de inflamación activa que requiera un seguimiento inmediato con pruebas invasivas. Sin embargo, no se puede excluir la presencia de inflamación. Se recomienda la reevaluación de los valores de calprotectina fecal después de entre 4 y 6 semanas para determinar el estado inflamatorio.

### Valores de calprotectina superiores a 160 µg/g

Los valores de calprotectina fecal >160 µg/g son indicativos de infiltrado neutrofílico en el tubo gastrointestinal y pueden indicar la presencia de una enfermedad inflamatoria activa. Se recomienda llevar a cabo los procedimientos de investigación especializados oportunos para alcanzar un diagnóstico clínico global.

### Evaluación clínica

La capacidad de BÜHLMANN fCAL® extended para diferenciar la EII de los otros trastornos gastrointestinales no inflamatorios, incluido el SII, se evaluó a partir de muestras clínicas recogidas de 278 pacientes y extraídas utilizando el dispositivo CALEX® Cap. Ciento veinticuatro (124) pacientes tenían un diagnóstico final de EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis intermedia), 92 pacientes presentaban SII y 62 pacientes presentaban dolor abdominal y/o diarrea u otras afecciones gastrointestinales no inflamatorias (véase la tabla 5). El diagnóstico final se apoyó en datos endoscópicos y otros datos clínicos.

Se puede alcanzar una sensibilidad clínica del 91,9% a 80 µg/g y una especificidad clínica del 78,6% a 160 µg/g en la diferenciación entre la EII y otras afecciones gastrointestinales no inflamatorias, incluido el SII. El análisis de la curva de eficacia diagnóstica dio como resultado un AUC de 0,901 (véase la tabla 6).

Se puede alcanzar una sensibilidad clínica del 91,9% a 80 µg/g y una especificidad clínica del 80,4% a 160 µg/g en la diferenciación entre la EII y el SII. El análisis de la curva de eficacia diagnóstica dio como resultado un AUC de 0,913 (véase la tabla 7).

La combinación óptima de cortes para estos grupos de pacientes se estableció en 80 µg/g y 160 µg/g de calprotectina mediante el análisis de las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC). Esta combinación es ligeramente más restrictiva que la combinación de **un corte inferior más sensible de 50 µg/g**, con una especificidad ligeramente inferior, **y un corte superior de**

**200 µg/g**, con una sensibilidad ligeramente inferior ( tablas 8 y 9)

## II. Control de la EII

### Umbrales clínicos y evaluación

La determinación de la calprotectina fecal es un método fiable y sencillo para facilitar el control de los pacientes con EII (ref. 7-18).

Las categorías de resultados mostradas son recomendaciones y su establecimiento se basa en el conocimiento condensado de los valores de corte y los estudios de eficacia diagnóstica publicados. Se recomienda la determinación de los umbrales individuales de cada paciente por el médico sobre la base del valor de referencia de calprotectina del paciente durante la remisión de la enfermedad.

### **Valores de calprotectina por debajo de 100 µg/g**

Unos valores de calprotectina fecal por debajo de 100 µg/g pueden indicar de forma fiable que el paciente presenta bajo riesgo de recaída clínica y se encuentra en remisión endoscópica, por lo que pueden evitarse los procedimientos endoscópicos invasivos (ref. 7-18).

### **Valores de calprotectina de entre 100 y 300 µg/g**

Los valores de calprotectina fecal entre 100 y 300 µg/g indican la necesidad de un control más atento en el período sucesivo para evaluar la evolución de la enfermedad.

### **Valores de calprotectina superiores a 300 µg/g**

Si se obtienen valores de calprotectina fecal superiores a 300 µg/g, se debe repetir el ensayo y, en caso de confirmarse el resultado, realizar pruebas ulteriores (ref. 7-18).

