

GCAL® NEPH Calprotectin en Siemens Healthineers Sistemas BN™ II, Atellica® NEPH 630 y BN ProSpec®

SMN 10873737

Para uso en diagnóstico *in vitro* por profesionales de laboratorio.

En el presente documento se describe el uso general del producto arriba mencionado. Para conocer los ajustes específicos de los instrumentos, consulte las notas de aplicación solicitándolas a través de marketing@gentian.com.

Uso previsto

El GCAL® NEPH Immunoassay es un ensayo inmunofluorimétrico destinado a la determinación cuantitativa *in vitro* de la calprotectina, una proteína neutrófila que es un marcador de la inflamación, en muestras humanas de plasma con heparina de litio y de suero. El GCAL® NEPH Immunoassay está destinado a utilizarse en analizadores clínicos automatizados por parte de usuarios profesionales de laboratorio. Utilizado junto con otros datos de laboratorio y evaluaciones clínicas, GCAL® NEPH está diseñado para ayudar en la detección y en la evaluación de la inflamación y de la respuesta inflamatoria a las infecciones.

Resumen y explicación de la prueba

La calprotectina es una proteína heterodimérica S100A8/A9 con una masa molecular de 24 kDa, formada por las dos proteínas de unión al Ca²⁺ S100A8 y S100A9 (también llamadas proteínas 8 y 14 relacionadas con mieloides [MRP8 y MRP14]). La calprotectina se encuentra principalmente en los neutrófilos, donde representa aproximadamente el 50% del contenido proteico del citosol [1, 2]. Los granulocitos neutrófilos son una de las primeras respuestas a la inflamación y a la infección bacteriana [3]. La calprotectina se libera desde los neutrófilos activados; tras dicha liberación, sus principales efectos biológicos son el secuestro de iones [3] y la unión al receptor tipo Toll 4 (TLR4) y al receptor de productos finales de la glucación avanzada (RAGE), lo que desencadena una respuesta inflamatoria [1, 2, 4]. En cuestión de horas, la concentración de calprotectina en la sangre aumenta hasta 100 veces (en respuesta a bacterias o endotoxinas [5]) y se considera un importante marcador de la inflamación [1, 2, 5-7].

La calprotectina indica la activación de los fagocitos de forma más sensible que los parámetros convencionales de la inflamación [4]. Por consiguiente, existe una fuerte correlación con la inflamación de varios trastornos agudos y crónicos, lo que hace de esta proteína un parámetro sensible para la valoración de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento en pacientes individuales [4].

Normalización del calibrador

No existe ninguna norma internacional para la calprotectina. Por lo tanto, la trazabilidad se establece en virtud de la sección 5.6 de la norma ISO 17511 [16], según la cual el nivel de entrada metrológico más alto es el procedimiento de medición seleccionado por el fabricante. El calibrador se puede rastrear hasta una solución de calprotectina recombinante de pureza alta, valor asignado por la determinación de las proteínas totales por UV₂₈₀ y el coeficiente de extinción conocido. Se utiliza un calibrador de trabajo del material recombinante puro en la matriz del calibrador con los procedimientos de medición de la duración del fabricante para asignar un valor a los calibradores del producto a través de un protocolo de transferencia de valores publicado [8].

Principio del ensayo

El GCAL® NEPH Immunoassay es un inmunoensayo nefelométrico mejorado por partículas (PENIA). La muestra de plasma con heparina de

litio o de suero se mezcla con las inmunopartículas GCAL® NEPH. La calprotectina de la muestra y los anticuerpos contra la calprotectina de la solución de inmunopartículas se unen para formar agregados que aumentan la turbidez de la solución. El grado de turbidez es proporcional a la concentración de calprotectina, que puede cuantificarse con una curva de calibración estándar establecida.

