

cobas e 411

**Compendio de
información básica**
CD COBI

Índice de revisiones

Versión del manual	Versión de la plantilla	Fecha de la revisión	Cambios
1.0	3.0		
1.1	3.0	Abril 2011	Intervalo normal correspondiente al factor de calibración corregido en la sección "Validación de la calibración"

Referencias para pedidos

Idioma	Referencia para pedidos
Alemán	0490 5148 001
Español	0490 5148 036
Francés	0490 5148 080
Inglés	0490 5148 018
Italiano	0490 5148 050
Portugués	0490 5148 046

Aviso de edición Compendio de información básica del **cobas e 411**

Uso previsto Este CD se suministra como fuente de información básica de referencia relativa al analizador **cobas e 411**. La información está en formato PDF, que requiere la instalación del programa Adobe Acrobat Reader.

Copyrights © 2001-2011, Roche Diagnostics GmbH. Reservados todos los derechos.

Marcas comerciales COBAS, COBAS C, COBAS E, ELECSYS y LIFE NEEDS ANSWERS son marcas comerciales de Roche.

Todas las demás marcas comerciales son propiedad de sus respectivos titulares.

Aprobaciones del instrumento El analizador **cobas e 411** cumple los requisitos estipulados en la Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea (UE) en materia de dispositivos médicos de diagnóstico in vitro. Adicionalmente, el analizador **cobas e 411** ha sido fabricado y ensayado de acuerdo con el estándar internacional CEI 610101, 2ª edición, "Requisitos de seguridad de equipos eléctricos de medida, control y uso en laboratorio. Parte 1: Requisitos generales". Este estándar internacional es equivalente a los estándares nacionales Underwriters Laboratories, Inc. (UL) 61010-1, 2ª edición para los Estados Unidos y CAN/CSA C22.2 No. 61010-1:2004 para Canadá. Las siguientes marcas son demostración de su cumplimiento:



Cumple con la directiva 98/79/CE sobre diagnóstico in vitro (IVD).



Emitida por Underwriters Laboratories, Inc. (UL) para Canadá y los EE.UU.

Aviso al comprador La adquisición de este producto autoriza al comprador a usarlo exclusivamente en la detección mediante tecnología ECL para diagnóstico humano in vitro. No se otorga por este medio ninguna patente general ni otra licencia de cualquier tipo más allá de la citada autorización específica de uso. Se prohíbe al comprador el uso de este producto con finalidades de investigación y desarrollo biocientífico, autodiagnóstico o autoensayo del paciente, investigación y desarrollo de medicamentos, así como en cualquier uso o ensayo veterinario, de alimentos, de agua o medioambiental.

Pat. EE.UU. (US Pat.) 5.147.806; Pat. EE.UU. 5.779.976; Pat. EE.UU. 6.325.973; Pat. EE.UU. 5,466,416; Pat. EE.UU. 5.624.637; Pat. EE.UU. 5.720.922; Pat. EE.UU. 5.061.445; Pat. EE.UU. 5.068.088; Pat. EE.UU. 5.247.243; Pat. EE.UU. 5,296,191 y las patentes correspondientes en otros países.

Direcciones de contacto

Fabricante



Hitachi High-Technologies Corporation
24-14. Nishi-shimbashi. 1-chome. Minato-ku
Tokyo. 105-8717 JAPÓN

Representante autorizado

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Alemania

Convenciones utilizadas

En este manual se utilizan indicaciones visuales para ayudar a localizar e interpretar la información de una manera rápida. Esta sección explica las convenciones de formato utilizadas.

Símbolos Se utilizan los siguientes símbolos:

Símbolo	Utilización
a	Paso de un procedimiento
o	Elemento de una lista
e	Referencia cruzada
h	Llamada de una pantalla
	Nota
	Precaución
	Advertencia
	Radiación láser
	Peligro biológico
	Información específica del sistema de rotor
	Información específica del sistema de rack

Abreviaciones Se utilizan las siguientes abreviaciones:

Abreviación	Definición
A	
ANSI	American National Standards Institute (Instituto Nacional Americano de Normalización)
C	
CBT	Formación basada en ordenador (del inglés Computer Based Training)
CCITT	Comité Consultatif International Téléphonique et Télégraphique (Comité Consultivo Internacional Telegráfico y Telefónico)
CE	Conformidad Europea
CLAS 2	Clinical Laboratory Automation System 2 (Sistema de Automatización del Laboratorio Clínico 2)
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments (Enmiendas de Mejora del Laboratorio Clínico)
CD COBI	CD compendio de información básica
CSA	Canadian Standards Association (Asociación Canadiense de Normalización)
D	

Abreviación	Definición
dBA	Decibelio ponderado con respecto a la curva de respuesta de frecuencia A. Esta curva se aproxima al rango audible del oído humano.
DIL	Diluyente
E	
CE	Comunidad Europea
ECL	Electroquimioluminiscencia
CEM	Compatibilidad electromagnética
EN	Norma europea
F	
FIFO	Primero en entrar, primero en salir (del inglés First In First Out)
H	
HCFA	Health Care Financing Administration (Administración para la Financiación de la Atención Sanitaria)
I	
CEI	Comisión Eléctrica Internacional
IS	Estándar interno (del inglés Internal Standard); módulo ISE
IVD	Directiva en materia de diagnóstico in vitro (del inglés In Vitro Diagnostic)
K	
KVA	Kilovoltio-amperio. Unidad para expresar la potencia de régimen de maquinaria eléctrica de CA.
L	
LDL	Límite de detección inferior (del inglés Lower Detection Limit), Véase Sensibilidad analítica
LIS	Sistema de información de laboratorio o SIL (del inglés Laboratory Information System)
LLD	Detección del nivel de líquido (del inglés Liquid Level Detection)
M	
MSDS	Ficha de datos de seguridad del material (del inglés Material Safety Data Sheet)
N	
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards (Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico)
P	
PC/CC	ProCell/CleanCell
CC	Control de calidad
R	
REF	Solución de referencia; módulo ISE
S	
SD	Desviación estándar
S/R	Muestras/reactivos
SVGA	Super Video Graphics Adapter (Super Adaptador Gráfico de Vídeo)

Abreviación	Definición
T	
TPA	Tripopilamina
U	
UL	Underwriters Laboratories Inc.
V	
VDE	Verband Deutscher Elektrotechniker (Asociación de Ingenieros Eléctricos Alemanes)

Índice de contenidos

Índice de revisiones	2
Direcciones de contacto	3
Convenciones utilizadas	4
Índice de contenidos	7

Calibración de ensayos cuantitativos	C-30
Calibración de ensayos cualitativos	C-33
Cálculo de resultados de ensayos cualitativos	C-33

Teoría mecánica **Sección A**

1 Teoría mecánica	
Introducción	A-5
Operaciones preparatorias	A-6
Protocolos de test	A-7
Secuencia de ensayo	A-8
Flujo de trabajo y rendimiento de procesamiento	A-11
Flujo operativo de análisis	A-13
Secuencia de ensayo detallada	A-14
Pasos de dilución	A-21
Pasos de pretratamiento	A-22
Condiciones de estado del analizador	A-23

Tecnología de medición **Sección B**

2 Tecnología electroquimioluminiscente (ECL)	
Principios de la medición por electroquimioluminiscencia	B-5
Ventajas de la tecnología ECL	B-10

Principios de los tests **Sección C**

3 Principios de los tests	
Principios de los tests	C-5
4 Concepto de reactivo	
Introducción	C-15
Medios de transferencia de datos	C-15
Reglas para la transferencia de datos	C-16
Reactivos para tests del analizador cobas e 411	C-16
Etiquetado de los productos	C-18
Conexiones entre datos	C-19
Calibración	C-21
Calibración maestra	C-22
Calibración de lote	C-23
Calibración de pack de reactivo	C-23
Diferencia entre las calibraciones de lote y pack de reactivo	C-24
Procedimientos de calibración	C-25
Estabilidad de la calibración	C-26
Validación de la calibración	C-26
Evaluación de la calibración	C-27

Control de calidad **Sección D**

5 Concepto de control de calidad	
Asignación de un (primer) valor de control	D-5

Índice de materias **Sección E**

Índice de materias	E-3
--------------------	-----

Teoría mecánica

A

<i>1</i>	<i>Teoría mecánica</i>	<i>A-3</i>
----------	------------------------------	------------

Teoría mecánica

Este capítulo proporciona información teórica general sobre la mecánica de funcionamiento del analizador cobas e 411. Describe la secuencia de ensayo y el flujo operativo, así como los pasos de dilución.

En este capítulo

Capítulo 1

Introducción	5
Operaciones preparatorias	6
Protocolos de test	7
Secuencia de ensayo	8
Operación de análisis	8
Primera incubación a 37 °C	8
Pipeteo de reactivo adicional	8
Segunda incubación a 37 °C	9
Pipeteo de reactivo adicional (ensayos con pretratamiento)	9
Tercera incubación a 37 °C (ensayos con pretratamiento)	9
Aspiración de la mezcla de reacción	9
Limpieza de la célula de medición	9
Finalización	9
Flujo de trabajo y rendimiento de procesamiento	11
Efecto de las combinaciones de tests sobre el rendimiento de procesamiento	11
Tests de 9 minutos únicamente	11
Tests de 18 minutos únicamente	11
Combinación de tests de 9 y 18 minutos	11
Tests de 27 minutos únicamente	12
Combinación de tests de 18 y 27 minutos	12
Duraciones de los tests más habituales	12
Flujo operativo de análisis	13
Secuencia de ensayo detallada	14
Pasos previos a la operación	14
Dispensado de reactivo 1, reactivo 2 y muestra (sistema de rotor)	15
Dispensado de reactivo 1, reactivo 2 y muestra (sistema de rack)	17
Primera incubación	18

Preparación de las micropartículas	19
Aspiración y dispensado de micropartículas	19
Segunda incubación	19
Preparación del proceso de medición	20
Proceso de medición	20
Detección y conversión de la señal	21
Ciclos automáticos del analizador	21
Pasos de dilución	21
Ensayo con dilución en un paso	21
Ensayo con dilución en dos pasos	22
Pasos de pretratamiento	22
Ensayo con pretratamiento	22
Condiciones de estado del analizador	23
Stop I (Parada del instrumento)	23
Stop I/Stop G (Parada de instrumento y guías)	23
Stop I/Stop R (Parada de instrumento y racks)	23
Escaneo de tarjeta de código de barras (BC)	23
Stop E (Parada de emergencia)	23
Finalización	23
Mantenimiento de finalización	24
Inicialización	24
Reset de guías e instrumento	24
Stop G (Parada de las guías)	24
Limpieza Usuario LFC	24
Preparación de la célula de medición	24
Operación	24
Stop P (Parada parcial)	24
Stop R (Parada de los racks)	25
Quitar rack	25
Escaneo de reactivos	25
Cebado de la pipeta S/R	25
Voltaje LLD pipeta S/R	25
S. Stop (Parada del muestreo)	25
S. Stop-S. Scan	25
Escaneo de muestras (S. Scan)	25
Voltaje LLD pipeta de aspiración	26
Cebado de la pipeta de aspiración	26
Standby	26
Stop	26
Reset del sistema	26

Introducción

El analizador **cobas e 411** automatiza las reacciones de inmunoanálisis mediante electroquimioluminiscencia (ECL). En este capítulo se discuten los distintos pasos de test y el modo en que el sistema efectúa los procedimientos necesarios.

- e Encontrará información relativa a los métodos de reacción para inmunoanálisis ECL en el Capítulo 2 *Tecnología electroquimioluminiscente (ECL)*.

Operaciones preparatorias

Con el encendido del analizador, comienza el proceso de inicialización. Durante la inicialización, todos los mecanismos vuelven a sus posiciones iniciales.

- e La Figura A-1 ilustra el proceso de preparación del hardware del cobas e 411 para el análisis.

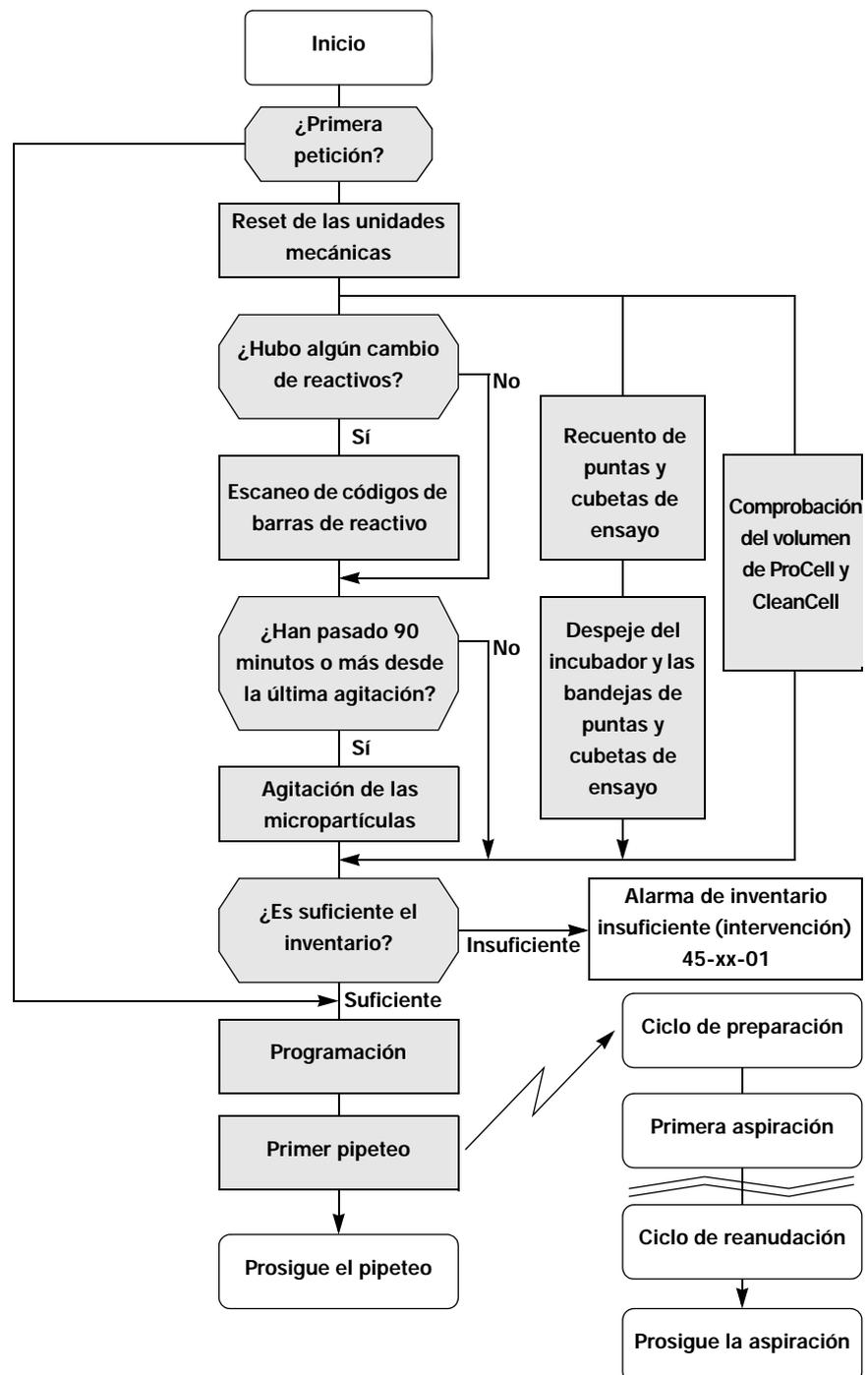


Figura A-1 Proceso de preparación para el análisis

Protocolos de test

Hay 28 protocolos de test utilizables en el analizador. Los protocolos están predefinidos para cada test por Roche Diagnostics y no son modificables por el operador.

No.	Paso 0	Inc 0	Paso 1	Inc 1	Paso 2	Inc 2	Det.
0			B R1 R2 S	i 1			D
1			B R1 S	i 1	R2	i 2	D
2			R1 R2 S	i 1	B	i 2	D
3			R1 S	i 1	B R2	i 2	D
4	R0 S		B R1 R2 DL	i 1			D
5	R0 S		B R1 DL	i 1	R2	i 2	D
6	R0 S		R1 R2 DL	i 1	B	i 2	D
7	R0 S		R1 DL	i 1	B R2	i 2	D
8	R0 S -> DL1 R0		B R1 R2 DL	i 1			D
9	R0 S -> DL1 R0		B R1 DL	i 1	R2	i 2	D
10	R0 S -> DL1 R0		R1 R2 DL	i 1	B	i 2	D
11	R0 S -> DL1 R0		R1 DL	i 1	B R2	i 2	D
12	PS S	i 0	B R1 R2	i 1			D
13	PS S	i 0	B R1	i 1	R2	i 2	D
14	PS S	i 0	R1 R2	i 1	B	i 2	D
15	PS S	i 0	R1	i 1	B R2	i 2	D
16	RM S	i 0	B R1 R2 DL	i 1			D
17	RM S	i 0	B R1 DL	i 1	R2	i 2	D
18	RM S	i 0	R1 R2 DL	i 1	B	i 2	D
19	RM S	i 0	R1 DL	i 1	B R2	i 2	D
20	RM S -> DL1 RM	i 0	B R1 R2 DL	i 1			D
21	RM S -> DL1 RM	i 0	B R1 DL	i 1	R2	i 2	D
22	RM S -> DL1 RM	i 0	R1 R2 DL	i 1	B	i 2	D
23	RM S -> DL1 RM	i 0	R1 DL	i 1	B R2	i 2	D
24			R1 R1	i 1			D'
25			R1 R2	i 1			D'
26			R2 R2	i 1			D'
27	PS1 PS2 S	i 0	R1 R2	i 1	B	i 2	D'
28	PS1 PS2 S	i 0	R1	i 1	B R2	i 2	D'
29				i 1			D'
...			(Reserva)	i 1			D'
63				i 1			D'

Tabla A-1 Protocolos de test

R1 = Reactivo 1

R2 = Reactivo 2

B = Partículas (micropartículas en el pack de reactivos de ensayo)

R0 = Diluyente universal (pack de reactivo especial)

PS = Solución de pretratamiento (para ensayos como B12, Folato y Anti-HBc)

RM = Reactivo de pretratamiento para IgM

S = Muestra/calibrador/control

DL = Muestra diluida

D = Detección con imán

D' = Detección sin imán

I = Incubación

Secuencia de ensayo

Un test inmunológico ECL se compone de varios pasos de pipeteo, al menos un período de incubación y un paso de medición. Por lo general, se pipetea en la cubeta de ensayo al menos tres componentes del test (muestra, reactivo y micropartículas). Tras el período de incubación apropiado, se aspira la mezcla de reacción hacia la célula de medición donde tiene lugar la medida. Cada uno de los ciclos de pipeteo requeridos se efectúa dentro de un plazo de tiempo definido (42 segundos).