### **Evaluación clínica**

Utilizando los ensayos de calprotectina de BÜHLMANN, tres estudios independientes determinaron la correlación entre los valores de calprotectina y el estado inflamatorio de la mucosa intestinal del paciente basado en las evaluaciones endoscópicas (tabla 10). Utilizando los ensayos de calprotectina de BÜHLMANN, tres estudios determinaron el valor diagnóstico de la calprotectina para pronosticar la remisión y las recaídas clínicas, sobre la base de los síntomas, los índices de actividad clínica, la necesidad no programada de aumento del tratamiento, la hospitalización y las urgencias (tabla 11).

---

## **CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO**

Las características de rendimiento presentadas se han establecido en el lector Quantum Blue® de 3ª generación, con la excepción de la linealidad presentada para ambas generaciones de lectores.

Quantum Blue® fCAL extended ha sido validado en los instrumentos Quantum Blue® Reader 2ª y 3ª generación. Las especificaciones de rendimiento indicadas se aplican a ambas generaciones de lectores.

### **Comparación de métodos**

**Sesgo en puntos de decisión clínica y sesgo medio: ≤15%**

El estudio de comparación de métodos se ha realizado de conformidad con la directriz CLSI EP09-A3. Se midieron ciento ochenta y tres 183 muestras de heces extraídas con el dispositivo CALEX® Cap durante 10 días con tres lotes de reactivo Quantum Blue® fCAL extended. Los valores de referencia, con un intervalo de concentración final de calprotectina de 30,5 a 925,8 µg/g, se establecieron en un estudio clínico con el ELISA fCAL® de BÜHMANN utilizando el método de pesaje y extracción manual. Los resultados se resumen en las tablas 12 y 13.

### **Precisión/ Recuperación: dentro del 80%-120%**

Se añadieron a ocho extractos de muestras de heces 60,2 µg/g y 120,4 µg/g de calprotectina en material calibrador de extractos de heces, al 5% y al 10% del volumen del extracto de la muestra, respectivamente. Las muestras de "línea de base" se enriquecieron con el volumen correspondiente de tampón de extracción. Las muestras de "línea de base" y "línea de base + pico" se midieron en 13 réplicas. Los resultados se resumen en la tabla 14.

### **Precisión (repetibilidad): ≤ 25% CV**

### **Precisión intralaboratorio: ≤ 25% CV**

La repetibilidad y la precisión dentro del laboratorio se determinaron de acuerdo con la norma EP05-A3 del CLSI utilizando un diseño de estudio de 20 días × 2 series × 2 repeticiones. Se analizaron seis extractos de muestras de heces combinadas con concentraciones de calprotectina que oscilaban entre 49,9 y 485,0 µg/g. Los resultados se resumen en la tabla 15.

### **Precisión entre lotes: ≤ 25% CV**

La reproducibilidad entre lotes se determinó de acuerdo con la norma EP05-A3 del CLSI utilizando un diseño de estudio de 3 lotes × 5 días × 5 repeticiones y un modelo de componentes de varianza de efectos aleatorios. Se analizaron seis extractos de muestras con concentraciones de calprotectina que oscilaban entre 55,3 y 552,5 µg/g. Los resultados se resumen en la tabla 16.

### **Reproducibilidad entre instrumentos: ≤25% CV**

La precisión entre instrumentos se estableció de acuerdo con la directriz EP05-A3 del CLSI utilizando un diseño de estudio de 3 instrumentos × 5 días × 5 réplicas. Se analizaron seis extractos de muestras de heces agrupadas con concentraciones de calprotectina que oscilaban entre 48,5 y 502,8 µg/g. Los resultados se resumen en la tabla 17.

### **Límite de detección (LoD): ≤30 µg/g**

El LoD se ha establecido de conformidad con la directriz CLSI EP17-A utilizando el enfoque clásico, el análisis paramétrico y un LoB <20 µg/g, determinado utilizando un análisis no paramétrico.