Componentes del kit de ensayo

Productos incluidos en el kit	
GCAL® NEPH Calprotectin	SMN 10873737 (REF 1701)
<ul style="list-style-type: none"> R1 Supplement (2,0 mL) 3 x R2 Reagent (1,9 mL) 	
Productos necesarios, pero no incluidos	
GCAL® NEPH Calibrator (3 x 0,6 mL)	SMN 10873735 (REF 1712)
GCAL® NEPH Controls (2 niveles, cada uno 3 x 1,1 mL)	SMN 10873736 (REF 1719)
Diluyente N (Siemens Healthineers)	REF OUMT65
Tapones antievolaporación para el BN II (opcional) (Siemens Healthineers)	REF OVLE21
Sistema BN™ II, Sistema Atellica NEPH® 630 o Sistema BN ProSpec® (Siemens Healthineers)	

Todos los productos GCAL® NEPH están listos para su uso.

Composición

Tampón de reacción 1 (R1, 2,0 mL de ingrediente inactivo): GCAL® NEPH Supplement. R1 es una solución salina tamponada con MOPS [3-(N-morfolino)-ácido sulfónico de propano], que contiene proteínas aviarias y se conserva con ProClin® 950.

Tampón de reacción 2 (R2, 1,9 mL de ingrediente activo): GCAL® NEPH Reagent. R2 contiene una fracción de inmunoglobulina purificada dirigida contra la calprotectina humana que está unida mediante enlace covalente a nanopartículas de látex. La solución se conserva con ProClin® 950.

Identificación de los peligros



Pictogramas de peligro (CLP):

GHS07

Palabra de advertencia (CLP): Atención

Contiene: 2-Metilisotiazol-3(2H)-ona

Indicaciones de peligro (CLP):

H317 - Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Consejos de prudencia (CLP):

P280 - Llevar gafas de protección, guantes de protección, prendas de protección.

P302+P352 - EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.

P305+P351+P338 - EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.

P337+P313 - Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
 P333+P313 - En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
 P362+P364 - Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Para obtener la ficha de datos de seguridad (SDS), póngase en contacto con su distribuidor local o con Gentian en marketing@gentian.com.

Advertencias y precauciones

1. Contiene sustancias de origen humano o animal y ha de considerarse material potencialmente infeccioso. Manipular con precaución y desechar según la normativa local.
2. Los reactivos que contienen MOPS/Tween (R1) y EDTA (R2) pueden causar irritación en los ojos, en las vías respiratorias y en la piel. Manipular con la debida precaución y no ingerir.
3. R1 contiene proteínas aviares. Manipular con la debida precaución para evitar una reacción alérgica en la piel.
4. La exposición puede causar irritación en la piel y los ojos.
5. Evitar el contacto con materiales incompatibles.
6. Evitar la exposición al calor y a la luz directa del sol.

Instrucciones adicionales de manipulación

1. Esta prueba es solo para uso *in vitro* y debe ser manipulada por profesionales de laboratorio.
2. Utilice solo aplicaciones de instrumentos validadas y aprobadas.
3. No utilice los productos después de su fecha de caducidad.
4. No mezcle reactivos de lotes diferentes ni intercambie tapas de reactivos, controles, calibradores ni lotes.
5. Vuelva a colocar los tapones con cuidado una vez utilizados los reactivos, calibradores y controles para evitar que se evaporen.

Almacenamiento y estabilidad del reactivo

Todos los productos suministrados para el GCAL® NEPH Immunoassay deben almacenarse a 2-8 °C. La fecha de caducidad se encuentra impresa en las etiquetas. Se comprobó que la estabilidad en uso de los reactivos del GCAL® NEPH fue de al menos 7 días utilizando un instrumento BN™ II y 5 semanas con un BN ProSpec® realizado como un estudio a bordo basado en la directriz EP25 del CLSI [17].