El número de pasos de pipeteo, así como la composición de la mezcla de reacción, dependen del método de test (1 ó 2 pasos). Algunos métodos requieren una predilución con diluyente o un pretratamiento con un reactivo especial. En esos casos, el número de pasos de pipeteo es mayor.

Los pasos siguientes son, en principio, aplicables a todos los métodos. La secuencia de los procesos individuales difiere, no obstante, de un test a otro.

Operación de análisis

Tras efectuarse en el software la selección de los tests apropiados para las muestras de pacientes, se inicia la operación de acuerdo con el protocolo de test predeterminado para cada uno de los ensayos seleccionados. Inicialmente, la pipeta S/R aspira, uno tras otro, al menos un reactivo (R1 o R2) y la muestra o las micropartículas (M). Tras cada aspiración, se limpia el exterior de la punta de ensayo de la pipeta S/R en la estación de lavado. Se dispensan la muestra y los reactivos en una cubeta de ensayo nueva y se expulsa la punta de ensayo en la bandeja de residuos sólidos.

Para algunos tests, que requieren dilución o pretratamiento de la muestra, se pipetea diluyente o reactivo de pretratamiento junto con la muestra en una cubeta de ensayo. Se dispensa entonces una alícuota de la muestra diluida o pretratada junto con el reactivo en una segunda cubeta de ensayo. Así pues, determinados tests con dilución o pretratamiento pueden requerir dos o más cubetas de ensayo.

- e Encontrará información adicional relativa a la dilución, en la sección *Pasos de dilución* en la página A-21.

Primera incubación a 37 °C

Los tiempos de incubación son de 4,5 ó 9 minutos, dependiendo del test. Algunos tests requieren únicamente dos períodos de incubación, mientras que los tests que incluyen pretratamiento pueden requerir tres. Durante los pasos de incubación se forman los complejos inmunológicos.

Pipeteo de reactivo adicional

Algunos ensayos (generalmente los que incluyen más de un paso de incubación) requieren un pipeteo de reactivo adicional. Al igual que en el paso de pipeteo de reactivo inicial, antes de llevar a cabo la aspiración del reactivo se recoge una punta de ensayo nueva. Tras cada aspiración de líquido se limpia la punta de ensayo de la pipeta S/R en la estación de lavado. El líquido se dispensa a continuación en la correspondiente cubeta de ensayo, donde se dispensaron la muestra y otros líquidos en el primer paso de pipeteo. La pipeta se eleva al tiempo que dispensa la mezcla de reacción de vuelta en la cubeta de ensayo, mezclándose así la solución para acelerar la

reacción que tiene lugar en la cubeta. Una vez completado el pipeteo, se desecha la punta de ensayo en la bandeja de residuos sólidos.

Segunda incubación a 37 °C

Si es necesario, tiene lugar un segundo paso de incubación (de 4,5 ó 9 minutos).

En ensayos con pretratamiento, la segunda incubación es similar a la descrita anteriormente en “Primera incubación a 37 °C”.

Pipeteo de reactivo adicional (ensayos con pretratamiento)

Para los ensayos con pretratamiento, el pipeteo de reactivo es similar al descrito anteriormente en “Pipeteo de reactivo adicional”.

Tercera incubación a 37 °C (ensayos con pretratamiento)

Si es necesario, tiene lugar un tercer paso de incubación (de 9 minutos) para los ensayos con pretratamiento.

Aspiración de la mezcla de reacción

En este proceso, la pipeta de aspiración aspira en primer lugar ProCell (solución de tripropilamina, TPA) para preparar la célula de medición. A continuación, aspira la mezcla de reacción desde la cubeta de ensayo y la transfiere a la célula de medición. La pipeta de aspiración se lava en la estación de lavado, tras lo cual se aspira ProCell de nuevo para eliminar los constituyentes de reactivo y muestra no unidos. A continuación, tiene lugar la reacción ECL en la célula de medición.

Limpieza de la célula de medición

Una vez completada la medida, la célula de medición se limpia con CleanCell y se prepara para un nuevo proceso de medición.

El tiempo transcurrido desde la aspiración de la mezcla de reacción por la pipeta de aspiración hasta que la célula de medición está llena de ProCell y lista para la siguiente muestra es de 42 segundos (un ciclo de pipeteo).

Finalización

Treinta minutos después de la documentación del último resultado, se hace pasar agua del sistema a través de la pipeta de aspiración y después se llena la célula de medición con ProCell antes de que el analizador vuelva a Standby.

Tras realizarse este procedimiento, la bomba de agua de la estación de lavado S/R entra en funcionamiento durante 2 segundos (consumo aproximado de agua: 12 ml) cada 30 minutos. El procedimiento se detiene si se desactiva el interruptor de operación.

e La Figura A-2 ilustra el proceso de finalización del hardware del cobas e 411.

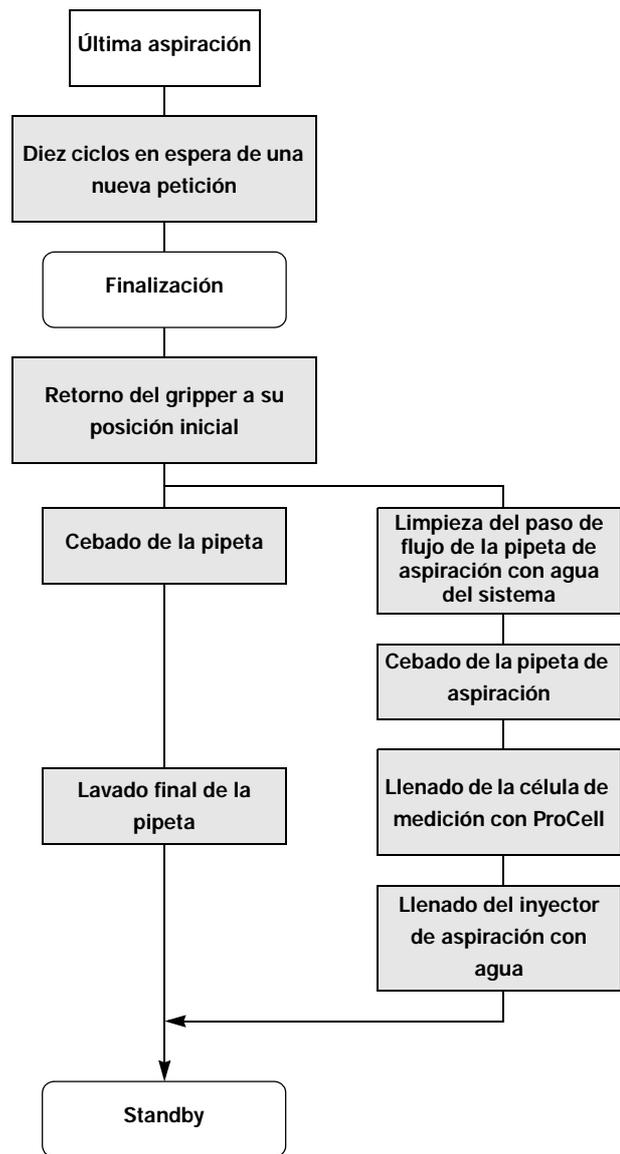


Figura A-2 Proceso de finalización

Flujo de trabajo y rendimiento de procesamiento

El flujo de trabajo en el analizador **cobas e 411** es enteramente orientado a las muestras. Gracias a la disponibilidad de una nueva punta de ensayo desechable para cada test, no hay riesgo ninguno de contaminación. Por lo tanto, los ensayos se pueden llevar a cabo en cualquier secuencia, lo que permite completar las muestras una tras otra.

Cuando todos los ensayos cargados en el sistema son de 18 minutos, es posible alcanzar el rendimiento de procesamiento óptimo de 88 resultados a la hora, obteniéndose un resultado cada 42 segundos. En combinación con ensayos de 9 ó 27 minutos, o en combinación con ensayos con dilución en dos pasos, el procesamiento en el instrumento se ralentiza dependiendo del porcentaje y la secuencia de tests con distintos tiempos de incubación.

Efecto de las combinaciones de tests sobre el rendimiento de procesamiento

Los diferentes tests disponibles tienen distinta duración. El rendimiento de procesamiento del analizador **cobas e 411** depende del modo en que se combinen tests de una determinada duración, según lo explicado para cada una de las combinaciones siguientes. En el sistema de rotor pueden producirse breves lapsos de interrupción del procesamiento debidos a la carga de un nuevo rotor de muestras. Tales discontinuidades no tienen lugar si se utiliza un sistema de rack, ya que los racks de 5 posiciones Hitachi/Roche Diagnostics se cargan en el sistema de forma continua.

Tests de 9 minutos únicamente

Los tests de 9 minutos tienen dos periodos de incubación, cada uno con una duración de 4,5 minutos. Si sólo se realizan tests de 9 minutos, se alcanzará siempre el rendimiento de procesamiento óptimo con independencia de la mezcla de tests.

Todos los tests de 9 minutos siguen el mismo protocolo de tiempos, por lo que no habrá conflictos de sincronización. En un ciclo de 42 segundos, el **cobas e 411** realizará de forma simultánea las operaciones S1 (primer pipeteo de reactivo), S2 (segundo pipeteo de reactivo) y D (detección).

Tests de 18 minutos únicamente

Los tests de 18 minutos tienen dos periodos de incubación, cada uno con una duración de 9 minutos. Si sólo se realizan tests de 18 minutos, se alcanzará siempre el rendimiento de procesamiento óptimo con independencia de la mezcla de tests.

Todos los tests de 18 minutos siguen el mismo protocolo de tiempos, por lo que no habrá conflictos de sincronización. En un ciclo de 42 segundos, el **cobas e 411** realizará de forma simultánea las operaciones S1 (primer pipeteo de reactivo), S2 (segundo pipeteo de reactivo) y D (detección).

Combinación de tests de 9 y 18 minutos

Cuando se combinan tests de estas dos duraciones, el rendimiento de procesamiento del **cobas e 411** dependerá del porcentaje y la distribución de los tests de 9 minutos. Como factor limitante, no es posible planificar la detección de dos tests durante un ciclo de 42 segundos. Al programar el primer pipeteo de un test de 9 minutos, el sistema debe asegurarse de contar con un ciclo abierto para la detección 9 minutos

después. El rendimiento se verá o no afectado dependiendo del porcentaje y la distribución de los tests de 9 minutos. Si el número de peticiones de tests de 9 minutos es muy reducido, se producirán discontinuidades de procesamiento más importantes.

Tests de 27 minutos únicamente

Los tests de 27 minutos tienen tres períodos de incubación, cada uno con una duración de 9 minutos. Si sólo se realizan tests de 27 minutos, el rendimiento de procesamiento del cobas e 411 se reduce a 44 resultados a la hora. Cada 13 ciclos, el cobas e 411 se enfrenta a un problema de sincronización. No es posible realizar una operación S0 (pipeteo de reactivo de pretratamiento) junto con una S1 (primer pipeteo de reactivo) dentro de un ciclo de 42 segundos. Cuando eso ocurre, el instrumento tendrá que esperar 13 ciclos (9 minutos) hasta poder pipetear nuevamente sin conflicto.

Combinación de tests de 18 y 27 minutos

Cuando se combinan ensayos de 18 y 27 minutos, el número de discontinuidades producidas en el procesamiento dependerá de la mezcla de ensayos y la secuencia de test exacta. Las discontinuidades pueden ir de 1 a 13 ciclos (de 42 segundos a 9 minutos) sin actividad. Los factores limitantes son que sólo es posible realizar una detección durante un ciclo de 42 segundos y que el paso S0 (pipeteo de reactivo de pretratamiento) no puede combinarse con S1 (primer pipeteo de reactivo).

Duraciones de los tests más habituales

- e La Tabla A-2 contiene datos de duración de algunos tests de uso habitual. No es una lista exhaustiva de tests, sino que se ofrece a modo de ejemplo.

Test	9 minutos	18 minutos	27 minutos
Tiroideos		TSH, T3, FT3, T4, FT4, T-uptake, TG, Anti-TG, Anti-TPO	
Fertilidad	hCG	LH, FSH, Prolactin, Prog, Testo, E2, HCG+beta, Cortisol, DHEAS, SHBG	
Cardíacos	CK-MB, Troponin T, Myoglobin	CK-MB, Troponin T, Myoglobin, Digoxin, Digitoxin, proBNP	
Oncológicos		PSA, fPSA, CEA, AFP, CA 125m CA 15-3 II, CA 19-9, CA 72-4, Cyfra 21-1, NSE, S100	
Enfermedades infecciosas		HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM ^(a) anti-HAV IgM * Anti-HAV, Anti, HBe, HBeAg, HIV Antigen, HIV combi	anti-HBc
Anemia		Ferritin	Vit B12, Folate

Tabla A-2 Duraciones de algunos tests habituales

Test	9 minutos	18 minutos	27 minutos
Diabetes		c-Peptide, e-Peptide, Insulin	
Óseos		B-CrossLaps, Total P1NP, N-MID Osteocalcin, PTH ^(b)	
Otros		IgE	

Tabla A-2 Duraciones de algunos tests habituales (continuación)

(a) Test de 18 minutos con predilución en dos pasos

(b) En desarrollo

Flujo operativo de análisis

e La Figura A-3 muestra un diagrama de flujo del proceso operativo.

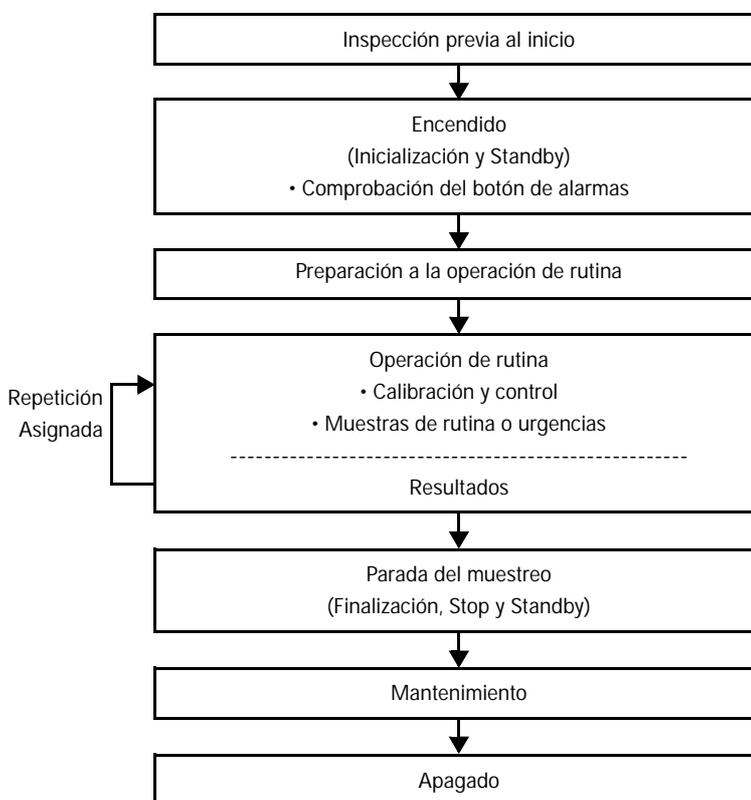


Figura A-3 Proceso operativo

Secuencia de ensayo detallada

A continuación se describe el proceso de funcionamiento mecánico del instrumento utilizando como ejemplo el test de tipo sándwich para determinación de TSH (hormona estimulante de la tiroides). En el ejemplo se supone que el pack de reactivo ya está registrado en el analizador y no requiere calibración. Todos los resultados se calculan sobre la base de una calibración de lote existente.

Pasos previos a la operación

Cuando se pulsa Inicio desde el modo Standby, tienen lugar los siguientes pasos previos a la operación.

1. El analizador devuelve todos los mecanismos a sus respectivas posiciones iniciales y accede al disquete de datos. A continuación, se ceba la pipeta S/R.
2. El gripper busca una punta de ensayo en la posición número 1 de la bandeja de puntas. Si esa posición está vacía, el gripper recuerda dónde lo dejó la última vez y comprueba esa posición. Si esa posición también está vacía, considera vacía toda la bandeja; la pantalla de inventario se actualiza en consonancia.



Si el analizador está en S. Stop, el gripper recuerda donde lo dejó la última vez y busca una punta de ensayo en esa posición.

3. La presencia de puntas se comprueba también en la pipeta S/R. La pipeta se desplaza a la posición de expulsión de puntas y realiza los movimientos necesarios para expulsar una punta de ensayo. Si tenía una punta, ésta resulta así desechada.
4. Tras completarse la comprobación de presencia de puntas, se comprueba del mismo modo la presencia de cubetas de ensayo. Durante la comprobación de cubetas, el analizador termina el cebado de las pipetas.
5. A continuación, el gripper comprueba las tres últimas de las cinco posiciones de la estación de pipeteo. Si hay una cubeta de ensayo presente, el analizador realiza la secuencia de pasos siguiente para desechar la cubeta:
 - a) El gripper coloca una punta de ensayo en la posición 1 de la estación de pipeteo.
 - b) La pipeta S/R recoge la punta de ensayo, desciende sobre la cubeta de ensayo y aspira el líquido presente en la cubeta.
 - c) La cubeta se desecha mientras la pipeta S/R se desplaza a la estación de lavado y dispensa el líquido que aspiró antes.
 - d) La punta de ensayo se lava y seguidamente se desecha.
6. El gripper se desplaza al incubador, donde comprueba sus 32 posiciones. Si hay alguna cubeta de ensayo presente, el gripper traslada la cubeta a la posición 5 de la estación de pipeteo y utiliza el mismo procedimiento descrito en el paso 5 para desecharla.
7. Tras la comprobación de todas la posiciones del incubador, se desecha la punta de la pipeta S/R.

Dispensado de reactivo 1, reactivo 2 y muestra (sistema de rotor)



Hay una muestra para la determinación de TSH en la posición 1 del rotor de muestras.

1. Tras completarse las funciones previas a la operación, el gripper recoge una punta de ensayo de la bandeja de puntas y la transporta a la posición 1 de la estación de pipeteo. Tras hacerlo, vuelve a su posición de Standby.
2. El rotor de muestras rota hasta que la posición 1 quede situada en la posición de muestreo.
3. La pipeta S/R se desplaza a la posición 1 de la estación de pipeteo, desciende para recoger la punta de ensayo, se eleva nuevamente y vuelve a su posición de Standby.
4. En ese tiempo, el rotor de reactivos rota hasta situar el pack de reactivo para la determinación de TSH en la posición del mecanismo de apertura y cierre de tapas. El mecanismo avanza y abre las tapas del pack de reactivo. El rotor lleva entonces el pack de reactivo para TSH a la posición R1.