### **Límite de cuantificación (LoQ): ≤30 µg/g**

**El LoQ se determinó conforme a la norma EP17-A2 del CLSI sobre la base de 90 determinaciones y un objetivo de precisión del 25% CV.**

### **Linealidad: 25.2 a 908.9 µg/g**

El rango lineal del Quantum Blue® fCAL extended se determinó según la directriz EP06-A del CLSI. Las mediciones se realizaron en 10 réplicas en un total de cuatro lotes de reactivos. Se permitió una desviación máxima de la linealidad del 20 % o 15 µg/g, para muestras



inferiores a 75 µg/g. Los resultados se resumen en la tabla 18.

### **Efecto gancho de alta dosis**

Se realizaron pruebas de efecto gancho de alta dosis en dos lotes de reactivos. Las muestras con concentraciones de calprotectina de hasta 5000 µg/g se indicaron correctamente como superiores a 1000 µg/g en todas las réplicas. Para las muestras con valores de concentración de calprotectina más altos (6308,2 - 11214,4 µg/g) se observaron réplicas con valores inferiores a 1000 µg/g (643,4 µg/g el más bajo).

---

### **PREANÁLISIS**

#### **Reproducibilidad de la extracción CALEX® Cap: ≤ 30% CV**

La reproducibilidad de la extracción se determinó de acuerdo con la norma EP05-A3 del CLSI utilizando un diseño de estudio de 2 días × 2 operadores × 3 lotes de CALEX® Cap × 2 extracciones × 3 repeticiones. Se analizaron ocho muestras clínicas de heces, que comprendían muestras con consistencia sólida, semisólida y líquida, con concentraciones de calprotectina de entre

51,2 - 615,3 µg/g. Los resultados se resumen en la tabla 19.

---

### **SUSTANCIAS INTERFERENTES**

La susceptibilidad del ensayo BÜHLMANN fCAL® extended a los productos farmacéuticos orales, suplementos nutricionales, hemoglobina y microorganismos enteropatógenos se evaluó de acuerdo con la norma EP07-A2 de la CLSI. Sesgos mayores del 20% en los resultados se consideraron interferencia.

No se detectaron interferencias con las sustancias enumeradas en la Tabla 20, hasta las concentraciones indicadas.

No se detectó interferencia con los microorganismos enteropatógenos, enumerados en la Tabla 21, hasta las cantidades indicadas de unidades formadoras de colonias (UFC) por mL de extracto de muestra de heces.

## TABLAS Y FIGURAS

### Resultados de las pruebas

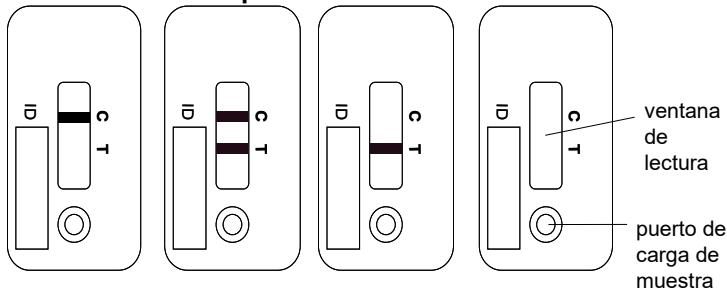


Figura 1A Figura 1B Figura 1C Figura 1D

Figura 1

### Evaluación clínica – Diferenciar entre las enfermedades gastrointestinales orgánicas de las funcionales

Diagnóstico final	Distribución de los resultados de los pacientes en números (porcentaje) en los intervalos diagnósticos de Quantum Blue® fCAL extended			
	< 80 µg/g	80 - 160 µg/g	> 160 µg/g	Total
EII	10 (8.1%)	12 (9.7%)	102 (82.3%)	124
SII	62 (67.4%)	12 (13.0%)	18 (19.6%)	92
Otras enfermedades GI	38 (61.3%)	9 (14.5%)	15 (24.2%)	62