Recogida y manipulación de muestras

El material de muestra requerido es plasma con heparina de litio o suero. Gentian recomienda el plasma con heparina de litio y los tubos sin gel. Se recomienda analizar las muestras lo antes posible. En el caso de las muestras de suero, es preciso esperar 30 minutos para procesarlas. Centrifugue la muestra durante las 2 horas siguientes a la extracción de sangre y transfiera la fracción de plasma o suero inmediatamente a otro tubo. No utilice indistintamente tubos con y sin gel. En las pruebas de estabilidad de las muestras se observó que la calprotectina era estable durante al menos 48 horas tras la centrifugación a 2-8 °C. Mezcle bien las muestras antes de analizarlas.

Características de rendimiento

Los resultados hacen referencia a la validación del GCAL® NEPH Immunoassay con un BN™ II instrument de un sitio de instrumentos con 3 lotes de reactivos, a menos que se indique lo contrario.

Rango de medición

El rango de medición del GCAL® NEPH Immunoassay fue de 0,4-10,6 mg/L en muestras de plasma con heparina de litio y suero. El rango de medición exacto es específico del calibrador; consulte la hoja de valores analíticos para conocer los valores específicos del lote del calibrador (disponible en www.gentian.com) y las notas de aplicación específicas del instrumento.

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica del GCAL® NEPH Immunoassay se comprobó en un estudio que incluyó cuatro muestras por concentración analizadas basado en la directriz EP17 del CLSI [18]. El límite de cuantificación (LC) se define por la concentración más baja de un analito que puede detectarse de manera fidedigna y en la que el error total cumple los requisitos de exactitud. El LC del GCAL® NEPH Immunoassay fue de 0,42 mg/L en muestras de plasma con heparina de litio y suero.

Precisión

La precisión del GCAL® NEPH Immunoassay se comprobó en un estudio de precisión de 20 días de duración basado en la directriz EP05 del CLSI [21]. Se midieron 40 veces con 2 réplicas (n = 80) 3 grupos de suero y 2 de plasma con heparina de litio y 2 muestras de control. La imprecisión total de 3 lotes fue inferior al 6,4 % para todas las muestras y controles con una concentración de calprotectina $\geq 1,0$ mg/L, e inferior al 10,4 % para todas las muestras y controles con una concentración de calprotectina $< 1,0$ mg/L. Consulte en la tabla los resultados detallados de un lote representativo.

Identificación muestra	Media [mg/L]	Dentro de		Entre	
		CV prueba [%]	CV laboratorio [%]	CV prueba [%]	CV día [%]
P1	0,94	2,48	5,67	1,44	4,89
P2	7,79	3,76	6,31	0,00	5,07
S1	0,52	4,16	8,29	3,44	6,29
S2	1,79	1,80	4,41	0,72	3,96
S3	17,23	2,65	4,29	1,25	3,13
CL	0,98	2,85	5,61	0,36	4,82
CH	5,03	2,94	3,83	0,00	2,45

Especificidad y limitaciones analíticas

El estudio de interferencias fue diseñado de acuerdo con EP07 del CLSI [23]. Puesto que los anticuerpos del GCAL® NEPH Immunoassay son de origen aviar, no hay interferencias debidas al factor reumatoide en las muestras [15]. Los posibles factores de interferencia enumerados en la tabla siguiente se han añadido a una muestra de plasma humano con heparina de litio y a una muestra de suero humano, utilizando un lote. No se observó ninguna diferencia clínicamente relevante en las concentraciones de interferencia analizadas.

Posibles factores de interferencia	Concentración sin interferencia
Hemoglobina	8 g/L
Intralípido	10 g/L
Bilirrubina	0,6 mg/L

Linealidad

El rango de linealidad del GCAL® NEPH Immunoassay fue de 0,33-21,4 mg/L en las muestras de plasma con heparina de litio y de 0,37-20,6 mg/L en las de suero según un estudio de linealidad con 11 muestras. El estudio basado en la directriz EP06 del CLSI [19].

Zona de seguridad

No se observó ningún efecto de exceso de antígenos en las muestras inferiores a 104 mg/L para el GCAL® NEPH Immunoassay en un estudio basado en la directriz EP34 del CLSI [20]. Las muestras con una concentración de calprotectina por encima del calibrador más alto y hasta 104 mg/L arrojan un valor por encima del calibrador más alto y se marcan para volver a analizarlas con dilución automática.