A Posición de aspiración de R1

B Posición de aspiración de R2

Figura A-4 Posiciones de aspiración de R1 y R2

5. La pipeta S/R se desplaza desde su posición de Standby a la posición de aspiración de R1. Al tiempo que se activa la detección del nivel de líquido, la pipeta desciende hasta situarse 2 mm por debajo de la superficie del reactivo y aspira 50 μ l de R1.

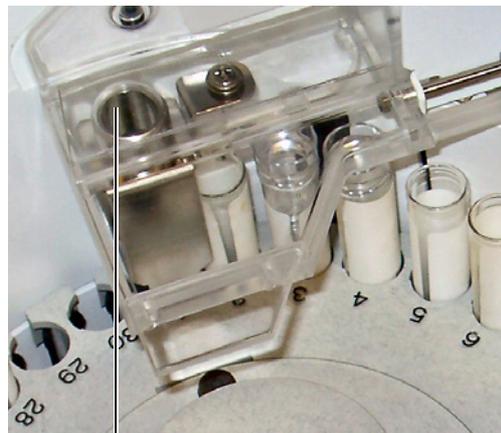
Mientras la pipeta aspira R1, el gripper coloca otra punta de ensayo en la posición 1 de la estación de pipeteo.

6. Si la pipeta S/R no detecta líquido en su descenso, no puede producirse la aspiración de reactivo y se genera una alarma.
7. Tras la aspiración de R1, la pipeta S/R se eleva y se desplaza a la estación de lavado. Para evitar que el reactivo R1 aspirado entre en contacto con el agua de la estación de lavado, la pipeta aspira 10 μ l de aire. La estación de lavado lava externamente la punta de ensayo.
8. Durante el paso 7, el rotor de reactivos rota hasta situar el pack de reactivo para TSH en la posición R2.
9. La pipeta S/R se desplaza desde la estación de lavado a la posición de aspiración de R2 mientras aspira otros 10 μ l de aire. Esa capa de aire evita la mezcla de R1 y R2.

Al tiempo que se activa la detección del nivel de líquido, la pipeta desciende hasta situarse 2 mm por debajo de la superficie del reactivo y aspira 50 µl de R2. Mientras la pipeta aspira R2, el gripper lleva una cubeta de ensayo a la posición 5 de la estación de pipeteo.

e Consulte en la Figura A-4 la ubicación de la posición de aspiración de R2.

10. Tras completarse la aspiración de R2, la pipeta S/R se eleva y se desplaza a la estación de lavado. Para evitar que el reactivo R2 aspirado entre en contacto con el agua de la estación de lavado, la pipeta aspira otros 10 µl de aire. La estación de lavado lava externamente la punta de ensayo.
11. Tras la aspiración de R2, el rotor de reactivos rota hasta situar el pack de reactivo para TSH en la posición del mecanismo de apertura y cierre de tapas. El mecanismo sale y cierra las tapas.
12. La pipeta S/R se desplaza desde la estación de lavado a la posición de muestreo mientras aspira otros 10 µl de aire. Al tiempo que se activa la detección del nivel de líquido, la pipeta desciende hasta situarse 2 mm por debajo de la superficie de la muestra y aspira 50 µl de muestra. Durante la aspiración de la muestra, se activa la detección de coágulos.



A

A Posición de muestreo

Figura A-5 Posición de muestreo (sistema de rotor)

13. La pipeta S/R se desplaza desde la posición de muestreo a la posición 5 de la estación de pipeteo. La pipeta desciende hasta que la punta alcanza una profundidad de 2 mm por debajo del nivel donde se calcula que debería estar la superficie de la mezcla de reacción y dispensa la muestra y los reactivos R2 y R1. El desplazamiento descendente de la pipeta se determina calculando el volumen de mezcla de reacción correspondiente a la muestra y utilizando las tablas de desplazamiento descendente incluidas en el software. La pipeta no se eleva durante el dispensado.

e Consulte en la Figura A-5 la ubicación de la posición de muestreo en sistemas de rotor.
14. Tras el dispensado, la pipeta S/R se desplaza a la posición de expulsión de puntas y desecha la punta de ensayo.

Dispensado de reactivo 1, reactivo 2 y muestra (sistema de rack)

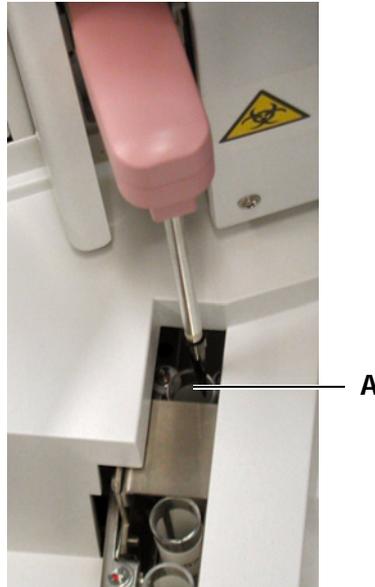


Hay una muestra para la determinación de TSH en la posición 1 del rack.

1. Tras completarse las funciones previas a la operación, el gripper recoge una punta de ensayo de la bandeja de puntas y la transporta a la posición 1 de la estación de pipeteo. Tras hacerlo, vuelve a su posición de Standby.
2. El brazo empujador empuja los racks de la guía A hacia adelante y hacia la guía B. Tras hacerlo, vuelve a su posición inicial. Se carga el primer rack en la guía B.
 - e Encontrará información adicional relativa a la guía A y la guía B en la sección Componentes del área de muestras y reactivos del capítulo Componentes del analizador del Manual del Operador del analizador **cobas e 411**.
3. A medida que el rack se va desplazando gradualmente hacia la guía B, el lector de códigos de barras de rack escanea las cinco posiciones del rack y finalmente el identificador del mismo. Cuando se completa el escaneo, la posición 1 del rack está situada en la posición de muestreo.
4. La pipeta S/R se desplaza a la posición 1 de la estación de pipeteo, desciende para recoger la punta de ensayo, se eleva y vuelve a su posición de Standby.
5. En ese tiempo, el rotor de reactivos rota hasta situar el pack de reactivo para la determinación de TSH en la posición del mecanismo de apertura y cierre de tapas. El mecanismo avanza y abre las tapas del pack de reactivo. El rotor lleva entonces el pack de reactivo para TSH a la posición R1.
 - e Consulte en la Figura A-4 la ubicación de las posiciones de aspiración de R1 y R2.
6. La pipeta S/R se desplaza desde su posición de Standby a la posición de aspiración de R1. Al tiempo que se activa la detección del nivel de líquido, la pipeta desciende hasta situarse 2 mm por debajo de la superficie del reactivo y aspira 50 µl de R1.
 - e Consulte en la Figura A-4 la ubicación de la posición de aspiración de R1.

Mientras se aspira R1, el gripper coloca otra punta de ensayo en la posición 1 de la estación de pipeteo.
7. Si la pipeta S/R no detecta líquido en su descenso, no puede producirse la aspiración de reactivo y se genera una alarma.
8. Tras la aspiración de R1, la pipeta S/R se eleva y se desplaza a la estación de lavado. Para evitar que el reactivo R1 aspirado entre en contacto con el agua de la estación de lavado, la pipeta aspira 10 µl de aire. La estación de lavado lava externamente la punta de ensayo.
9. Durante el paso 8, el rotor de reactivos rota hasta situar el pack de reactivo para TSH en la posición R2.
10. La pipeta S/R se desplaza desde la estación de lavado a la posición R2 al tiempo que aspira otros 10 µl de aire. Esa capa de aire evita la mezcla de R1 y R2. Al tiempo que se activa la detección del nivel de líquido, la pipeta desciende hasta situarse 2 mm por debajo de la superficie del reactivo y aspira 50 µl de R2. Mientras se aspira R2, el gripper lleva una cubeta de ensayo a la posición 5 de la estación de pipeteo.
 - e Consulte en la Figura A-4 la ubicación de la posición de aspiración de R2.
11. Tras completarse la aspiración de R2, la pipeta S/R se eleva y se desplaza a la estación de lavado. Para evitar que el reactivo R2 aspirado entre en contacto con el agua de la estación de lavado, la pipeta aspira otros 10 µl de aire. La estación de lavado lava externamente la punta de ensayo.
12. Tras la aspiración de R2, el rotor de reactivos rota hasta situar el pack de reactivo para TSH en la posición del mecanismo de apertura y cierre de tapas. El mecanismo sale y cierra las tapas.

13. La pipeta S/R se desplaza desde la estación de lavado a la posición de muestreo mientras aspira otros 10 μl de aire. Al tiempo que se activa la detección del nivel de líquido, la pipeta desciende hasta situarse 2 mm por debajo de la superficie de la muestra y aspira 50 μl de muestra. Durante la aspiración de la muestra, se activa la detección de coágulos.



A Posición de muestreo

Figura A-6 Posición de muestreo (sistema de rack)

14. La pipeta S/R se desplaza desde la posición de muestreo a la posición 5 de la estación de pipeteo. La pipeta desciende hasta que la punta alcanza una profundidad 2 mm por debajo del nivel donde se calcula que debería estar la superficie de la mezcla de reacción y dispensa la muestra y los reactivos R2 y R1. El desplazamiento descendente de la pipeta se determina calculando el volumen de mezcla de reacción correspondiente a la muestra y utilizando las tablas de desplazamiento descendente incluidas en el software. La pipeta no se eleva durante el dispensado.
 - e Consulte en la Figura A-6 la ubicación de la posición de muestreo en sistemas de rack.
15. Tras el dispensado, la pipeta S/R se desplaza a la posición de expulsión de puntas y desecha la punta de ensayo.

Primera incubación

1. El gripper recoge la cubeta que contiene la mezcla de reacción y la lleva de la estación de pipeteo al incubador.
2. La cubeta se incuba a 37 °C durante 9 minutos.
3. Durante la incubación, el analizador continúa llevando a cabo operaciones para otros tests o muestras como sea necesario.

Preparación de las micropartículas

Antes de completarse la primera incubación, se mezclan por agitación las micropartículas para TSH para facilitar su aspiración y dispensado.

1. El rotor de reactivos rota hasta situar el pack de reactivo para la determinación de TSH en la posición del mecanismo de apertura y cierre de tapas de reactivo. El mecanismo sale y abre las tapas. El rotor lleva entonces el pack de reactivo a la posición de agitación.
2. El agitador se desplaza sobre el rotor de reactivos y desciende en la posición ocupada por las micropartículas hasta un nivel de 1,4 mm por encima del fondo de la botella.
3. El agitador mezcla las micropartículas para obtener una suspensión homogénea.
4. Durante la agitación, el gripper recoge una punta de ensayo nueva y la transporta a la posición 2 de la estación de pipeteo.
5. Una vez completada la agitación, el agitador se eleva y vuelve a la estación de lavado, donde desciende y rota para ser lavado.
6. Al mismo tiempo, el rotor de reactivos sitúa el pack de reactivo para TSH en la posición de pipeteo de micropartículas.

Aspiración y dispensado de micropartículas

1. El gripper recoge la cubeta de incubación y la transporta a la posición 5 de la estación de pipeteo.
2. La pipeta S/R se desplaza a la estación de pipeteo, recoge la punta de ensayo nueva y se desplaza a la posición de pipeteo de micropartículas.
3. Al tiempo que se activa la detección del nivel de líquido, la pipeta S/R desciende por debajo de la superficie del reactivo y aspira 40 µl de micropartículas.
4. Tras la aspiración de reactivo, la pipeta S/R se eleva, se desplaza a la posición 5 de la estación de pipeteo y allí desciende para dispensar las micropartículas.
5. Tras el dispensado, la pipeta S/R desciende adicionalmente y aspira todo el volumen de la mezcla de reacción. La pipeta se eleva al tiempo que dispensa la mezcla de reacción de vuelta en la cubeta, mezclándose así la solución para acelerar la reacción que tiene lugar en la cubeta de ensayo. Esta mezcla sólo tiene lugar una vez.
6. La pipeta S/R se desplaza a la posición de expulsión de puntas y desecha la punta de ensayo.

Segunda incubación

1. El gripper recoge la cubeta que contiene la mezcla de reacción agitada y la lleva de vuelta al incubador.
2. La cubeta se incuba a 37 °C durante 9 minutos.
3. Durante la incubación, el analizador continúa llevando a cabo operaciones para otros tests o muestras como sea necesario.

Preparación del proceso de medición

Antes de completarse la segunda incubación, la pipeta de aspiración aspira ProCell hacia la célula de medición para facilitar la medida.

1. La pipeta de aspiración se desplaza desde su posición inicial hasta una botella de ProCell y allí desciende hasta una profundidad de 2 mm por debajo del nivel de la solución para aspirar ProCell hacia la célula de medición. Durante el descenso de la pipeta, se activa la detección del nivel de líquido. La pipeta de aspiración puede descender hasta una profundidad máxima de 1,3 mm por encima del fondo de la botella de ProCell.
2. La pipeta de aspiración se eleva.

Proceso de medición

1. El gripper recoge la cubeta que ha completado la segunda incubación y la transporta desde el incubador hasta la estación de aspiración.
2. La pipeta de aspiración se desplaza a la estación de aspiración y desciende en la cubeta.
3. Cuando la pipeta de aspiración detecta la mezcla de reacción en la cubeta, aspira 150 µl.
4. Tras la aspiración, la pipeta de aspiración se eleva, aspira 10 µl de aire y se desplaza a su estación de lavado donde desciende para ser lavada.
5. El gripper agarra la cubeta situada en la estación de aspiración y la transporta a la apertura de evacuación de cubetas donde la desecha.
6. Se lava la pipeta de aspiración.
7. La pipeta de aspiración se eleva y se desplaza a la posición de ProCell, donde desciende dentro de la botella para aspirar ProCell en una secuencia de aspiración/dispensado predeterminada. Los complejos inmunes quedan atrapados magnéticamente sobre el electrodo de trabajo, mientras que el reactivo y la muestra libres se eliminan con ProCell.
 - e Para más información acerca de la célula de medición, consulte el Capítulo 2 *Tecnología electroquimioluminiscente (ECL)*.
8. Tras la separación de material libre y unido, se aplica un voltaje entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo. Se inicia así la reacción ECL, que mide el fotomultiplicador.
 - e Para más información acerca de la unión y la separación de material libre y unido, consulte el Capítulo 3 *Principios de los tests*.
9. La pipeta de aspiración se eleva y se desplaza a la posición de CleanCell aspirando 20 µl de aire. La pipeta desciende entonces dentro de la botella de CleanCell y aspira el reactivo auxiliar. Este procedimiento se repite ocho veces. El flujo alternado de aire y solución de limpieza sirve para lavar la célula de medición. Durante este proceso de lavado, se aplica un voltaje entre los electrodos para facilitarlos.
10. La pipeta de aspiración se desplaza a su estación de lavado, aspira 20 µl de aire y desciende en la estación para ser lavada.
11. Finalmente, la pipeta de aspiración se eleva y se desplaza a la botella de ProCell. La pipeta desciende en la botella y aspira 500 µl de ProCell. A continuación, la pipeta aspira 90 µl de ProCell y se desplaza a la estación de lavado. En la estación de lavado, la pipeta dispensa 35 µl para quedar enjuagada y lista para la siguiente muestra. Durante las aspiraciones de ProCell, se aplica tres veces una secuencia de voltajes con el fin de preparar los electrodos para la siguiente medida.

Un ciclo del proceso de medición consume aproximadamente 2 ml de cada de ProCell y CleanCell.

Detección y conversión de la señal

La célula de medición se mantiene a una temperatura constante de 28 °C a lo largo de todo el proceso de medición. El tubo fotomultiplicador detecta la señal ECL y la convierte en una señal eléctrica a partir de la cual el analizador cobas e 411 calcula los resultados del ensayo.

Ciclos automáticos del analizador

Hay ciertas funciones que tienen lugar de forma automática mientras el analizador está encendido.

- 0 Mientras el analizador está en el modo de operación, se agita periódicamente la bandeja de residuos sólidos durante 1,5 segundos.
- 0 Mientras el analizador está en Standby, el rotor de reactivos rota 90° cada 30 minutos.
- 0 Mientras el analizador está en Standby, las estaciones de lavado de las pipetas S/R y de aspiración se activan durante 2 segundos cada 30 minutos.
- 0 Las micropartículas sufren un largo proceso de agitación cuando se arranca desde Standby y después cada 90 minutos hasta iniciarse el pipeteo.
- 0 Las micropartículas sufren un proceso de agitación corto y después una agitación corta cada 60 minutos para cada pack de reactivo.

Pasos de dilución

Se describe seguidamente la ejecución de ensayos con dilución, incluido el número de puntas y cubetas de ensayo utilizadas en el proceso.

Ensayo con dilución en un paso

(1:2, 1:5, 1:10) Punta de ensayo 1 ~ diluyente (lavado)* + muestra

Punta de ensayo 1	→ Diluyente (lavado)* + muestra	→ Cubeta de ensayo 1
Punta de ensayo 2	→ R1 (lavado)* + R2 (lavado)*	→ Cubeta de ensayo 2 (1ª incubación)
Punta de ensayo 3	→ M (lavado)*	→ Cubeta de ensayo 2 (2ª incubación)
Detección		

Tabla A-3 Pasos de dilución para un ensayo con dilución en un paso (1:2, 1:5, 1:10)

* (lavado) = se lava el exterior de la punta de ensayo

R1 = Reactivo 1

R2 = Reactivo 2

M = Micropartículas

Ensayo con dilución en dos pasos

(1:50, 1:100)

Punta de ensayo 1	→ Diluyente (lavado)* + muestra	→ Cubeta de ensayo 1
Punta de ensayo 2	→ Diluyente (lavado)* + muestra diluida de la cubeta de ensayo 1	→ Cubeta de ensayo 2
Punta de ensayo 3	→ R1 (lavado)* + R2 (lavado)* + muestra diluida de la cubeta de ensayo 2	→ Cubeta de ensayo 3 (1ª incubación)
Punta de ensayo 4	→ M (lavado)*	→ Cubeta de ensayo 3 (2ª incubación)
Detección		

Tabla A-4 Pasos de dilución para un ensayo con dilución en dos pasos (1:50, 1:100)

* (lavado) = se lava el exterior de la punta de ensayo

R1 = Reactivo 1

R2 = Reactivo 2

M = Micropartículas

Pasos de pretratamiento

En ciertos protocolos de test, se añade reactivo de pretratamiento antes de la adición de R1, R2 o M, tal como se recoge de forma resumida en la tabla siguiente.