Tabla 5

EII frente a no EII	Punto de decisión clínica	
	80 µg/g	160 µg/g
Sensibilidad (95% IC)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Especificidad (95% IC)	64.9% (56.8%, 72.4%)	78.6% (71.2%, 84.8%)
VPP (95% IC)	67.9% (60.2%, 74.8%)	75.6% (67.4%, 82.5%)
VPN (95% IC)	90.9% (83.9%, 95.6%)	84.6% (77.6%, 90.1%)
AUC ROC (95% IC)	0.901 (0.865, 0.938)	

Tabla 6

EII vs. SII	Punto de decisión clínica	
	80 µg/g	160 µg/g
Sensibilidad (95% IC)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Especificidad (95% IC)	67.4% (56.8%, 76.8%)	80.4% (70.9%, 88.0%)
VPP (95% IC)	79.2% (71.6%, 85.5%)	85.0% (77.3%, 90.9%)
VPN (95% IC)	86.1% (75.9%, 93.1%)	77.1% (67.4%, 85.0%)
AUC ROC (95% IC)	0.913 (0.876, 0.950)	

Tabla 7

EII vs. non-EII	Punto de decisión clínica	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilidad (95% IC)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Especificidad (95% IC)	50.6% (42.5%, 58.8%)	83.8% (77.0%, 89.2%)
VPP (95% IC)	61.0% (53.8%, 67.9%)	79.7% (71.5%, 86.4%)
NPV (95% CI)	94.0% (86.5%, 98.0%)	83.2% (76.4%, 88.7%)

Tabla 8

EII vs. SII	Punto de decisión clínica	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilidad (95% IC)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Especificidad (95% IC)	52.2% (41.5%, 62.7%)	83.7% (74.5%, 90.6%)
VPP (95% IC)	73.0% (65.5%, 79.7%)	86.7% (79.1%, 92.4%)
VPN (95% IC)	90.6% (79.3%, 96.9%)	74.8% (65.2%, 82.8%)

Tabla 9

non-IBD - IBS + other GI EII de la no EII (SII y otros trastornos gastrointestinales)

IC – intervalo de confianza

VPP – valor predictivo positivo

VPN – valor predictivo negativo

AUC ROC – área bajo la curva de rendimiento diagnóstico

### Estudio clínico – Control de la EII

Calprotectina <sup>1</sup> frente a actividad de la EII determinada por vía endoscópica	Estudio 1 España (ref. 9)	Estudio 2 España (ref. 10)	Estudio 3 Australia, Nueva Zelanda (ref.11)
Número, edad y sexo de los pacientes	89 (ED <sup>2</sup> ) Edades: 32-58 44% hombres	123 (CU <sup>3</sup> ) Edades: 18-85 66.4% hombres	99 (ED <sup>2</sup> after resection) Edades: 29-47 46.5% hombres
Corte	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
VPN	98%	86%	91%
VPP	76%	80.3%	53%

Tabla 10

<sup>1</sup> Estudio 1 & 2 – Quantum Blue® fCAL y Quantum Blue® fCAL high range Estudio – BÜHLMANN fCAL® ELISA

<sup>2</sup> ED = Pacientes con enfermedad de Crohn

<sup>3</sup> CU = Pacientes con colitis ulcerosa

### Estudio clínico – Control de la EII

Calprotectina <sup>1</sup> frente a remisión o recaída clínica en el futuro	Estudio 4 REINO UNIDO (ref. 12)	Estudio 5 España (ref. 13)	Estudio 6 España (ref. 14)
Número, edad y sexo de los pacientes	92 (ED <sup>2</sup> ) 38% hombres	30 (ED <sup>2</sup> ) tratamiento con adalimumab Edades: 24-64 43.3% hombres	33 (ED <sup>2</sup> ) 20 (CU <sup>3</sup> ) i terapia con infliximab Edades: 18-68 47.2% hombres
Período de seguimiento después de la medición de calprotectina	12 meses	4 meses	12 meses
Pacientes en recaída clínica después del seguimiento	11%	30%	23%
Corte	240 µg/g	204 µg/g	160 µg/g
VPN	96.8%	100%	96.1%
VPP	27.6%	75%	68.7%