Variación de los instrumentos

Los resultados obtenidos con el GCAL® NEPH Immunoassay en el instrumento BN™ II en dos sitios diferentes se compararon utilizando el método de regresión de Passing-Bablok en un estudio basado en la directriz EP09 del CLSI [22]. Consulte en la tabla los resultados de un lote representativo.

n	Rango de muestras [mg/L]	Período	Co-eficiente	IC del 95 %
119	0,57-20,65	Intersección	-0,03	[-0,08, 0,03]
		Pendiente	1,00	[0,97, 1,03]
		R ²	0,97	

Recuperación

La recuperación se analizó añadiendo una muestra con bajo contenido de analitos a una muestra con un alto contenido de analitos según Westgard [14]. El GCAL® NEPH Immunoassay presenta una recuperación del 104-118 %.

Comparación de métodos

Los resultados obtenidos con el GCAL® NEPH Immunoassay en el instrumento BN™ II se compararon con los resultados de Gentian Calprotectin Immunoassay (GCAL®) en el instrumento Cobas c501 (Roche) en un estudio basado en la directriz EP09 del CLSI [22]. Los resultados de 3 lotes diferentes y 127 muestras, cuyo rango fue de 0,6-21 mg/L tanto con heparina de litio como de muestras de suero, mostraron una alta equivalencia con un R² de 0,989-0,992 y una recuperación del 95-101 %.

Procedimiento del ensayo

Preparación del reactivo

Los reactivos están listos para su uso. Mezcle suavemente los reactivos antes de colocarlos en las posiciones de reactivo correspondientes. Los frascos de reactivos encajan directamente en la gradilla del instrumento.

Determinación de la curva de calibración

Consulte las instrucciones de uso del Gentian GCAL® NEPH Calibrator (REF SMN10873735) disponible en www.gentian.com.

Controles del control de calidad

Consulte las instrucciones de uso del Gentian GCAL® NEPH Controls (REF SMN10873736) disponible en www.gentian.com.

Medición de muestras de pacientes

Cuando se ha determinado una curva de calibración válida y los valores de control están dentro del rango válido, se puede medir la muestra de plasma con heparina de litio o de suero. Asegúrese de que los vasos o tubos de muestra contienen el volumen mínimo de muestra y analice las muestras de acuerdo con las instrucciones del manual del instrumento.

Resultados

El instrumento calcula automáticamente los resultados para todas las aplicaciones establecidas para el GCAL® NEPH Immunoassay. Los resultados se presentan en mg/L.

Rendimiento clínico

El GCAL® NEPH Immunoassay se ha desarrollado con los mismos anticuerpos que el Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay, por lo que se dirige al mismo analito. GCAL® NEPH se ha desarrollado para que se corresponda con los niveles notificados del Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay, lo cual permite comparar directamente los resultados. Se ha realizado una comparación minuciosa de GCAL® NEPH y de Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay, la cual ha demostrado su equivalencia. Por lo tanto, el rendimiento clínico de GCAL® NEPH

está directamente relacionado con los resultados obtenidos con el Gentian Calprotectin Immunoassay.

El rendimiento clínico del Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay se ha evaluado a través de estudios clínicos [11-12, 25]. A continuación, se resumen los puntos de corte específicos y las características de rendimiento clínico. Las especificaciones clínicas, incluidas las características de corte y rendimiento, dependen del tipo de muestra y del área de la enfermedad. Por lo tanto, se recomienda que cada laboratorio determine los valores de corte locales, ya que los valores pueden variar según el tipo de muestra, la población analizada y el punto de decisión clínica.

Havelka A, et al. Scientific reports. 2020 [11].