Ensayo con pretratamiento

Punta de ensayo 1	→ PT1 (lavado)* + PT2 (lavado)* + muestra	→ Cubeta de ensayo 1 (1ª incubación)
Punta de ensayo 2	→ R1 + muestra pretratada en la cubeta de ensayo 1	→ Cubeta de ensayo 1 (2ª incubación)
Punta de ensayo 3	→ M (lavado)* + R2 + mezcla de reacción en la cubeta de ensayo 1	→ Cubeta de ensayo 1 (3ª incubación)
Detección		

Tabla A-5 Pasos de pretratamiento para un ensayo

* (lavado) = se lava el exterior de la punta de ensayo

PT1 = Reactivo de pretratamiento 1

PT2 = Reactivo de pretratamiento 2

R1 = Reactivo 1

R2 = Reactivo 2

M = Micropartículas

Condiciones de estado del analizador

El analizador cobas e 411 puede presentar una serie de estados. A continuación se enumeran los estados que se presentan habitualmente durante los procedimientos de operación y mantenimiento de rutina. Hay algunos otros estados posibles, la mayoría de los cuales sólo se presentan durante la realización de ajustes o procedimientos de mantenimiento por parte de un representante de servicio técnico de Roche Diagnostics, que no se recogen aquí.

- e Encontrará información adicional relativa a las alarmas del instrumento en la pantalla Alarmas.

Stop I (Parada del instrumento)



El analizador ya no puede continuar con la operación. Se ha emitido una alarma. Tome las medidas apropiadas para resolver el problema.

Stop I/Stop G (Parada de instrumento y guías)



El analizador está ya en el estado Stop I cuando las guías detienen su funcionamiento.

Stop I/Stop R (Parada de instrumento y racks)



El analizador está ya en el estado Stop I cuando la guía A deja de suministrar racks a la guía B.

Escaneo de tarjeta de código de barras (BC)

Este estado se observa cuando se inicia la lectura de una tarjeta de códigos de barras desde las pantallas Definición Control o Resultados Calibración.

Stop E (Parada de emergencia)

Existe una condición de parada de emergencia. Se ha emitido una alarma. Tome las medidas apropiadas para resolver el problema.

Finalización

Este es el estado del analizador que tiene lugar entre los de S. Stop y Standby.

Mantenimiento de finalización

Este estado se produce cuando se inicia un procedimiento de mantenimiento de finalización en la pantalla Mantenimiento.

Inicialización

Este estado se observa cuando se enciende el analizador **cobas e 411** o cuando se pulsa Inicio desde Standby.

Reset de guías e instrumento



El estado de reset de guías e instrumento se produce cuando se inicia la función correspondiente en la pantalla Mantenimiento. Esta función reinicia el analizador y todas las guías.

Stop G (Parada de las guías)



Todas las guías detienen su funcionamiento. Se ha emitido una alarma. Tome las medidas apropiadas para resolver el problema.

Limpieza Usuario LFC

El estado Limpieza Usuario LFC se produce cuando se inicia la función correspondiente en la pantalla Mantenimiento.

Preparación de la célula de medición

El estado de preparación de la célula de medición tiene lugar cuando se inicia la función correspondiente desde la pantalla Mantenimiento.

Operación

Este es el estado durante el que el analizador **cobas e 411** lleva a cabo sus operaciones de rutina.

Stop P (Parada parcial)

Existe una condición de parada parcial. Se ha emitido una alarma. Tome las medidas apropiadas para resolver el problema.

Stop R (Parada de los racks)



Este estado se produce cuando ya no hay más racks que procesar en las guías A y B.

Quitar rack



El estado Quitar rack se produce cuando se inicia la función correspondiente en la pantalla Mantenimiento. Esta función libera de racks las guías A, B y C.

Escaneo de reactivos

Este estado se observa cuando se inicia un escaneo de reactivos en la pantalla Inventario.

Cebado de la pipeta S/R

Este estado se produce cuando se inicia la función de cebado de la pipeta S/R (pipeta de muestras/reactivos) en la pantalla Mantenimiento.

Voltaje LLD pipeta S/R

Este estado se observa mientras el analizador está monitorizando el voltaje de detección del nivel de líquido de la pipeta S/R (pipeta de muestras/reactivos). Dicho procedimiento de comprobación se inicia en la pantalla Monitor Voltaje (carpeta Utilidades).

S. Stop (Parada del muestreo)



Este estado se produce al pulsar S. Stop o cuando se ha completado el muestreo.

S. Stop-S. Scan



El analizador está en S. Stop y se solicita un escaneo de muestras en la pantalla Estado, o bien se pulsa S mientras el analizador está en S. Stop.

Escaneo de muestras (S. Scan)



Este estado se produce cuando se inicia un escaneo de muestras en la pantalla Estado.

Voltaje LLD pipeta de aspiración

El analizador está monitorizando el voltaje de detección del nivel de líquido de la pipeta de aspiración. Dicho procedimiento de comprobación se inicia en la pantalla Monitor Voltaje (carpeta Utilidades).

Cebado de la pipeta de aspiración

Este estado se produce cuando se inicia la función de cebado de la pipeta de aspiración en la pantalla Mantenimiento.

Standby

El analizador no está llevando a cabo ninguna operación.

Stop

Este estado se produce al pulsar Stop o cuando existe una condición de alarma Stop. Si existe una alarma, tome las medidas apropiadas para resolver el problema.

Reset del sistema

Se ha iniciado la función Reset sistema en la pantalla Mantenimiento.

Tecnología de medición

B

2 *Tecnología electroquimioluminiscente (ECL) B-3*

Tecnología electroquimioluminiscente (ECL)

Este capítulo proporciona información general sobre la tecnología electroquimioluminiscente empleada en el analizador **cobas e 411**. Se describe el uso del complejo de rutenio y la célula de medición donde se produce la reacción.

En este capítulo

Capítulo **2**

Principios de la medición por electroquimioluminiscencia	5
Uso del complejo de rutenio	5
Reacción de ECL en la superficie del electrodo	6
Generación de la señal de ECL	8
Célula de medición de ECL	9
Ventajas de la tecnología ECL	10

Principios de la medición por electroquimioluminiscencia

Se sabe que ocurren procesos de electroquimioluminiscencia (ECL) con numerosas moléculas, incluidos compuestos de rutenio, osmio, renio y otros elementos.

La ECL es un proceso donde se generan especies muy reactivas a partir de precursores estables en la superficie de un electrodo. Estas especies sumamente reactivas reaccionan entre sí, produciendo luz.

El desarrollo de los inmunoensayos ECL/Origen se basa en el uso de un complejo de tris(bipiridil)-rutenio(II) $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ y tripropilamina (TPA). El producto quimioluminiscente final se forma durante el paso de detección.

e Para más información acerca del complejo de rutenio, consulte la Figura B-1.

Las reacciones quimioluminiscentes que conducen a la emisión de luz desde el complejo de rutenio se inician por un proceso eléctrico en lugar de químico. Esto se consigue aplicando un voltaje a los complejos inmunológicos (incluido el complejo de rutenio) que están unidos a micropartículas recubiertas de estreptavidina. La ventaja de la iniciación eléctrica de la reacción quimioluminiscente es que se puede controlar de forma precisa toda la reacción.

Uso del complejo de rutenio

La tecnología ECL utiliza como complejo para la emisión de luz un quelato de rutenio. Las sales de tris(bipiridil)-rutenio son compuestos estables y solubles en agua. Los ligandos bipiridilo se pueden modificar fácilmente con grupos reactivos para formar compuestos activados quimioluminiscentes.

Para el desarrollo de los inmunoensayos ECL, se utiliza un éster N-hidroxisuccinimida (NHS) de un complejo $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ modificado porque se puede acoplar fácilmente con los grupos aminos de proteínas, haptenos y ácidos nucleicos. Esto permite aplicar la tecnología de detección a una gran variedad de analitos.

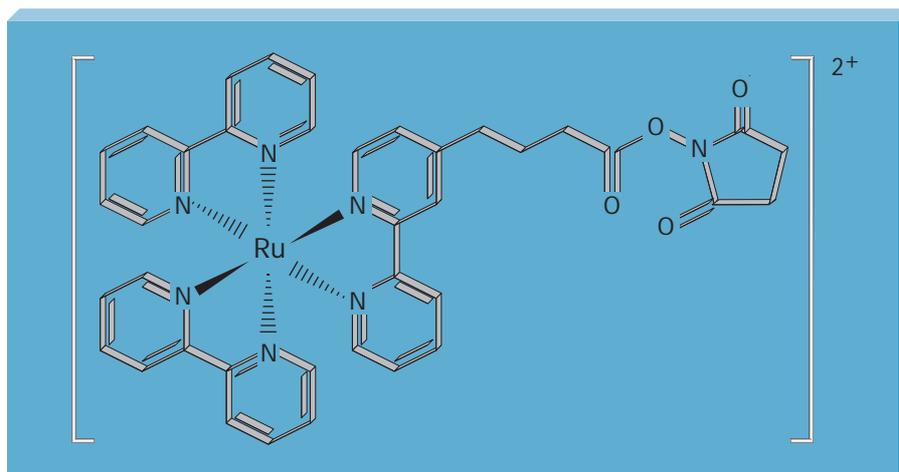


Figura B-1 El complejo de rutenio

Reacción de ECL en la superficie del electrodo

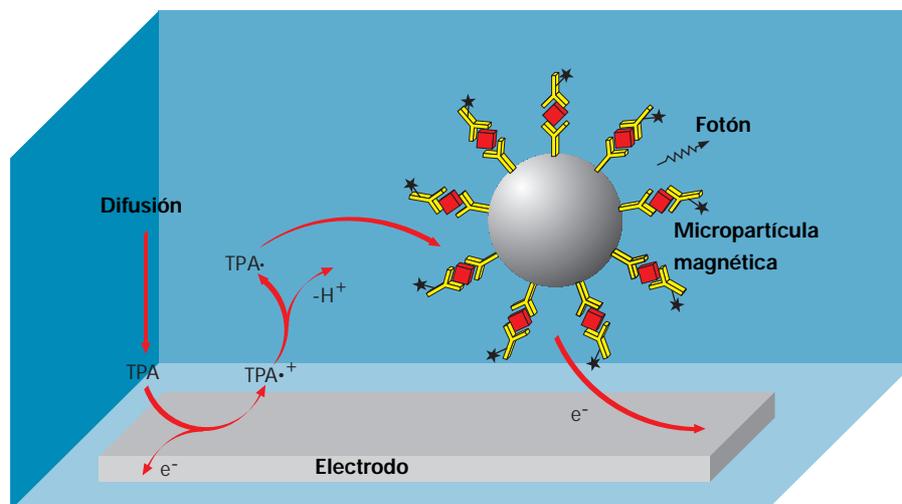


Figura B-2 Detección de un complejo inmune marcado con rutenio

En las reacciones que conducen a la emisión de luz participan dos sustancias electroquímicamente activas: el complejo de rutenio y la tripropilamina (TPA). Ambas sustancias permanecen estables mientras no se aplique un voltaje.

La reacción ECL del tris(bipiridil)-rutenio²⁺ y la TPA tiene lugar en la superficie del electrodo de platino. El voltaje aplicado crea un campo eléctrico que provoca que reaccionen todos los materiales presentes en el mismo. La TPA se oxida en el electrodo, libera un electrón y forma un radical-catión de TPA intermedio que a su vez reacciona liberando un protón (H⁺) para formar un radical de TPA (TPA^{•0}).

e Para más información acerca de la detección de un complejo inmune marcado con rutenio, consulte la Figura B-2.

A su vez, el complejo de rutenio también libera un electrón en la superficie del electrodo, oxidándose así para formar el cation Ru(bpy)₃³⁺. Este cation de rutenio es el segundo componente, junto con el radical de TPA, de la reacción quimioluminiscente siguiente.

e Para más información acerca de la reacción ECL que tiene lugar en la superficie del electrodo, consulte la Figura B-3.

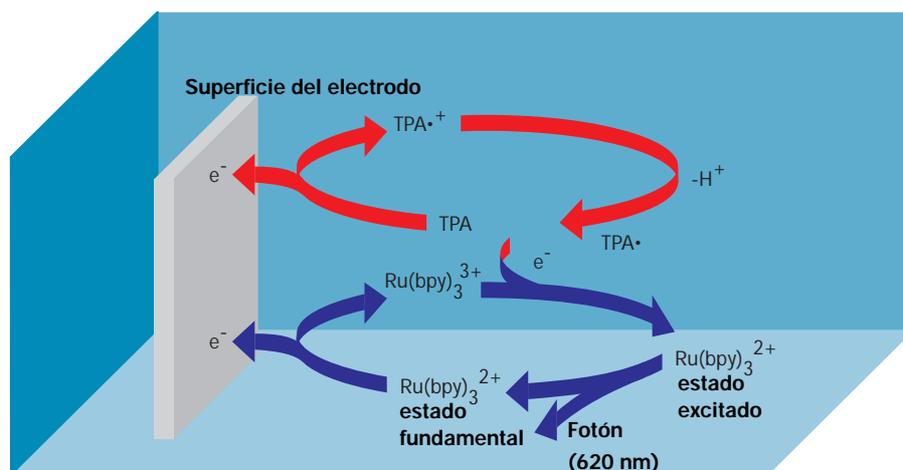


Figura B-3

El radical $\text{TPA}^{\bullet 0}$ y el catión $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ reaccionan entre sí, con lo que el $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ se reduce a $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ pasando al mismo tiempo a un estado excitado mediante la transferencia de energía. Este estado excitado es inestable y decae con la emisión de un fotón de 620 nm hasta el estado original. El ciclo de reacción comienza entonces otra vez. El radical de tripropilamina se reduce a subproductos que no interfieren en el proceso quimioluminiscente. La TPA se consume en el proceso y, por lo tanto, debe estar presente en exceso. La reacción está controlada por la difusión de la TPA y la cantidad de complejo de rutenio presente. Puesto que la TPA presente en el campo eléctrico se agota, la intensidad de la señal (luz) disminuye lentamente tras alcanzarse el máximo.

Si bien la TPA se consume durante la medición, el complejo de rutenio en estado fundamental se regenera continuamente. Eso significa que el complejo de rutenio puede participar en muchos ciclos generadores de luz durante el proceso de medición, lo cual tiene un efecto amplificador inherente que contribuye a la sensibilidad de la tecnología. A partir de un complejo antígeno-anticuerpo, se pueden crear muchos fotones.

Generación de la señal de ECL

El siguiente gráfico ilustra la generación típica de la señal de ECL. Desde una perspectiva eléctrica, la reacción se puede explicar de la siguiente forma: Cuando se aplica un voltaje al electrodo de la célula de medición, se produce un breve pico de emisión de luz que se puede detectar como la señal de ECL resultante. Se mide entonces un área definida bajo la curva en torno al máximo de intensidad.

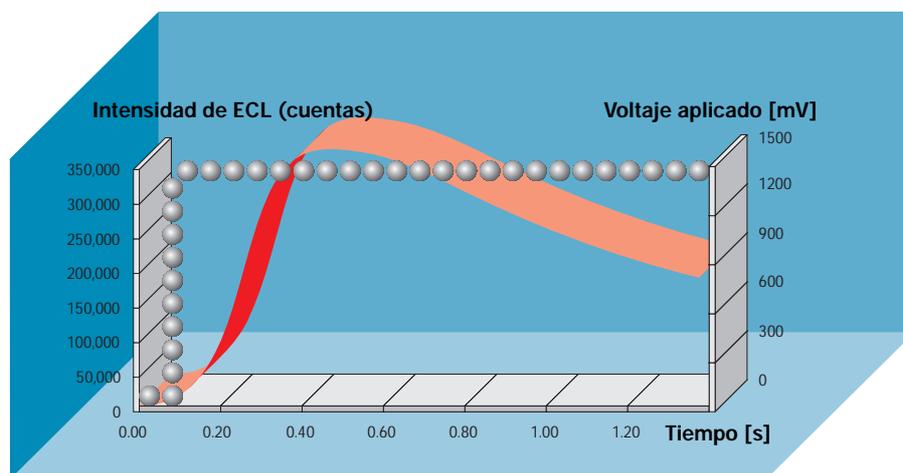
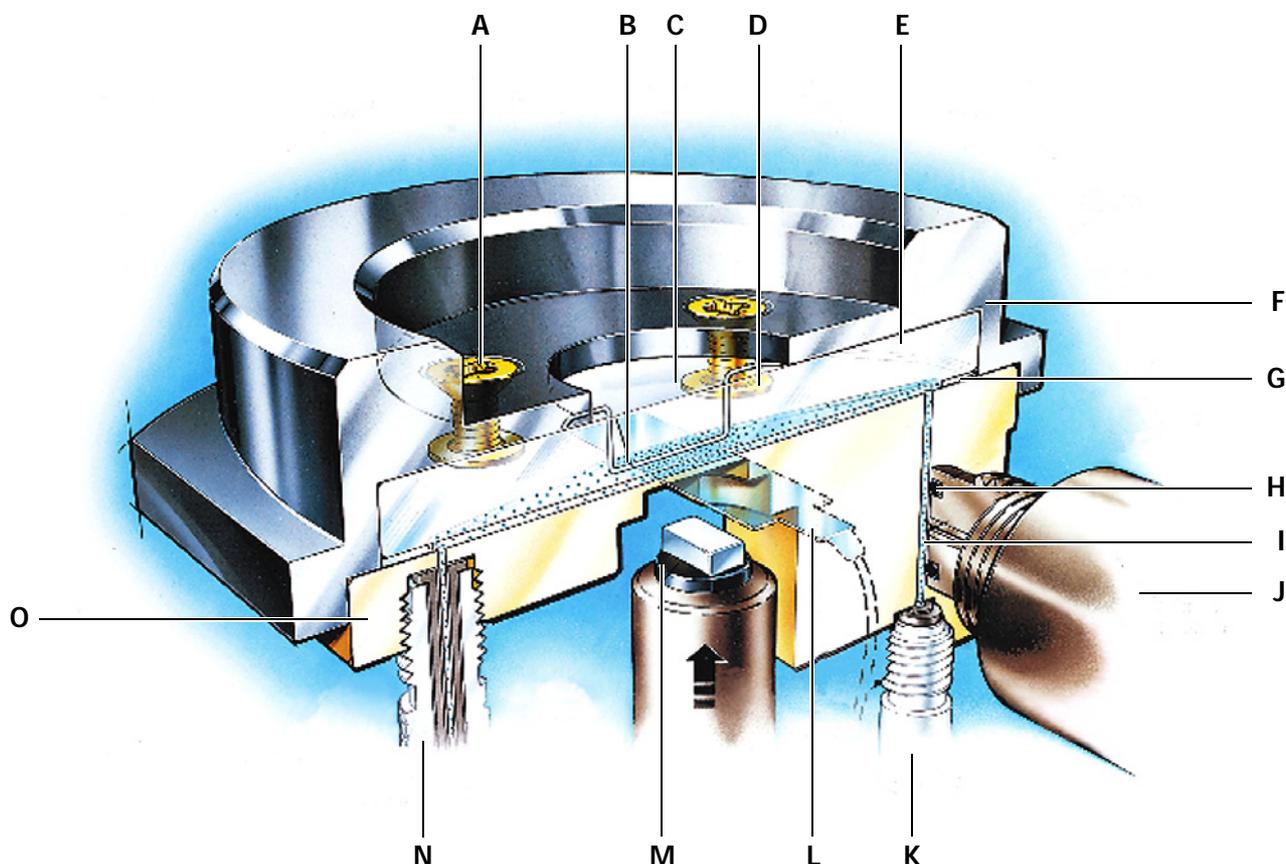


Figura B-4 Generación de la señal de ECL

La línea punteada indica el voltaje en el electrodo utilizado para generar la señal de ECL. La línea sólida es la emisión de luz real medida por el detector fotomultiplicador.