Tabla 11

<sup>1</sup> Estudio 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Estudio 5 & 6 – Quantum Blue® fCAL y Quantum Blue® fCAL high range

<sup>2</sup> ED = Pacientes con enfermedad de Crohn

<sup>3</sup> CU = Pacientes con colitis ulcerosa

## TABLAS Y FIGURAS

### Comparación de métodos

Análisis de regresión de Passing-Bablok						
Pendiente (IC del 95%)	Intersección [µg/g] (IC del 95%)	Sesgo en 80 µg/g (IC del 95%)	Sesgo en 100 µg/g (IC del 95%)	Sesgo en 160 µg/g (IC del 95%)	Sesgo en 300 µg/g (IC del 95%)	r
1.123 (1.045, 1.221)	-2.7 (-11.3, 3.6)	8.9% (4.2%, 15.3%)	9.6% (4.6%, 16.8%)	10.6% (4.3%, 19.2%)	11.4% (3.8%, 21.1%)	0.900

Tabla 12

Análisis de Bland-Altman		
Sesgo medio (95%)	Límite inferior de concordancia (IC del 95%)	Límite superior de concordancia (IC del 95%)
9.7% (4.9%, 14.5%)	-54.6% (-62.8%, -46.4%)	74.0% (65.8%, 82.2%)

Tabla 13

### Recuperación

ID	Spike value [µg/g]	Valor medio muestra inicial [µg/g]	Valor esperado muestra inicial + enriquecida [µg/g]	Valor observado muestra inicial + enriquecida [µg/g]	Porcentaje de recuperación [%]
#1	60.2	52	112	110	99
#2	60.2	63	123	127	103
#3	60.2	63	123	131	107
#4	60.2	78	138	137	99
#5	60.2	115	175	179	102
#6	120.4	149	270	272	101
#7	120.4	221	341	341	100
#8	120.4	469	589	559	95

Tabla 14

### Precisión intralaboratorio

ID	Media [µg/g]	n	Intraserial (Repetibilidad) %CV	Entre series %CV	Entre días %CV	Precisión total %CV
S1	49.9	80	18.2	0.0	5.3	18.9
S2	87.1	80	17.0	0.0	2.9	17.2
S3	135.7	80	11.7	8.9	0.0	14.7
S4	213.2	80	14.5	6.5	1.8	16.0
S5	337.4	80	14.8	3.2	5.0	15.9
S6	485.0	80	21.4	0.0	0.0	21.4

Tabla 15

### Precisión interlote

ID	Media [µg/g]	n	Intraserial (Repetibilidad) %CV	Entre días %CV	Entre-lotes %CV	Precisión total %CV
S1	55.3	75	16.6	10.0	0.0	19.4
S2	94.4	75	16.4	8.7	0.0	18.5
S3	155.2	75	20.1	2.6	2.1	20.4
S4	227.0	75	17.3	2.8	0.0	17.5
S5	361.5	75	16.9	2.5	4.8	17.7
S6	552.5	75	17.3	6.8	4.6	19.1

Tabla 16

### Between-Instrument Precision

ID	Media [µg/g]	n	Intraserial (Repeatability) %CV	Entre días %CV	Entre-instrument %CV	Precisión total %CV
L1	48.5	75	16.9	2.4	4.3	17.6
L2	86.9	75	12.4	5.6	0.0	13.6
L3	151.6	75	19.4	3.2	0.0	19.7
L4	224.1	75	17.5	4.2	3.5	18.3
L5	355.0	75	17.0	4.9	0.0	17.7
L6	502.8	75	19.8	7.3	4.5	21.6