Discriminación entre pacientes con neumonía bacteriana e infecciones respiratorias víricas

Parámetro	Valor	IC del 95 %
Corte [mg/l]	2,37	
Área ROC	0,775	[0,667; 0,861]
Sensibilidad [%]	60	[44, 75]
Especificidad [%]	79	[63, 90]
LR+	2,9	[1,5; 5,6]
LR-	0,5	[0,3; 0,8]
PPV [%]	84*	
NPV [%]	53*	

Abreviaturas: ROC: curva operativa del receptor, LR+: cociente de verosimilitudes positivo, LR-: cociente de verosimilitudes negativo

*Calculado a partir de la prevalencia de infecciones bacterianas de la muestra del estudio: 64 % (71/(71+40))

Discriminación entre pacientes con neumonía por micoplasma e infecciones respiratorias víricas

Parámetro	Valor	IC del 95 %
Corte [mg/l]	2,37	
Área ROC	0,883	[0,774; 0,952]
Sensibilidad [%]	91	[71, 99]
Especificidad [%]	77	[67, 93]
LR+	3,9	[2,2; 7,1]
LR-	0,12	[0,03; 0,4]
PPV [%]	70*	
NPV [%]	93*	

Abreviaturas: ROC: curva operativa del receptor, LR+: cociente de verosimilitudes positivo, LR-: cociente de verosimilitudes negativo

*Calculado a partir de la prevalencia de infecciones por micoplasma de la muestra del estudio: 38 % (24/(24+40))

El estudio incluyó a 279 sujetos (144 controles sanos asintomáticos, 71 con infecciones bacterianas, 24 con infecciones por micoplasma y 40 con infecciones víricas). Los criterios de inclusión de los participantes en el estudio fueron fiebre de >38 °C y signos y síntomas de infección respiratoria.

Tipo de muestra: plasma con heparina de litio

Instrumento: Mindray BS380

de Guadiana Romualdo LG, et al. J Infect. 2020 [12].

Predicción de la mortalidad en los pacientes con covid-19

Parámetro	Valor	IC del 95 %
Corte [mg/l]	3,9	
Área ROC	0,801	[0,691; 0,894]
Ratio de OR no ajustada	13,30	[1,53; 116]

Abreviaturas: ROC: curva de operaciones del receptor, OR: cociente de probabilidades

En este estudio se incluyeron 66 pacientes ingresados consecutivamente con una infección confirmada por SARS-CoV-2. De los 66 pacientes con covid-19, 8 murieron durante su ingreso hospitalario y 9 de los 66 pacientes con covid-19 necesitaron ventilación mecánica.

Tipo de muestra: suero
Instrumento: Roche c502

de Guadiana Romualdo LG, et al. *Inflamm. Res.* 2022 [25].

Predicción de la necesidad de ventilación mecánica

Parámetro	Valor	IC DEL 95 %
Corte* [mg/L]	2.98	
Área ROC	0.723	[0.652, 0.790]
Sensibilidad [%]	73.7	[60.3, 84.5]
Especificidad [%]	60.4	[54.9, 65.6]
PPV [%]	23.9	[17.8, 30.9]
NPV [%]	93.2	[89.0, 96.1]

Abreviaturas: ROC: curva operativa del receptor

* Determinación óptima del valor de corte conforme al índice Youden

Para descartar la necesidad de ventilación mecánica

Parámetro	Valor	IC DEL 95 %
Corte* [mg/L]	2.23	
Sensibilidad [%]	86.0	[74.2, 93.7]
NPV [%]	94.7	[89.7, 96.4]

Abreviaturas: ROC: curva operativa del receptor

* Determinación óptima del valor de corte para descartar la necesidad de ventilación mecánica invasiva

En este estudio multicéntrico se incluyeron 395 pacientes consecutivos ingresados en los hospitales con infección por SARS-CoV-2 confirmada. De estos pacientes de COVID-19, 57 requirieron ventilación mecánica invasiva.