Célula de medición de ECL

El núcleo fundamental de la unidad de detección es la célula de medición de ECL, diseñada como una célula de paso de flujo. La figura siguiente muestra los componentes principales de la célula de medición:



A Tornillo	B Contraelectrodo	C Ventana óptica
D Arandela distanciadora	E Porción superior de la célula	F Espacio de la célula
G Empaquetadura	H Junta tórica	I Diafragma
J Electrodo de referencia	K Conector de salida	L Electrodo de trabajo
M Imán móvil	N Conector de entrada	O Cuerpo de la célula

Figura B-5 Célula de medición de la unidad de detección

La temperatura se mantiene a 28 °C. En la célula de medición tienen lugar tres pasos operativos:

0 Separación de material unido/libre

Con la ayuda de un imán, las micropartículas de estreptavidina recubiertas con complejos antígeno-anticuerpo se depositan uniformemente sobre el electrodo de trabajo. Se utiliza un buffer de sistema (ProCell) para lavar las partículas del electrodo de trabajo y para expulsar el exceso de reactivo y materiales de muestra de la célula de medición.

0 Reacción ECL

Para iniciar la reacción ECL, se retira el imán y a continuación se aplica un voltaje al electrodo sobre el que están depositadas las micropartículas recubiertas con

complejos antígeno-anticuerpo. La emisión de luz se mide con un fotomultiplicador. El sistema utiliza entonces las señales correspondientes para el cálculo de los resultados.

0 Liberación de las micropartículas y limpieza de la célula

Una vez completada la medición, las micropartículas paramagnéticas se expulsan de la superficie del electrodo con una solución de limpieza especial (CleanCell). La superficie de la célula de medición se regenera variando el potencial del electrodo. La célula está lista entonces para otra medición.

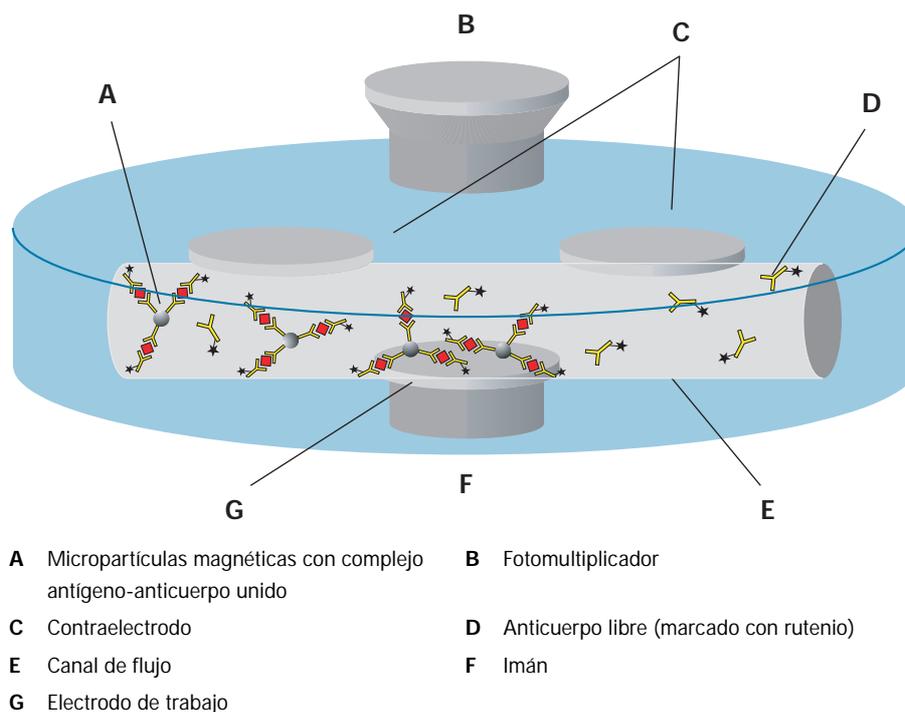


Figura B-6 Célula de medición de ECL

Ventajas de la tecnología ECL

La ECL (electroquimioluminiscencia) es una tecnología innovadora que ofrece ventajas claras con respecto a otras técnicas de detección:

- 0 La etiqueta de marcación no isotópica extremadamente estable permite la comodidad de trabajar con reactivos líquidos.
- 0 La combinación de sensibilidad mejorada y cortos tiempos de incubación se traduce en ensayos de elevada calidad y una rápida obtención de resultados.
- 0 El amplio rango de medición, que abarca cinco órdenes de magnitud, minimiza la necesidad de diluciones y repeticiones, reduciendo el tiempo de manipulación y el consumo de reactivos.
- 0 La aplicabilidad de la técnica a la detección de todos los analitos proporciona una plataforma sólida para la ampliación del menú de ensayos.

Principios de los tests

C

3	<i>Principios de los tests</i>	C-3
4	<i>Concepto de reactivo</i>	C-13

Principios de los tests

Este capítulo ofrece información general sobre los principios de los tests inmunológicos que utiliza el analizador cobas e 411.

En este capítulo

Capítulo **3**

Principios de los tests	5
Principio competitivo	6
Principio de tipo sándwich	8
Principio de formación de puentes	10

Principios de los tests

Los principios de test disponibles en el analizador cobas e 411 son tres:

- 0 El principio competitivo para analitos extremadamente pequeños
- 0 El principio de tipo sándwich (uno o dos pasos) para analitos más grandes
- 0 El principio de formación de puentes para detectar anticuerpos en la muestra

El diagrama siguiente ilustra los tres principios de test disponibles:

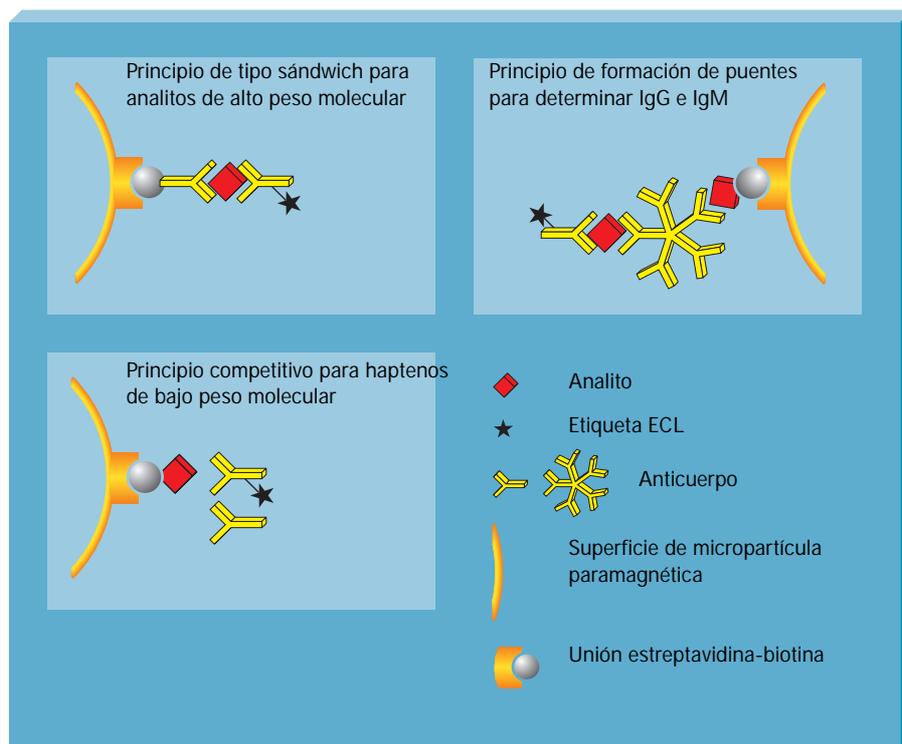


Figura C-1 Principios de ensayo ECL

- e Encontrará descripciones detalladas de estos principios en las secciones siguientes:
 - Principio competitivo* en la página C-6
 - Principio de tipo sándwich* en la página C-8
 - Principio de formación de puentes* en la página C-10

Principio competitivo

Este principio se aplica a analitos de bajo peso molecular, tales como la triyodotironina libre (FT3).

- e Encontrará una ilustración del principio competitivo en la Figura C-2 en la página C-7.
- o En el primer paso, se combinan en una cubeta de ensayo la muestra y un anticuerpo específico anti-T3 marcado con un complejo de rutenio.
- o Tras la primera incubación, se añaden micropartículas paramagnéticas recubiertas de estreptavidina y T3 biotinilada. Los sitios de unión aún libres del anticuerpo marcado se ocupan así formándose un complejo anticuerpo-hapteno. Todo el complejo se une a las micropartículas mediante la interacción de la biotina y la estreptavidina.
- o Tras la segunda incubación, la mezcla de reacción que contiene los complejos inmunes se transporta hasta la célula de medición. Los complejos inmunes quedan atrapados magnéticamente sobre el electrodo de trabajo, mientras que el reactivo y la muestra libres se eliminan con ProCell.
- o En la reacción de ECL, el conjugado es un derivado basado en rutenio y la reacción quimioluminiscente se estimula eléctricamente para producir luz. La cantidad de luz producida es inversamente proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra del paciente.

La evaluación y el cálculo de la concentración de antígeno se realiza mediante una curva de calibración creada a partir de estándares con concentraciones de antígeno conocidas.

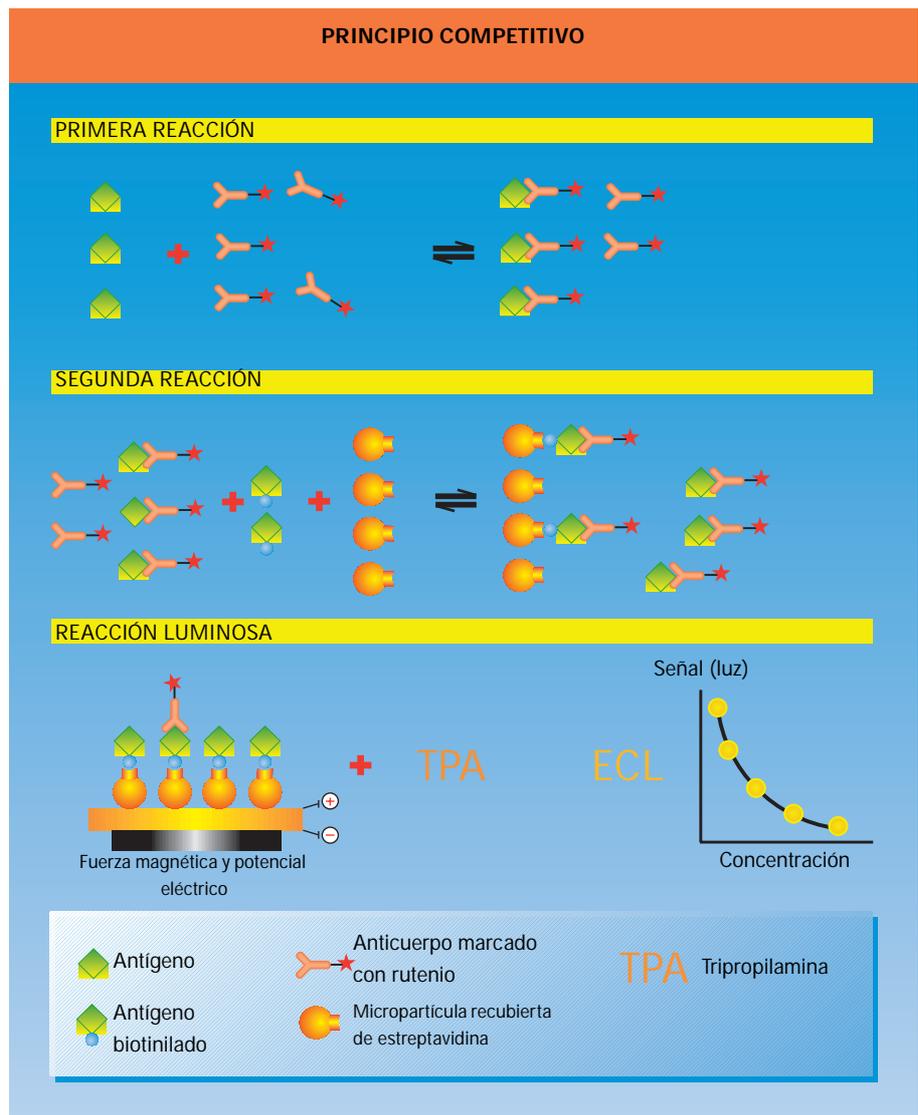


Figura C-2 Principio competitivo

Principio de tipo sándwich

El principio de tipo sándwich se aplica a analitos con mayor peso molecular, como por ejemplo la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

- e Encontrará una ilustración del principio de tipo sándwich en la Figura C-3 en la página C-9.
- o En el primer paso, la muestra del paciente se combina en una cubeta de ensayo con un reactivo que contiene anticuerpo de la TSH biotinilado y un anticuerpo específico para TSH marcado con rutenio. Durante un paso de incubación de 9 minutos, los anticuerpos capturan la TSH presente en la muestra.
- o En el segundo paso, se añaden micropartículas paramagnéticas recubiertas de estreptavidina. Durante una segunda incubación de 9 minutos, el anticuerpo biotinilado se adhiere a la superficie recubierta de estreptavidina de las micropartículas.
- o Tras la segunda incubación, la mezcla de reacción que contiene los complejos inmunes se transporta hasta la célula de medición; los complejos inmunes quedan atrapados magnéticamente sobre el electrodo de trabajo, mientras que el reactivo y la muestra libres se eliminan con la solución de limpieza ProCell.
- o En la reacción de ECL, el conjugado es un derivado basado en rutenio y la reacción quimioluminiscente se estimula eléctricamente para producir luz. La cantidad de luz producida es directamente proporcional a la cantidad de TSH presente en la muestra.

La evaluación y el cálculo de la concentración del antígeno o analito se realiza mediante una curva de calibración creada a partir de estándares con concentraciones de antígeno conocidas.

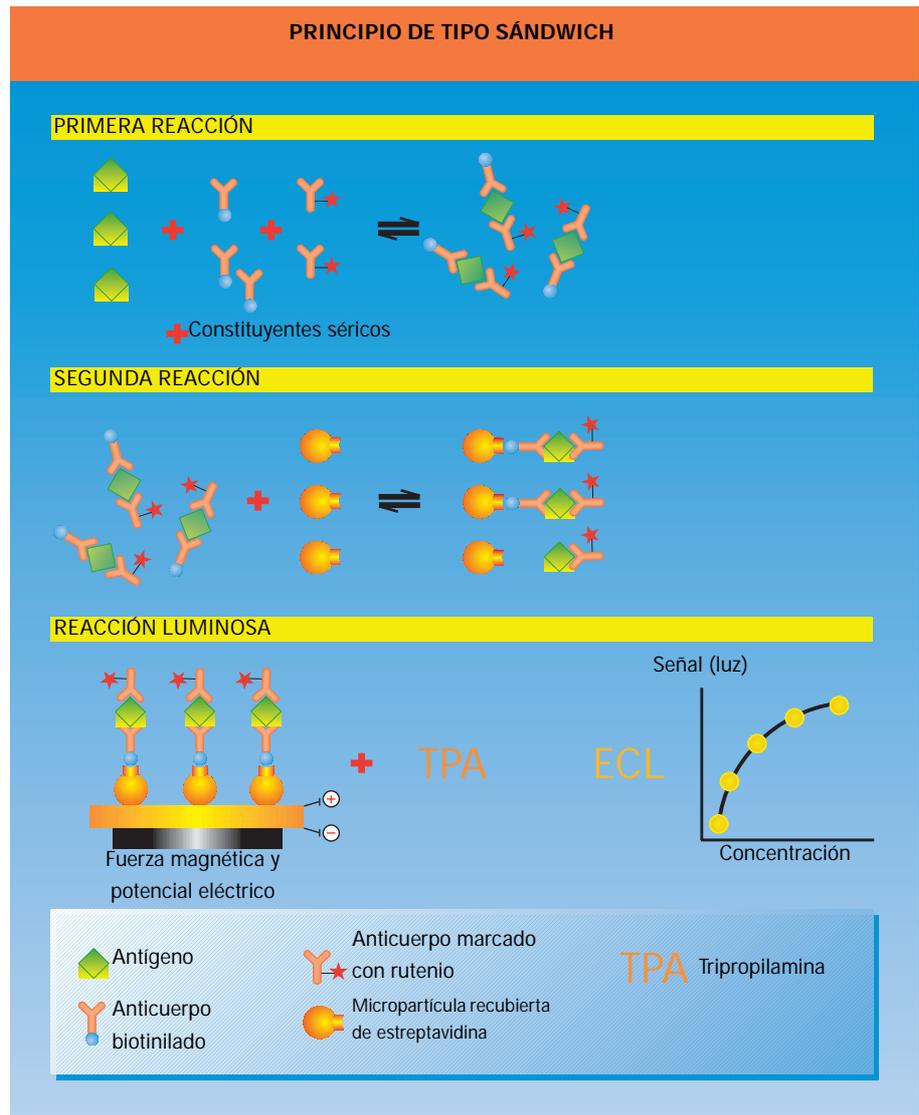


Figura C-3 Principio de tipo sándwich

Principio de formación de puentes

El principio de formación de puentes es similar al principio de tipo sándwich, con la diferencia de que el ensayo está diseñado para detectar anticuerpos (por ejemplo IgG, IgM e IgA) y no antígenos. Esto se logra incluyendo antígenos biotinilados y marcados con rutenio en los reactivos por los que el anticuerpo que se presente analizar presenta afinidad.