Tabla 17

### Linealidad

Dilution	Lot	Intervalo de medición analizado [µg/g]	R2	Valor de p para el coeficiente no lineal	Intervalo de linealidad [µg/g]
1	M0527	15.5 to 939.1	0.911	<0.0001*	15.5 to 939.1
2	M2128	16.1 to 908.9	0.927	<0.0001*	25.2 to 908.9
3	M3048	11.7 to 972.9	0.856	0.018*	11.7 to 972.9
4	M4851	24.3 to 1004.2	0.939	<0.0001*	24.3 to 1004.2

Tabla 18: \*significant

### Preanálisis- Reproducibilidad de la extracción

ID	Media [µg/g]	n	Intraserial %CV	Entre -				Total %CV
				extracción %CV	días %CV	lotes %CV	operador %CV	
S1	51.2	72	11.7	6.1	10.2	0.0	0.0	16.7
S2	63.5	72	19.0	9.9	4.3	0.0	0.0	21.9
S3	87.4	72	13.2	12.4	1.8	4.6	1.2	18.8
S4	159.5	72	16.6	0.0	5.0	0.0	2.1	17.5
S5	181.4	72	11.6	11.0	0.0	3.5	11.0	19.7
S6	270.5	72	15.1	12.5	6.6	9.6	6.4	23.7
S7	570.8	72	16.9	8.1	5.7	2.0	0.0	19.6
S8	615.3	72	17.0	8.9	9.3	0.0	0.0	21.3

Tabla 19

## TABLAS Y FIGURAS

### Interfering substances

Nombre comercial	Componente activo	Concentración mg/50 mg de heces
Duofer Fol	Sulfato de hierro(II) (contiene 0,4 mg de ácido fólico)	0.11
Prednisona	Prednisona	0.31
Imurek	Azatioprina	0.19
Asacol	Mesalazina; 5-ASA	5.21
Agopton	Lansoprazol	0.18
Asacol	Mesalamine; 5-ASA	2.50
Vancocin	Vancomicina	2.00
Bactrim	Sulfamethoxazole + Trimethoprim	1.7 + 0.35
Ciproxine	Ciprofloxacino	1.25
Vitamin E	Acetato de DL- $\alpha$ -tocoferol	0.30
Berocca	B1 (1.4 mg), B2 (1.6 mg), B6 (2 mg), B12 (1 $\mu$ g), C (60 mg), folic acid (200 mg), nicotinamid (18 mg), pantothensäure (6 mg), biotin (0.15 mg), calcium (120 mg), magnesium (120 mg), zink (9.5 mg)	1.06
Hemoglobina	Hemoglobina	1.25

Tabla 20

Nombre	Concentración final (UFC/ml de extracto de heces)
<i>Escherichia coli</i>	2.9 x 10 <sup>6</sup>
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>	8.2 x 10 <sup>6</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumonia</i>	4.5 x 10 <sup>6</sup>
<i>Citrobacter freundii</i>	5.5 x 10 <sup>6</sup>
<i>Shigella flexneri</i>	5.0 x 10 <sup>6</sup>
<i>Yersinia enterocolitica subsp. enterocolitica</i>	5.3 x 10 <sup>6</sup>