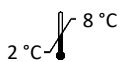
Tipo de muestra: Suero
Instrumento: Roche Cobas c702

Límite superior de referencia

Los valores previstos de calprotectina en una población adulta normal se determinaron en un estudio basado en la directriz C28 del CLSI [24] en un Cobas c501 (Roche) utilizando el Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay. El intervalo de referencia se determinó a partir de una población de sujetos presumiblemente sanos. Se obtuvo un total de 416 muestras de individuos (52 % hombres, 48 % mujeres) de entre 16 y 80 años. Se utilizaron muestras de plasma con heparina de litio y de suero utilizando tubos con y sin gel (51 de heparina de litio sin gel, 163 de heparina de litio con gel, 51 de suero sin gel, 151 de suero con gel). El límite superior de referencia se calculó paramétricamente para representar al 97,5 % superior de la población. Se recomienda que cada laboratorio determine un límite de referencia local ya que los valores pueden variar según el tipo de población analizada.

Tipo de muestra	Valor
Plasma Li-Hep sin gel	<0,97 mg/L
Plasma Li-Hep con gel	<1,69 mg/L
Suero sin gel	<1,41 mg/L
Suero con gel	<1,75 mg/L

Significado de los símbolos



Límite de temperatura



Fecha de caducidad



Consultar las instrucciones de uso



Fabricante



Marcado CE y número del Organismo Notificado

UK
CA

Marcado UKCA

CH REP

Representante autorizado en Suiza

IVD

Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

LOT

Número de lote

REF

Número de catálogo

UDI

Identificador único del producto

CONTENTS

Contenido

R1

R1 solución amortiguadora

R2

R2 inmunopartículas



Atención



Bjornasveien 5
N-1596 Moss
Noruega
TEL: +47 99 33 99 05
www.gentian.com



Representantes

Responsable en el Reino Unido: Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Reino Unido

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Suiza

Referencias

1. Stríz I, Trebichavský I. *Physiol Res.* 2004;53(3):245-53.
2. Wang S, et al. *Front Immunol.* 2018;9:1298.
3. Teng TS, et al. *J Immunol Res.* 2017;2017:9671604.
4. Zackular JP, et al. *J Biol Chem.* 2015;290(31):18991-8.
5. Johne B, et al. *Mol Pathol.* 1997;50(3):113-23.
6. Pruenster M, et al. *Pharmacol Ther.* 2016;167:120-31.
7. Foell D, et al. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1-2):37-51.
8. Blirup Jensen et al. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(10):1470-1479
9. Sonntag O, Scholer A. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-85.
10. Larsson A, et al. *Poultry Science* 1993;72:1807-18
11. Havelka A, et al. *Scientific reports.* 2020;10(1):4208-
12. de Guadiana Romualdo LG, et al. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30543-0.
13. Sonntag O, Scholer A. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-85.

14. Westgard JO. Basic Method Validation, 3rd Edition. 2008; ISBN13: 9781886958258
15. Larsson A, et al. Poultry Science 1993;72:1807-18.
16. EN ISO 17511:2021 In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. (ISO 17511:2020)
17. CLSI. Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI document EP25-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
18. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
19. CLSI. Evaluation of Linearity of Quantitative Procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP06. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020
20. CLSI. Establishing and verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking. 1st ed. CLSI guideline EP34. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
21. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2014
22. CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
23. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2018.
24. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document C28-A3c. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
25. García de Guadiana-Romualdo L, et al. Inflamm. Res. 2022;71(1):57-67.

Incidentes graves

Notifique al fabricante y a la autoridad competente si se han producido incidentes graves en relación con el producto.

Modificación de la versión anterior

- Nuevos datos de eficacia clínica de 2022, referencia 25.
- Se ha añadido el número del Organismo Notificado al marcado CE.
- Se ha añadido el marcado UKCA.
- Se ha añadido el apartado «Representantes».
- Se han añadido las referencias 17-24 del CLSI y la referencia 16 de la ISO.
- Se han añadido 4-6 en Advertencias y precauciones.
- Se han hecho pequeños cambios de redacción y correcciones en todo el documento.

Fecha de publicación

2023-03-01