- e Encontrará una ilustración del principio de formación de puentes en la Figura C-4 en la página C-11.
- o En el primer paso, los anticuerpos séricos se unen a los antígenos biotinilados y marcados con rutenio para formar un complejo inmune.
- o El complejo inmune reacciona entonces con las micropartículas recubiertas de estreptavidina a través del antígeno biotinilado.
- o Tras la segunda incubación, la mezcla de reacción que contiene los complejos inmunes se transporta hasta la célula de medición; los complejos inmunes quedan atrapados magnéticamente sobre el electrodo de trabajo, mientras que el reactivo y la muestra libres se eliminan con la solución de limpieza ProCell.
- o En la reacción de ECL, el conjugado es un derivado basado en rutenio y la reacción quimioluminiscente se estimula eléctricamente para producir luz. La cantidad de luz producida es directamente proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra.

La evaluación y el cálculo de la concentración del anticuerpo se realiza mediante una curva de calibración creada a partir de estándares con concentraciones de anticuerpo conocidas.

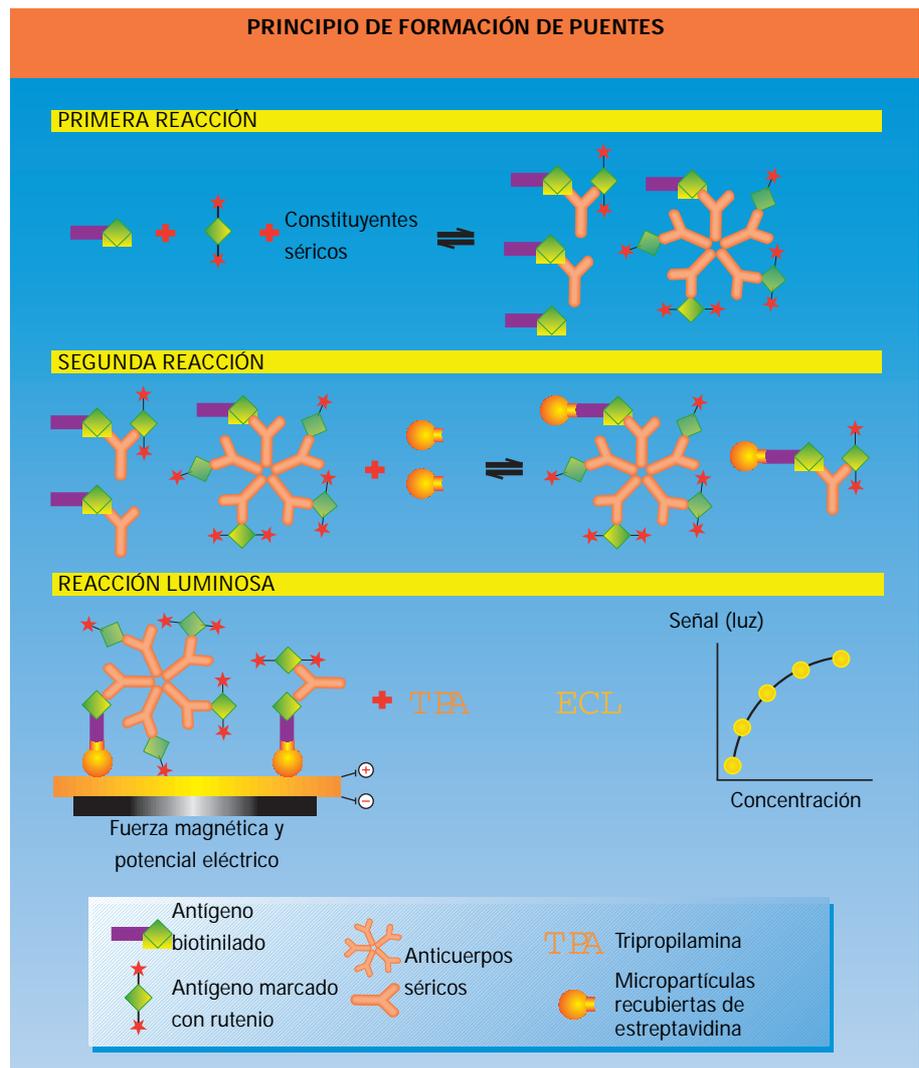


Figura C-4 Principio de formación de puentes

Concepto de reactivo

Este capítulo proporciona información general sobre todos los tipos de reactivos utilizados en el analizador cobas e 411. Describe los distintos contenedores de reactivo empleados y ofrece una visión general de la gestión de los reactivos en el sistema, explicando procesos como el registro de nuevos reactivos o la monitorización del consumo de reactivo.

En este capítulo

Capítulo 4

Introducción	15
Medios de transferencia de datos	15
Reglas para la transferencia de datos	16
Reactivos para tests del analizador cobas e 411	16
Diluyentes	17
Reactivos auxiliares del sistema	17
Calibradores y controles	17
Packs de reactivo	17
Etiquetado de los productos	18
Conexiones entre datos	19
Calibración	21
Calibración maestra	22
Calibración de lote	23
Calibración de pack de reactivo	23
Diferencia entre las calibraciones de lote y pack de reactivo	24
Procedimientos de calibración	25
Estabilidad de la calibración	26
Validación de la calibración	26
Evaluación de la calibración	27
Valores ausentes	27
Monotonía de la curva (sólo en ensayos cuantitativos)	27
Pendiente (sólo en ensayos cualitativos)	27
Factor de calibración (sólo en ensayos cuantitativos)	28
Señal mínima	29
Señal mínima/máxima (sólo en ensayos cualitativos)	29
Diferencia mínima (sólo en ensayos cuantitativos)	29

Desviación de la medición por duplicado	29
Errores del sistema	29
Calibración	30
Valor asignado (sólo en ensayos cuantitativos)	30
Cutoff (sólo en ensayos cualitativos)	30
Límite (sólo en ensayos cualitativos)	30
Calibración de ensayos cuantitativos	30
Función de Rodbard	31
Función de calibración lineal	32
Función de calibración lineal recíproca	32
Calibración de ensayos cualitativos	33
Cálculo de resultados de ensayos cualitativos	33

Introducción

Los packs de reactivo Elecsys (packs cobas e) tienen un código de barras 2D (bidimensional) especial que permite registrar y gestionar de forma totalmente automatizada la información relativa a los reactivos. Su principal ventaja radica en que no es necesario efectuar entradas manuales ni una llevar a cabo una monitorización adicional. Los reactivos, en formato líquido y listos para su uso, se cargan en una de las 18 posiciones del rotor de reactivos y estarán disponibles para los análisis en cuanto se hayan escaneado sus códigos de barras.

La gestión de calibradores y controles de Roche Diagnostics es similar a la de los reactivos. Algunos calibradores vienen ya listos para su uso. Los controles liofilizados y otros calibradores deben prepararse y transferirse a un contenedor apropiado. Para ensayos cuantitativos, la información de los calibradores y controles se almacena en tarjetas de códigos de barras 2D. Para ensayos cualitativos, toda la información necesaria para la calibración viene codificada en las etiquetas de las botellas.

Medios de transferencia de datos

Para las aplicaciones del analizador cobas e 411 están disponibles las fuentes de datos siguientes:

1. Códigos de barras en packs de reactivo (código de barras 2D, matricial)
 - 0 Pack de reactivo
 - 0 Pack de reactivo de diluyente
 - 0 Pack de reactivo de pretratamiento
 - 0 BlankCell (blanco de cubeta)
2. Códigos de barras en viales de calibrador y control (código de barras 1D)
 - 0 Vial primario de calibrador
 - 0 Vial primario de control
3. cobas Link y base de datos del sistema (creada durante la instalación)
 - 0 Ensayo
 - 0 Tarjeta de códigos de barras de calibrador
 - 0 Tarjeta de códigos de barras de control

Los códigos de barras de los viales de calibradores y controles llevan información tal como la identificación del calibrador o control, su nivel y el identificador del lote.

En los códigos de barras de los packs de reactivo y los datos descargados de sistemas electrónicos se codifica mucha más información, incluyendo códigos de aplicación, criterios de validación de la calibración o fechas de caducidad.

- e Encontrará más información acerca de los datos codificados en las etiquetas de código de barras en la sección *Conexiones entre datos* en la página C-19.

Reglas para la transferencia de datos

Fuente de datos de calibradores Los datos de los calibradores vienen codificados en el código de barras 2D del pack de reactivo.

- 0 Si la fabricación del pack de reactivo es posterior a la del CalSet (juego de calibradores), los valores asignados de referencia incluidos en el pack de reactivo tienen prioridad y son los que se utilizan para generar la curva de calibración.
- 0 Si la fabricación del pack de reactivo es anterior a la del CalSet, en la generación de la curva de calibración se utilizan los valores asignados obtenidos de la tarjeta de calibradores.

Valores asignados de control obtenidos de distintas fuentes de datos

Hay distintas fuentes de datos que proporcionan valores asignados de control.

Si se ha asignado manualmente un valor de referencia de control para una determinada combinación de lote de PreciControl/lote de reactivo, el analizador utiliza ese valor en lugar del leído de la tarjeta de códigos de barras de control o el código de barras del reactivo. Para determinar el valor de referencia de control que va a utilizar, el analizador aplica las reglas de prioridad siguientes:

Prioridad 1: Valores asignados introducidos manualmente para un determinado lote de reactivo

Prioridad 2: Valores asignados obtenidos del código de barras de reactivo

Prioridad 3: Valores asignados obtenidos de la tarjeta de códigos de barras de control (o datos descargados de cobas Link; en desarrollo)

Si seguidamente se coloca un nuevo lote de reactivo o control en el analizador, se utilizan los valores de control incluidos en los códigos de barras para esos nuevos lotes.

Reactivos para tests del analizador cobas e 411

Esta sección describe todos los reactivos necesarios para el funcionamiento del analizador **cobas e 411** y los reactivos específicos de cada uno de los tests disponibles. Los tests disponibles en el sistema se clasifican en distintos grupos:

- 0 Tiroideos
- 0 Fertilidad
- 0 Cardíacos
- 0 Oncológicos
- 0 Enfermedades infecciosas
- 0 Anemia
- 0 Diabetes
- 0 Óseos
- 0 Otros
- e Encontrará información adicional en el apartado *Niveles de acceso de usuarios* de la sección de descripción del software de la ayuda en pantalla.

Diluyentes

En la mayoría de los tests que puedan requieren dilución se emplea un diluyente universal o multiensayo. Algunos tests, no obstante, entre los que se incluyen los de Anti-HAV, Estradiol, Progesterona y NSE (enolasa específica de las neuronas), requieren diluyentes específicos.

- e Encontrará información relativa a los diluyentes requeridos y los factores de dilución recomendados en los prospectos que acompañan a los reactivos del ensayo correspondiente.

Reactivos auxiliares del sistema

El analizador **cobas e 411** utiliza los siguientes reactivos auxiliares:

Reactivo	Uso	Tamaño de botella
ProCell	<ul style="list-style-type: none"> 0 Preparación de los electrodos 0 Transporte de la mezcla de reacción del ensayo 0 Lavado de las micropartículas recubiertas de estreptavidina 0 Generación de la señal 	380 ml
CleanCell	<ul style="list-style-type: none"> 0 Limpieza del sistema de tubos y de la célula de medición tras cada medida 0 Preparación de los electrodos 	380 ml
SysClean	<ul style="list-style-type: none"> 0 Solución de hipoclorito sódico empleada para la limpieza de las células de medición (cada dos semanas) 0 SysClean no se almacena en el instrumento. 	100 ml
SysWash	<ul style="list-style-type: none"> 0 Mejora de la eficiencia del enjuagado entre pasos de pipeteo. 0 Eliminación del efecto memoria por arrastre de reactivo. 0 Prevención de la proliferación bacteriana. 0 SysWash se añade al contenedor de agua destilada, con una dilución 1+100. 	500 ml

Tabla C-1 Reactivos auxiliares del analizador **cobas e 411**.

Calibradores y controles

Cada test tiene sus calibradores específicos. En cuanto a los controles de calidad, hay controles que cubren múltiples tests y otros que son específicos para un único test.

- e Encontrará información relativa a los calibradores y controles requeridos en los prospectos que acompañan a los reactivos del ensayo correspondiente.

Para obtener información acerca de qué calibradores o controles se necesitan actualmente para calibración o control de calidad, imprima una lista de carga de calibración y control desde el software.

Packs de reactivo

El principal contenedor de reactivos para el **cobas e 411** es el **cobas e pack**.

- e Encontrará información adicional sobre los envases y los códigos de barras de los reactivos en la sección Etiquetado de los productos del capítulo Descripción general del sistema del Manual del Operador del analizador **cobas e 411**.



Figura C-5 Pack de reactivo

Un cobas e pack es un pack de reactivo compuesto por tres contenedores de reactivo independientes, cada uno con su propia tapa. El cobas e 411 puede abrir y cerrar las tapas de los contenedores de forma automática. Hay un pack de reactivo distinto disponible para cada test.

Etiquetado de los productos

Cada pack de reactivo incorpora una etiqueta de códigos de barras, que contiene información correspondiente a reactivos, control y calibración. Las etiquetas de código de barras de los reactivos utilizan un formato exclusivo. La simbología de los códigos, que utiliza archivos en formato PDF, se denomina PDF417. Los códigos de barras lineales tradicionales ofrecen simplemente un enlace a la información pertinente almacenada en una base de datos. Los códigos PDF417, en cambio, son códigos de barras apilados, bidimensionales, que contienen en sí mismos todo un registro de datos. La gran cantidad de datos que se puede codificar en este formato permite incluir todos los parámetros de configuración del instrumento junto con la curva maestra de calibración e información adicional relativa al ensayo. A partir de esa curva maestra de calibración y la calibración de 2 puntos realizada por el operador, el analizador deriva la actualización de la curva de calibración maestra.

"Cada símbolo (código de barras) PDF417 contiene dos palabras codificadas de detección de errores que se utilizan del mismo modo que el dígito de control en las simbologías de códigos de barras lineales, para detectar errores de descodificación y comprobar que se han leído y descodificado correctamente todos los datos. Además, el formato PDF417 ofrece la posibilidad de corrección de errores cuando haya porciones del símbolo dañadas, destruidas o ilegibles. ^(a)

(a) 1. Itkin S, Martell J. A PDF417 Primer: A Guide to Understanding Second Generation Barcodes and Portable Data Files. Bohemia, NY: Symbol Technologies, Inc; 1992:17-18.

La combinación de esas capacidades de detección y corrección de errores asegura la fiabilidad de los códigos de barras. Sólo en casos excepcionales estarán tan dañados los códigos de barras que el analizador no pueda leerlos. Si no es posible leer un código de barras y el analizador ha utilizado ya previamente ese lote de reactivo, el usuario puede introducir manualmente en el software el número de 15 dígitos que se encuentra en la etiqueta de código de barras del reactivo.

Conexiones entre datos

La tabla siguiente ilustra la información que puede ir codificada en las etiquetas de códigos de barras. Los colores de fondo se utilizan para indicar conexiones existentes entre la información de calibración contenida en distintos códigos de barras.

No se detalla la información exacta codificada en las etiquetas, que es propiedad de Roche Diagnostics. Los elementos sin conexión directa están mapeados con el software o la interfaz de usuario del **cobas e 411**.

Conexiones entre datos

Código de barras del pack de reactivo	Tarjeta de códigos de barras de calibradores	Código de barras del vial de calibrador	Tarjeta de códigos de barras de control	Código de barras del vial de control	Código de barras de diluyente
Número de test	Número de test	Número de test	Número de test (espacio para 28 tests diferentes: número de test, valores asignados y rangos en %)		Número de test
Número de lote: calibrador (espacio para 5 valores de control de calibrador diferentes)	Número de lote: calibrador	Número de lote: calibrador			
Número de lote: pack de reactivo	Número de lote: pack de reactivo (espacio para 10 lotes de pack de reactivo y valores asignados de calibrador diferentes)				
Pack de reactivo: número de botella		Número de vial de calibrador		Número de vial de control	
Identificador de lote de test (sólo para ensayos con identificador o ensayos en los que los calibradores vienen incluidos con el pack de reactivo)	Identificador de lote de test	Identificador de lote de test	Identificador de lote de test	Identificador de lote de test	
	Niveles de calibrador	Número de nivel de calibrador		Número de nivel de control	
Número de lote: control (espacio para 10 valores asignados de lote de control diferentes)			Número de lote: control	Número de lote: control	
Parámetros de Rodbard					
Criterios de validación de la calibración					
		Identificación de calibrador		Identificación de control	
			Número de control	Número de control	
Fecha de caducidad	Fecha de caducidad		Fecha de caducidad	Fecha de caducidad	

Tabla C-2 Información de calibración incluida en los códigos de barras

- e Encontrará información adicional relativa a las listas de comprobación de reactivos en la sección Reactivos, calibradores y controles del capítulo Resolución de problemas del Manual del Operador del analizador cobas e 411.

Calibración

Para determinar la concentración de una sustancia problema con la mayor exactitud posible, es necesario llevar a cabo una calibración. Por ello, Roche Diagnostics genera durante la fabricación del reactivo una curva maestra de calibración que se codifica en el código de barras 2D del pack de reactivo correspondiente. La información se transfiere entonces al analizador. En las instalaciones del cliente, el analizador efectúa una actualización de la curva maestra mediante la medición de dos calibradores en las condiciones de laboratorio de rutina.

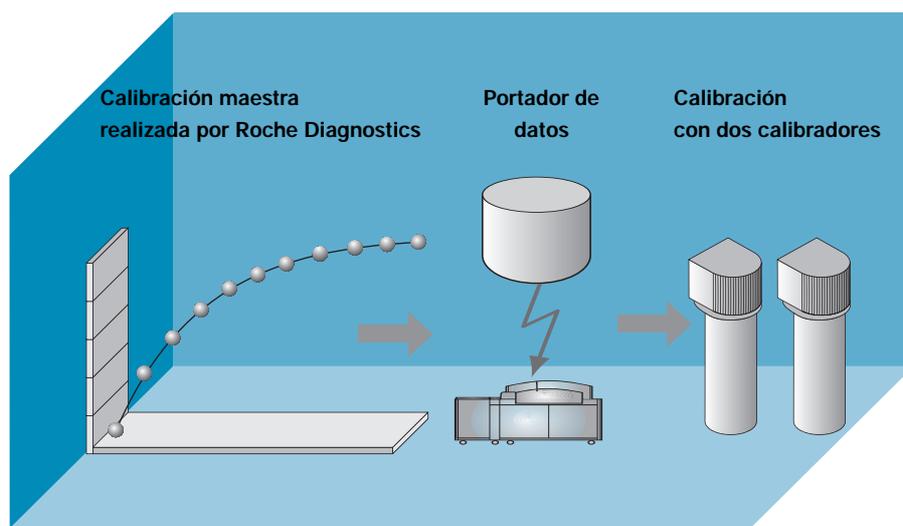


Figura C-6 Procedimiento de calibración

La curva de calibración obtenida a partir de la calibración maestra codificada en el código de barras y los calibradores medidos es específica para cada lote de reactivo y, en algunos casos, para un pack de reactivo individual. El estado del analizador y los reactivos afectan a la calibración específica del sistema. El resultado de la calibración lo valida automáticamente el analizador, aunque también puede volver a validarlo el usuario.