Tabla 21

## REFERENCIAS

1. Fagerhol MK: *Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality*. Lancet 356, 1783-4 (2000)
2. Tibble JA et al.: *A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease*. Gut 47,506-513 (2000).
3. Tibble JA et al.: *Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease*. Gastroenterol 123, 450-460 (2002)
4. Jahnsen J, Røseth AG, Aadland E.: *Measurement of calprotectin in faeces*. Tidsskr Nor Legeforen 128, 743-5 (2008)
5. Manz M et al.: *Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study*. BMC Gastroenterology 12, 5 (2012)
6. Pavlidis P. et al.: *Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care*. Scand J Gastroenterol. 48, 1048-54 (2013)
7. Konikoff MR and Denson LA: *Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis 12(6), 524-34 (2006)
8. Lin JF et al.: *Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity*. Inflamm Bowel Dis. Aug;20(8), 1407-15 (2014)
9. Lobatón T et al.: *A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease*. J Crohns Coliti, 7(12), 641-51 (2013)
10. Lobatón T et al.: *A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis*. Inflamm Bowel Dis. 19(5), 1034-42 (2013)
11. Wright EK et al.: *Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery*. Gastroenterology. 148(5), 938-947 (2015)
12. Naismith GD et al.: *A prospective evaluation of the predictive value of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease*. J Crohns Colitis. 8, 1022-9 (2014)
13. Ferreiro-Iglesias R et al.: *Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohn's disease patients on maintenance treatment with adalimumab*. Scand J Gastroenterol. 23, 1-6 (2015)
14. Ferreiro-Iglesias R1 et al.: *Fecal calprotectin as Predictor of Relapse in Patients with Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy*. J Clin Gastroenterol. 50(2), 147-51 (2015)
15. Guardiola J. et al.: *Fecal Level of calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients with Ulcerative Colitis In Clinical And Endoscopic Remission*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 12(11), 1865-70 (2014)
16. Lasso A et al.: *Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: A prospective, randomized, controlled study*. United European Gastroenterol J. 3(1), 72-9 (2015)
17. Bressler B et al.: *Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease*. Can J Gastroenterol Hepatol. 29(7), 369-72 (2015)
18. Peyrin-BL et al.: *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target*. Am J Gastroenterol. 110, 1324-38 (2015)
19. Molander P et al.: *Does Fecal calprotectin Predict Short-Term Relapse After Stopping Tnfalpha-Blocking Agents In Inflammatory Bowel Disease Patients In Deep Remission?* Journal of Crohn's and Colitis, 33-40 (2015)
20. De Vos M et al. *Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy*. Inflamm Bowel Dis. 19, 2111-2117 (2013)
21. Fagerberg UL et al.: *Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 40, 450-5 (2005)
22. Li F. et al.: *Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1-18 Months*. PLoS ONE 10(3) (2015)
23. Zhu Q. et al.: *Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years*. PLoS ONE 11 (3) (2016)
24. Peura S. et al.: *Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 78(1-2), 120-124 (2018)

## REGISTRO DE LOS CAMBIOS

Fecha	Versión	Cambios
2022-07-13	A4	Actualización del capítulo <i>Almacenamiento y vida útil de los reactivos</i> Actualización del capítulo <i>Reactivos y materiales suministrados suplementarios</i> Actualización del capítulo <i>Precauciones</i> Actualización del capítulo <i>Estandarización</i> Actualización de la <i>Limitación</i> relativa al efecto gancho de las dosis altas Actualización a los datos de rendimiento clínico en el capítulo <i>Distinción de la enfermedad orgánica de la enfermedad gastrointestinal funcional, evaluación clínica</i> Actualización de los datos de rendimiento en el capítulo <i>Características de rendimiento</i> Introducción del capítulo <i>Sustancias interferentes</i> Revisión del capítulo <i>Símbolos</i> Incorporación del número del organismo notificado al mercado CE – procedimiento de evaluación de la conformidad con arreglo al Reglamento IVDR 2017/746

## NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES EN LOS ESTADOS MIEMBROS DE LA UE

Si se ha producido algún incidente grave en relación con este dispositivo, informe inmediatamente al fabricante y a la autoridad competente de su Estado miembro.







## DAÑOS DURANTE EL TRANSPORTE

Notificar al distribuidor si este producto se ha recibido dañado.



## SÍMBOLOS

BÜHLMANN utiliza los símbolos y signos enumerados y descritos en la norma ISO 15223-1. Además, se utilizan los siguientes símbolos y signos:

Símbolo	Explicación
	Casetes de prueba
	Tampón de extracción
	Control bajo
	Control alto
	Tarjeta chip RFID
	Tarjeta con código de barras

Algunas partes del kit están protegidas por la patente EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