Calibración maestra

El diagrama siguiente ilustra cómo se puede aumentar la exactitud de las medidas combinando los resultados de calibración procedentes de una calibración de lote de calibradores maestros realizada por Roche Diagnostics (RD) con la información codificada en el código de barras 2D:

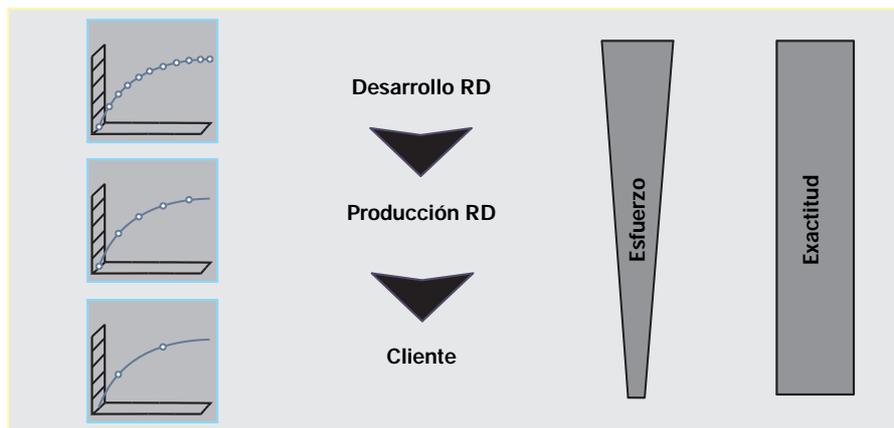


Figura C-7 Concepto de calibración

En las instalaciones de Roche Diagnostics se obtiene una curva de normalización de referencia utilizando los reactivos del kit de test maestro y material estándar de referencia certificado [por ejemplo, material de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS)]. Esta curva utiliza entre 10 y 12 puntos ($n =$ de 10 a 12). La curva del estándar de referencia sirve como base para la producción de calibradores maestros.

Roche Diagnostics obtiene entonces una curva de calibración maestra específica del lote ($n = 5$ ó 6) utilizando reactivos de un kit de test específico del lote y calibradores maestros. El perfil de la curva maestra específica de lote se caracteriza por una función Rodbard de 4 parámetros. Los datos característicos de la curva se almacenan en el código de barras de reactivo específico del lote. Los valores asignados de calibrador específicos del lote (valores asignados del CalSet) se leen a partir de la curva de calibración maestra específica del lote y se codifican en la etiqueta de códigos de barras del pack de reactivo.

En las instalaciones del cliente, se combinan matemáticamente los resultados obtenidos de la calibración con dos calibradores en condiciones de rutina con los datos codificados en el código de barras 2D. Sobre la base de esa combinación, el sistema determina una calibración de lote o una calibración de pack de reactivo a partir de la cual se pueden calcular de forma fiable las concentraciones de las muestras ensayadas.

Calibración de lote

Las calibraciones de lote (L-Calib) son calibraciones realizadas con un pack de reactivo nuevo que no ha estado más de 24 horas en el analizador y para las que son aceptables los valores de todos los criterios de validación de la calibración. En ellas se utilizan calibradores específicos del reactivo para actualizar dos de los cuatro parámetros de la curva de Rodbard. Se consigue así el ajuste de la curva a la curva de calibración específica del lote original.

La calibración de lote es válida para todos los demás packs de reactivo del mismo lote, con tal de que se hayan almacenado en las condiciones especificadas en el prospecto y no hayan estado en el analizador durante más de siete días.

- e Encontrará información adicional en la sección *Factor de calibración (sólo en ensayos cuantitativos)* en la página C-28.

Calibración de pack de reactivo

Las calibraciones de pack de reactivo (R-Calib) se realizan con reactivos que han estado más de 24 horas en el analizador.

Una calibración de pack de reactivo es válida únicamente para un pack de reactivo específico. La calibración de pack de reactivo se compara con la L-Calib almacenada más recientemente con el fin de validarla.

Diferencia entre las calibraciones de lote y pack de reactivo

El diagrama siguiente ilustra el proceso que se utiliza para determinar si se requiere una calibración de lote o de pack de reactivo:

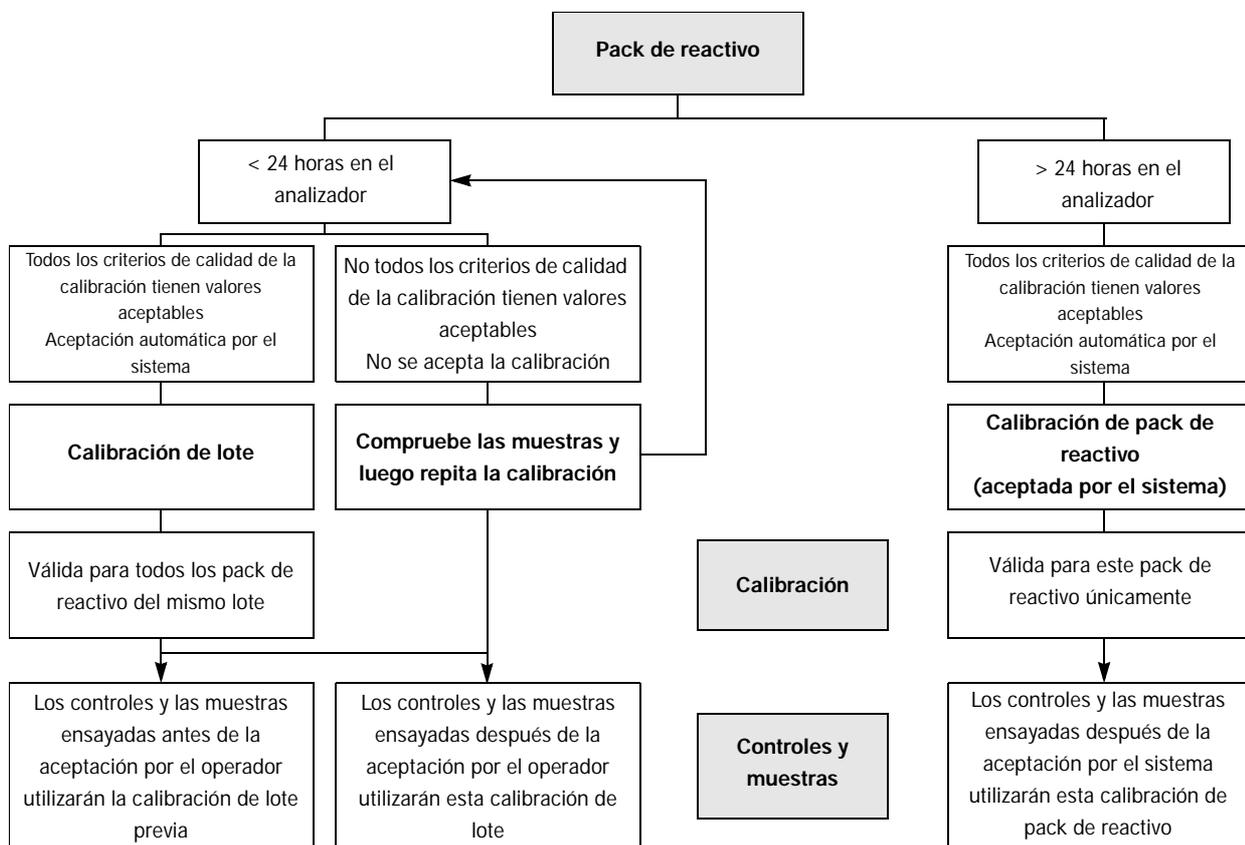


Figura C-8 Estrategia general de los procesos de calibración de lote y pack de reactivo

Procedimientos de calibración

La tabla siguiente recoge ejemplos de los procedimientos a seguir en distintos escenarios cuando en un ensayo se utiliza más de un pack de reactivo:

Caso de ejemplo	Procedimiento
<p>Cuatro packs de reactivo (mismo lote):</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Un pack de reactivo (antiguo, utilizado previamente, < 24 h en el analizador) 0 Tres packs de reactivo (nuevos, < 24 h en el analizador) 	<p>Se miden controles diariamente para cada pack de reactivo. Si una medida de control da fuera de rango para los cuatro packs de reactivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Compruebe la fecha de registro, ya que puede ser necesario llevar a cabo una calibración de lote. 0 Solicite una calibración manual para los cuatro packs de reactivo: no se puede utilizar una nueva calibración de lote porque uno de los packs de reactivo ya ha sido utilizado previamente. A cada pack de reactivo se le asigna su propia calibración de lote. <p>Se utiliza la calibración de lote efectuada más recientemente.</p> <p>Los packs de reactivo calibrados se someterán a control si se coloca un rack de controles en el buffer de entrada directamente después del rack de calibradores (control de la calibración).</p> <p>Las muestras se pipetearán con el pack de reactivo actual, el antiguo.</p>
<p>Tres packs de reactivo (mismo lote):</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Un pack de reactivo (antiguo, utilizado previamente, > 24 h en el analizador) 0 Dos packs de reactivo (nuevos, > 24 h en el analizador) 	<p>Se miden controles diariamente para cada pack de reactivo. Si una medida de control da fuera de rango para los tres packs de reactivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Compruebe la fecha de registro, ya que puede ser necesario llevar a cabo una calibración de lote. 0 Se recomienda introducir un nuevo pack de reactivo, de modo que pueda efectuarse una calibración de lote. 0 Solicite una calibración manual para los cuatro packs de reactivo (los tres packs de reactivo ya presentes en el sistema y el que se acaba de introducir): no se puede utilizar una nueva calibración de lote porque uno de los packs de reactivo ya ha sido utilizado previamente. A cada pack de reactivo se le asigna su propia calibración de pack de reactivo y el nuevo pack de reactivo obtendrá una calibración de lote si todos los valores de los criterios de calidad de la calibración están dentro de las especificaciones.
<p>Tres packs de reactivo (mismo lote):</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Un pack de reactivo (antiguo, utilizado previamente, > 24 h en el analizador) 0 Dos packs de reactivo (nuevos, > 24 h en el analizador) 	<p>Se miden controles diariamente para cada pack de reactivo. Si una medida de control da fuera de rango para uno de los packs de reactivo nuevos, el pack se somete a calibración y control. A ese pack de reactivo se le asigna una calibración de pack de reactivo, ya que ha estado en el analizador > 24 h.</p>
<p>Tres packs de reactivo (mismo lote):</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Un pack de reactivo (antiguo, utilizado previamente, > 24 h en el analizador) 0 Dos packs de reactivo (nuevos, < 24 h en el analizador) 	<p>Se miden controles diariamente para cada pack de reactivo. Si una medida de control da fuera de rango para uno de los packs de reactivo nuevos, el pack se somete a calibración y control. A ese pack de reactivo se le asigna una calibración de lote (si todos los valores de los criterios de calidad de la calibración están dentro de los límites) ya que ha estado en el analizador < 24 h.</p>

Tabla C-3 Casos de ejemplo y procedimientos pertinentes

Estabilidad de la calibración

La estabilidad de la calibración viene determinada por dos factores:

- 0 La estabilidad a largo plazo del instrumento
- 0 La antigüedad del reactivo

Para muchos ensayos, un pack de reactivo se usará dentro del plazo de siete días. En esos casos, no es necesario renovar la calibración para el nuevo pack de reactivo. La calibración de lote es válida para todos los demás packs de reactivo utilizados durante el período de tiempo recomendado en la sección Frecuencia de calibración del prospecto. Pasado ese tiempo, se recomienda efectuar una nueva calibración de lote.

Si el reactivo permanece en el analizador durante un tiempo superior a siete días, se recomienda renovar la calibración. La renovación puede repetirse cuantas veces sea necesario hasta cumplirse el plazo de estabilidad del reactivo abierto en el analizador (por ejemplo, dos meses).

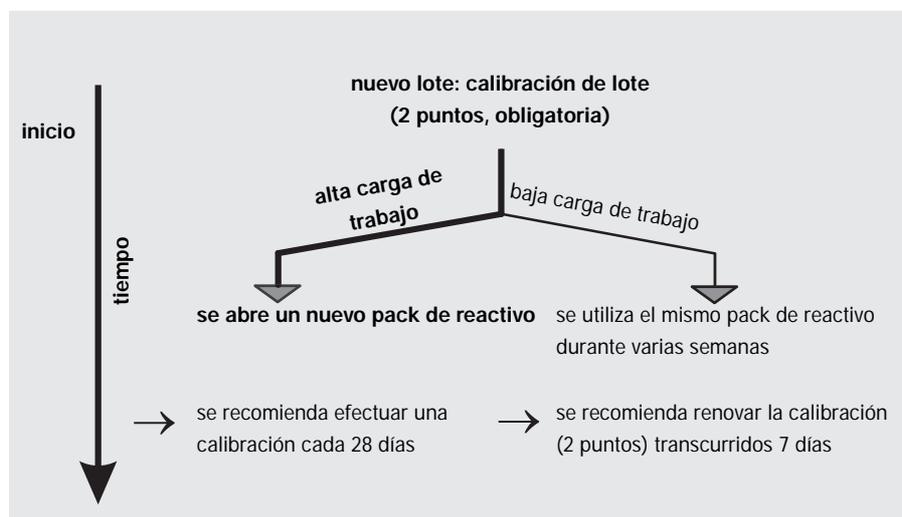


Figura C-9 Flujo de trabajo de la calibración



Se pueden llevar a cabo calibraciones más frecuentes si es necesario porque así lo requieran las normativas locales o antes de realizar determinados tipos de test.

Validación de la calibración

El estado de calibración de un test se identifica fácilmente en la pantalla Calibración > Estado.

Si el test aparece resaltado en rojo, eso indica que ambas medidas de calibrador han sido erróneas o que el factor de calibración está fuera del intervalo 0,8-1,2. Cuando la calibración ha sido satisfactoria, no hay resaltado en rojo.

Evaluación de la calibración

Los criterios de calidad de una calibración se muestran en la ventana Curva Calibración del menú Calibración.

Todas las calibraciones se comprueban automáticamente con respecto a los parámetros siguientes:

- 0 Valores ausentes
- 0 Monotonía de la curva
- 0 Pendiente
- 0 Factor de calibración
- 0 Señal mínima/máxima
- 0 Diferencia mínima aceptable
- 0 Desviación de la medición por duplicado
- 0 Errores del sistema
- 0 Señales de medición de calibradores
- 0 Valor asignado
- 0 Cutoff
- 0 Límite

Valores ausentes

Para ajustar la curva de calibración maestra almacenada en el código de barras del pack de reactivo se utilizan determinaciones por duplicado de dos calibradores. Por lo tanto, es preciso contar con un mínimo de n-1 valores para todas las réplicas de calibrador medidas (n= número total de réplicas de calibrador. Para cualquier ensayo Elecsys actual, este número es 4). En la actualidad, todos los reactivos Elecsys utilizan únicamente dos calibradores; el campo puede acomodar hasta cinco.

Compruebe si durante la calibración se ha producido alguna alarma que pueda explicar los valores ausentes. Trate las calibraciones cuestionables de acuerdo con la política vigente en el laboratorio.

Monotonía de la curva (sólo en ensayos cuantitativos)

Todos los valores medidos para los calibradores deben caer en orden ascendente (pruebas de tipo sándwich o formación de puentes) o descendente (pruebas según el principio competitivo). Esa característica se denomina monotonía. Este campo muestra cinco rayas cortas que representan hasta cinco calibradores. Si el campo muestra un 1 (Cal 1) o un 2 (Cal 2), el resultado es una calibración errónea.

Pendiente (sólo en ensayos cualitativos)

Todos los valores medidos para los calibradores deben caer en orden ascendente (pruebas de tipo sándwich o formación de puentes) o descendente (pruebas según el principio competitivo). Si no es así, o si la pendiente es inferior o superior a la

codificada en el código de barras de reactivo, la calibración es errónea. La pendiente correspondiente al ensayo se indica como OK (satisfactoria) o NG (no satisfactoria).

Factor de calibración (sólo en ensayos cuantitativos)

La comparación de la posición de una curva con respecto a la calibración de lote más reciente produce un factor de calibración. Este campo muestra un número que representa ese factor.

Cada calibración de lote nueva (L-Calib) utiliza un factor de calibración 1. Para todas las calibraciones de pack de reactivo posteriores (R-Calib) se calcula un factor de calibración nuevo. El factor de calibración es el cociente de las pendientes de la calibración realizada y la calibración almacenada correspondiente.



El criterio de factor de calibración sólo se utiliza para validar calibraciones de pack de reactivo (R-Calib).

El factor de calibración se fija en 1 en cada nueva calibración de lote. Las calibraciones de pack de reactivo posteriores se comparan con la última calibración de lote efectuada. El factor de calibración es la relación entre las señales de calibrador (diferencia entre CalSet 1 y CalSet 2) de las calibraciones de lote y pack de reactivo. Sólo se utiliza como criterio de validación de la calibración; no se usa en el cálculo de resultados de las muestras.

Las fórmulas siguientes muestran la relación entre la calibración de lote y la de pack de reactivo:

$$\text{Factor de calibración para cada calibración de lote} = \frac{t_l}{t_l} = 1$$

$$t_l = \frac{\text{Señal CalSet 1 (estandarización)} - \text{Señal CalSet 2 (estandarización)}}{\text{Señal CalSet 1 real} - \text{Señal CalSet 2 real}}$$

$$t_r = \frac{\text{Señal CalSet 1 (estandarización)} - \text{Señal CalSet 2 (estandarización)}}{\text{Señal CalSet 1 real} - \text{Señal CalSet 2 real}}$$

$$\text{Factor de calibración para una calibración de pack de reactivo} = \frac{t_l}{t_r} = \frac{\text{Señal CalSet 1 real} - \text{Señal CalSet 2 real}}{\text{Señal CalSet 1} - \text{Señal CalSet 2}}$$

Ejemplo:

$$TSH = \frac{1000 - 22000 \text{ cuentas}}{1100 - 25000 \text{ cuentas}} = 0.88$$

r	Calibración de reactivo
l	Calibración de lote



La fórmula simplificada sólo es válida cuando se utilizan las mismas concentraciones de calibrador para las calibraciones de lote y pack de reactivo. Si las concentraciones de calibrador son diferentes, es preciso tener en cuenta la normalización de las señales.

Señal mínima

La señal medida para cada réplica de calibrador debe ser superior a un valor mínimo. Los valores mínimos dependen del test y vienen codificados en el código de barras de reactivo. En la actualidad, todos los reactivos Elecsys utilizan únicamente dos calibradores; la tabla puede acomodar hasta cinco.

Compruebe si durante la calibración se ha producido alguna alarma que pueda explicar que una réplica de calibrador tenga una señal mínima inaceptable. Trate las calibraciones cuestionables de acuerdo con la política vigente en el laboratorio.

Señal mínima/máxima (sólo en ensayos cualitativos)

La señal medida para un calibrador debe estar entre los valores mínimo y máximo asignados. Las señales mínima y máxima dependen del test y vienen codificadas en el código de barras de reactivo. Si se muestrearon sin error todas las réplicas de los calibradores, el campo muestra cuatro rayas cortas que representan a las cuatro réplicas.

Diferencia mínima (sólo en ensayos cuantitativos)

Definida como la diferencia porcentual entre los valores del calibrador 1 y el calibrador 2. La diferencia debe ser de un 30% como mínimo para que la calibración sea aceptada como válida.

La diferencia entre los valores de señal del calibrador negativo y el calibrador positivo debe ser superior al valor límite permisible. Este límite depende del test y viene codificado en el código de barras de reactivo. La diferencia mínima aceptable se indica como OK (satisfactoria) o NG (no satisfactoria).

Desviación de la medición por duplicado

La desviación de las mediciones duplicadas es una comprobación de los valores de señal de cada réplica de un calibrador. Si la diferencia entre las medidas por duplicado es demasiado alta, se asocia un aviso al calibrador correspondiente. Los valores de señal obtenidos se utilizan para calcular el valor medio de las mediciones duplicadas.

Errores del sistema

Se ha producido un error de hardware durante la medida de un calibrador. Si el campo muestra un 1 (Cal 1) o un 2 (Cal 2), el resultado es una calibración errónea.

Calibración

Los niveles de señal obtenidos para Cal 1 y Cal 2 se utilizan para calcular el valor medio de las medidas duplicadas. Se toman dos medidas:

- 1ª. Señal* La señal real obtenida en la primera medida de Cal 1 o Cal 2. En el cálculo de la curva de calibración se utiliza la media de la primera y la segunda medidas.
- 2ª. Señal* La señal real obtenida en la segunda medida de Cal 1 o Cal 2. En el cálculo de la curva de calibración se utiliza la media de la primera y la segunda medidas.

Valor asignado (sólo en ensayos cuantitativos)

El valor asignado (o de referencia) del calibrador viene codificado en el código de barras 2D del pack de reactivo.

Cutoff (sólo en ensayos cualitativos)

Los ensayos cualitativos se calibran mediante un factor de escalado o valor cutoff. El valor cutoff a utilizar se calcula por medio de la fórmula de cutoff, usando al menos un calibrador reactivo o no reactivo. Cada muestra recibe un valor de resultado escalado, el valor cutoff, que permite la clasificación de las muestras como reactivas o no reactivas.

Límite (sólo en ensayos cualitativos)

Para algunos ensayos, puede haber un cierto rango en torno a un índice de cutoff=1 en el que no sea posible determinar la naturaleza reactiva o no reactiva de los resultados. Este rango se denomina límite o zona límite.

Calibración de ensayos cuantitativos

A continuación se describen los distintos métodos utilizados por el analizador cobas e 411 en el cálculo de resultados. Para calcular resultados de tests cuantitativos, el sistema utiliza las tres funciones de calibración siguientes para convertir las señales medidas en concentraciones:

- o Función de Rodbard
- o Función de calibración lineal
- o Función de calibración lineal recíproca

La función de calibración utilizada en cada caso por el sistema viene codificada en el código de barras 2D del pack de reactivo correspondiente. Los cálculos los realiza automáticamente el analizador, incluida la corrección de las muestras diluidas por el sistema.

Función de Rodbard

La relación entre la señal medida y la concentración de analito correspondiente viene dada por la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación C-1} \quad y = \frac{a-d}{1 + \left(\frac{x}{b}\right)^c} + d$$

x	Concentración de la muestra
a, b, c, d	Parámetros de la función de Rodbard
y	Señal

Los parámetros **b** y **c** definen la forma de la curva, mientras que los parámetros **a** y **d** definen su posición.

En situaciones controladas de automatización en el analizador, la forma de la curva de calibración es muy estable, lo que permite calibrar esta función no lineal con sólo dos calibradores y la información de los parámetros de forma **b** y **c**. Los parámetros **a** y **d** de posición de la curva se calculan en cada calibración. Tal calibración se conoce como una calibración de 2 puntos.

La siguiente fórmula inversa se emplea para determinar la concentración de la muestra problema en base a la señal medida.

$$\text{Ecuación C-2} \quad x = b \cdot \left(\frac{a-y}{y-d}\right)^{1/c}$$

y	Señal
a, b, c, d	Parámetros de la función de Rodbard
x	Concentración de la muestra

Función de calibración lineal

La relación entre la señal medida y la concentración de analito correspondiente viene dada por la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación C-3} \quad y = b \cdot x + a$$

y	Señal
x	Concentración
a, b	Parámetros de la curva de calibración (intersección en el origen y pendiente)

Las calibraciones realizadas mediante una curva de calibración lineal utilizan siempre dos calibradores.

La siguiente fórmula inversa se emplea para determinar la concentración de la muestra problema en base a la señal medida.

$$\text{Ecuación C-4} \quad x = \frac{y - a}{b}$$

x	Concentración de la muestra
a, b	Parámetros de la curva de calibración
y	Señal

Función de calibración lineal recíproca

La relación entre la señal medida y la concentración de analito correspondiente viene dada por la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación C-5} \quad \frac{1}{y} = b \cdot x + a$$

y	Señal
x	Concentración
a, b	Parámetros de la curva de calibración (intersección en el origen y pendiente)

Las calibraciones realizadas mediante una curva de calibración lineal recíproca utilizan siempre dos calibradores.

La siguiente fórmula inversa se emplea para determinar la concentración de la muestra problema en base a la señal medida.

$$\text{Ecuación C-6} \quad x = \frac{1 - a \cdot y}{b \cdot y}$$

x	Concentración de la muestra
a, b	Parámetros de la curva de calibración
y	Señal

Calibración de ensayos cualitativos

Para valorar si las muestras de pacientes son reactivas, no reactivas o están en el límite, se calcula lo que se conoce como un valor de corte o "cutoff", S_{Cutoff} .

En la calibración se utilizan dos calibradores, uno reactivo (REAC) y otro no reactivo (N-REAC). Ambos generan señales efectivas S_{POS} y S_{NEG} a partir de las cuales se calcula el valor cutoff como sigue:

$$\text{Ecuación C-7} \quad S_{Cutoff} = A \cdot S_{NEG} + B \cdot S_{POS} + C$$

S_{Cutoff}	Valor cutoff
S_{POS}	Señal efectiva del calibrador reactivo
S_{NEG}	Señal efectiva del calibrador no reactivo
A, B, C	Parámetros de cutoff específicos del ensayo (según el código de barras 2D)

Cálculo de resultados de ensayos cualitativos

Para calcular el resultado de un ensayo cualitativo (test cutoff) el sistema compara la señal efectiva de la medición S_{eff} con la señal de cutoff de la calibración S_{Cutoff} . A tal fin se calcula un índice de cutoff $Cutoff_{Index}$ que se utilizará como relación entre la señal efectiva y la señal de cutoff, tal como se explica a continuación:

$$\text{Ecuación C-8} \quad Cutoff_{Index} = \frac{S_{eff}}{S_{Cutoff}}$$

$Cutoff_{Index}$	Índice de cutoff
S_{eff}	Señal efectiva de la medición de la muestra
S_{Cutoff}	Valor cutoff del calibrador

Si la señal efectiva de la medición S_{eff} es igual a la señal de cutoff de la calibración S_{Cutoff} , el índice de cutoff $Cutoff_{Index}$ será igual a 1. Cuando las señales efectivas obtenidas son inferiores o superiores a la señal de cutoff, el índice de cutoff será a su vez menor o mayor que 1 respectivamente.

Para valorar la reactividad de las muestras, el código de barras 2D contiene valores límite definidos. Si los índices de cutoff, calculados a partir de las señales efectivas, se encuentran entre el límite inferior (LL) y el límite superior (UL), no es posible tomar ninguna decisión con respecto a la reactividad o no reactividad de la muestra (resultado límite).

Los resultados de test se evalúan como sigue, dependiendo del principio de test (los tests de tipo sándwich tienen una pendiente positiva mientras que los de tipo competitivo la tienen negativa).

Resultado	Test de tipo sándwich (pendiente positiva)	Test competitivo (pendiente negativa)
Reactivo	$Cutoff_{Index} \geq UL$	$Cutoff_{Index} \leq LL$
No reactivo	$Cutoff_{Index} < UL$	$Cutoff_{Index} > UL$
Límite	$LL \leq Cutoff_{Index} < UL$	$LL < Cutoff_{Index} \leq UL$

Tabla C-4 Evaluación de resultados de ensayos cualitativos

El analizador calcula automáticamente el valor de cutoff en base a las medidas de Cal1 y Cal2. Los resultados para una muestra se dan como reactivos, no reactivos o límites, además de en forma de un índice de cutoff.

Para ensayos de tipo sándwich:

- 0 Las muestras con un índice de cutoff $> 1,0$ se consideran reactivas.
- 0 Las muestras con un índice de cutoff $< 1,0$ se consideran no reactivas.

Para algunos ensayos se introduce una zona gris.

Para ensayos competitivos:

- 0 Las muestras con un índice de cutoff $> 1,0$ se consideran no reactivas.
- 0 Las muestras con un índice de cutoff $< 1,0$ se consideran reactivas.

Control de calidad

D

5 *Concepto de control de calidad* D-3

Concepto de control de calidad

Este capítulo ofrece una breve descripción general de la asignación de valores de control para el analizador cobas e 411.

En este capítulo

Capítulo **5**

Asignación de un (primer) valor de control	5
Principios de control de calidad de Roche Diagnostics	5
Reglas y especificaciones de control	5

Asignación de un (primer) valor de control

Principios de control de calidad de Roche Diagnostics

Los lotes de reactivo actuales se miden con un nuevo control fabricado por Roche Diagnostics. El valor de control que viene en la tarjeta de códigos de barras de control es independiente del lote de reactivo.

Ese valor de control es válido hasta que haya un valor asignado específico para el lote de reactivo.



Si la diferencia entre las medianas de los valores asignados correspondientes a controles del analizador cobas e 411 es inferior a 1 desviación estándar (SD), se utiliza como valor asignado la media de esas medianas.

Reglas y especificaciones de control

Procedimiento: cuatro instrumentos, con dos ejecuciones de procesamiento cada uno

Un reactivo se normaliza con respecto al lote maestro (reactivo maestro y calibrador maestro) con todos los calibradores válidos disponibles.

Se miden todos los controles de Roche Diagnostics válidos, comprobándose si hay desviaciones.

Caso n° 1 Todos los controles están dentro del rango asignado: $< +/- 1 SD$

Se utilizan para este lote de reactivo los valores asignados incluidos en las tarjetas de códigos de barras de control existentes, es decir, no se cambian los valores de control cuando se utilice este lote de reactivo.

Ventaja	El valor asignado del control es idéntico.
Desventaja	El valor recuperado puede tener otro nivel dentro del mismo rango. Por ejemplo, un 105% para el lote de reactivo 1 y un 94% para el lote de reactivo 2.

Caso n° 2 Los controles están fuera del rango asignado: $> +/- 1 SD$ para este lote de reactivo

Los valores asignados de los controles vienen en el código de barras del pack de reactivo, lo que significa que existen valores asignados específicos para el lote de reactivo y los valores de control incluidos en la tarjeta no son válidos. Como consecuencia, se incluye en el kit de reactivos una hoja de información adicional donde se indican los valores reasignados y se codifican los nuevos valores en el código de barras del pack de reactivo.

Ventaja	El valor de control recuperado será cercano al 100%.
Desventaja	Existe un valor de control específico para el lote de reactivo.



-
- o *Prioridad 1: valores asignados de control introducidos manualmente*
 - o *Prioridad 2: valores codificados en el código de barras 2D del pack de reactivo*
 - o *Prioridad 3: valores codificados en la tarjeta de códigos de barras de controles o datos descargado de cobas Link (en desarrollo)*

Eso quiere decir que una vez que se introduce manualmente un valor asignado de un control, el valor será válido siempre que el cliente utilice un nuevo lote de control. Si el cliente borra el control en la pantalla CC Instalar y escanea nuevamente la tarjeta de códigos de barras de control, la entrada efectuada manualmente ya no es válida.

Debido a las reglas de prioridad con un nuevo lote de reactivo, el valor asignado correspondiente a un control no se obtendrá de la tarjeta de códigos de barras de control o el código de barras de reactivo si se ha introducido manualmente un valor asignado para ese ensayo.

El objetivo principal de cada acción de normalización es obtener la misma recuperación en suero humano con independencia del lote de reactivo. Los controles multianálisis se someten a procedimientos de marcación, extracción y preservación y, por desgracia, no siempre reaccionan del mismo modo.

Índice de materias

E

Índice de materias

A

- Abreviaciones, 4
- Analizador, ciclos del
 - automáticos, A-21
- Aprobaciones, instrumento, 2
- Asignado, valor de calibrador, C-30
- Aspiración
 - mezcla de reacción, A-9

C

- Calibración
 - calidad, criterios de, C-27
 - códigos de barras, información de los, C-19
 - conexiones entre datos, C-19
 - cualitativos, ensayos, C-33
 - cuantitativos, ensayos, C-30
 - curva, C-21
 - estabilidad, C-26
 - factor, C-28
 - introducción, C-21
 - maestra, C-22
 - pack de reactivo, C-23, C-24
 - procedimientos, C-25
 - señal, nivel de la, C-30
 - validación, C-26
- Calibración, criterios de calidad de la
 - calibración, nivel de la señal de, C-30
 - cutoff, valor, C-30
 - desviación de los duplicados, C-29
 - errores del sistema, C-29
 - factor de calibración, C-28
 - límite, C-30
 - mínima diferencia aceptable entre las señales de calibrador, C-29
 - mínima, diferencia, C-29
 - mínima/máxima, señal, C-29
 - monotonía, C-27
 - pendiente, C-27
 - señal mínima, C-29
 - valor asignado, C-30
 - valores ausentes, C-27
- Calibración, evaluación de la, C-27
- Código de barras
 - calibración, información de, C-19
- Competitivo, principio, C-6
- Concepto de reactivo
 - introducción, C-15
- Conexiones entre datos
 - calibración, C-19
- Control, asignación de valores de
 - Roche, controles, D-5

- Copyrights, 2
- Cualitativos, ensayos
 - calibración, C-33
 - resultados, cálculo de, C-33
- Cutoff, valor, C-30

D

- Desviación de las medidas de calibración duplicadas, C-29
- Direcciones de contacto, 3

E

- ECL (electroquimioluminiscencia)
 - célula de medición, B-9
 - ensayo, principios de, C-5
 - medición, principios de, B-5
 - reacción, B-6
 - señal, generación de la, B-8
 - ventajas, B-10
- Ensayo, principios de
 - principio competitivo, C-6
 - principio de formación de puentes, C-10
 - principio de tipo sándwich, C-8
- Ensayo, secuencia de, A-8, A-14
- Errores del sistema durante la medida de calibradores, C-29
- Escalado, factor de, C-30
- Etiquetado
 - productos, C-18

F

- Finalización, A-9
- Flujo
 - operación, A-13
- Flujo de trabajo, A-11
- Función
 - lineal recíproca, función de calibración, C-32
 - lineal, función de calibración, C-32
 - Rodbard, C-31

I

- Incubación
 - primera, A-8, A-18
 - segunda, A-9, A-19
 - tercera, A-9
- Inicialización, proceso de, A-6
- Inmunología, calibración de ensayos de
 - calibración maestra, C-22
 - calidad, criterios de, C-27

- cualitativos, ensayos, C-33
 - cuantitativos, ensayos, C-30
 - estabilidad, C-26
 - lote, calibración de, C-23, C-24
 - pack de reactivo, calibración de, C-23, C-24
 - procedimientos, C-25
 - validación de la calibración, C-26
- Instrumento
- aprobaciones, 2

L

- Licencia, 3
- Límite, zona, C-30
- Limpieza
- célula de medición, A-9
- Lineal recíproca, función de calibración, C-32
- Lineal, función de calibración, C-32
- Lote, calibración de, C-23

M

- Maestra, calibración, C-22
- Maestra, curva de calibración, C-21
- Manual del operador
- convenciones utilizadas, 4
 - versión, 2
- Marcas comerciales, 2
- Medición
- mezcla de reacción, A-9
 - preparación, A-20
- Medición, célula de
- descripción, B-9
 - limpieza, A-9
- Medición, principios de
- ECL (electroquimioluminiscencia), B-5
- Medición, proceso de, A-20
- Micropartículas
- aspiración, A-19
 - dispensado, A-19
 - preparación, A-19
- Mínima diferencia aceptable entre las señales de calibrador, C-29
- Mínima diferencia entre las señales de calibrador, C-29
- Mínima señal del calibrador, C-29
- Mínima/máxima, señal, C-29
- Monotonía de la curva de calibración, C-27

O

- Operación, flujo de, A-13
- Operación, pasos previos a la, A-14

P

- Pack de reactivo, calibración de, C-23, C-24
- Patentes, 3
- Pendiente de la curva de calibración, C-27

- Principios de los tests
- principio competitivo, C-6
 - principio de formación de puentes, C-10
 - principio de tipo sándwich, C-8
- Productos, etiquetado de los, C-18
- Protocolos
- test, A-7
- Puentes, principio de formación de, C-10

R

- Reacción, mezcla de
- aspiración, A-9
 - medición, A-9
- Reactivo, pipeteo de
- adicional, A-8
 - pretratamiento, ensayos con, A-9
- Rendimiento de procesamiento
- efecto de las combinaciones de tests, A-11
 - flujo de trabajo, A-11
- Resultados, cálculo de
- cualitativos, ensayos, C-33
- Rodbard, función de, C-31
- Rutenio, complejo de, B-5

S

- Sándwich, principio de tipo, C-8
- Secuencia
- ensayo, A-8
- Señal, detección y conversión de la, A-21
- Símbolos, 4
- Software
- versión, 2

T

- Tests, principios de los
- descripción general, C-5
- Tests, protocolos de, A-7
- TSH, micropartículas para
- preparación, A-19

U

- Uso previsto, 2

V

- Valores de calibración ausentes, C-27