



IVD

CE

REF

10-7001

## Instrucciones de uso - ELISA NF-light® (Neurofilament light) para muestras del LCR

### 1. Uso previsto

ELISA NF-light® es un dispositivo de diagnóstico *in vitro* indicado para la determinación cuantitativa de la proteína del neurofilamento de cadena ligera (NF-L) humana en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Unos niveles elevados de NF-L indican degradación neuronal y el resultado se utiliza para **ayudar al diagnóstico** de enfermedades neurológicas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la esclerosis múltiple (EM), las demencias y la enfermedad de Parkinson (EP). Los resultados de este ensayo deben utilizarse junto con otras observaciones clínicas y con la anamnesis del paciente, ya que el NF-L es un biomarcador inespecífico del daño axonal. La población prevista para este ensayo es la de personas mayores de 18 años de las que se sospecha que presentan una enfermedad neurológica. Además, el ELISA NF-light® puede utilizarse para la investigación con muestras de LCR que contengan NF-L de rata, bóvidos, ratón o macaco, ya que los anticuerpos de esta prueba también reconocen el NF-L de estas especies.

El kit está indicado para uso profesional, es decir, es solo para personal de laboratorio clínico capacitado en la tecnología ELISA y en procedimientos de diagnóstico *in vitro*.

### 2. Aviso para el usuario

Si se produce un incidente grave en relación con este dispositivo, el incidente debe ser comunicado al fabricante y a la autoridad local competente apropiada del Estado miembro en el que esté establecido el usuario y/o el paciente. Para informar al fabricante, véanse los datos de contacto al final de esta instrucción.

### 3. Resumen y explicación

Los neurofilamentos son los principales constituyentes del citoesqueleto de las células neuronales. Son importantes para el mantenimiento del calibre y la integridad morfológica de los axones, que afectan a la velocidad y la fidelidad de las transmisiones neuronales. Existen tres cadenas diferentes de neurofilamentos, cuyo nombre hace referencia a su tamaño. Se trata de los neurofilamentos ligeros, medianos y pesados. Los neurofilamentos ligeros constituyen la columna vertebral a la que se ensamblan las cadenas más pesadas para formar la fibra de neurofilamentos [1]. Tras una lesión de las neuronas debida a un traumatismo directo o a procesos degenerativos lentos, el contenido de la célula se libera en el compartimento circundante, lo que posibilita las determinaciones cuantitativas de las proteínas axonales. Se han constatado aumentos de los niveles de neurofilamentos ligeros en varias enfermedades degenerativas tales como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple [2-4].

### 4. Descripción del método

El ensayo ELISA NF-light® de UmanDiagnostics es un inmunoensayo enzimático para la determinación cuantitativa de la proteína del NF-L en el líquido cefalorraquídeo humano y no puede, en su forma actual, utilizarse para el análisis de muestras de sangre. En la prueba se utilizan dos anticuerpos monoclonales no competitivos muy específicos [5]. Un anticuerpo monoclonal (AcM) específico reviste una superficie sólida y se une al NF-L. La detección se realiza mediante el uso de otro anticuerpo monoclonal conjugado específico. Las determinaciones cuantitativas se realizan mediante el cambio enzimático de un sustrato incoloro a un producto coloreado, que se corresponde con la cantidad de neurofilamentos ligeros en la muestra. La prueba no es automática y se sirve de las tradicionales placas de 96 pozos. Solo se requiere un equipo de laboratorio convencional.

Intervalo de la curva patrón: 50 a 5000 pg/ml (incluyendo puntos de anclaje)

Intervalo de cuantificación de la curva patrón: 125 pg/ml - 2500 pg/ml (muestras diluidas 1 + 1)

Límite de detección: 33 pg/ml

Precisión: % CV intraensayo < 5, % CV interensayo < 10

Tiempo de incubación: 2,5 horas

Tamaño de la muestra: 50 µl/repetición

## 5. Advertencias, precauciones y notas importantes

- En caso de que el envase del kit presente daños graves póngase en contacto con su proveedor por escrito en un plazo máximo de una semana desde la recepción del kit. No utilice los componentes dañados. Guarde los componentes dañados por si los necesita por cuestiones relacionadas con la reclamación.
- ELISA NF-light® es solo para diagnósticos *in vitro* y no está indicado para uso interno en humanos ni animales.
- No hay en el kit ninguna sustancia de origen animal ni humano que suponga un riesgo de infección.
- Todo el material de origen humano debe considerarse potencialmente infeccioso y manipularse con precaución. En caso de derrame, desinfectar inmediatamente con hipoclorito de sodio al 0,5 % o equivalente.
- El producto se debe utilizar estrictamente de acuerdo con estas instrucciones de uso. Siga las directrices de buenas prácticas de laboratorio y de seguridad. Use batas de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección cuando sea necesario.

## 6. Manipulación del reactivo

- El kit se ha diseñado para poder usarse en dos ocasiones de análisis separadas. Las soluciones patrón y de trabajo del trazador reconstituidas y la del conjugado son de un solo uso. Después de dos análisis todo reactivo no utilizado debe ser desecharido.
- Todos los reactivos de esta prueba deben estar a temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se recomienda analizar todas las muestras, controles y patrones por duplicado. Si se produce una gran variación entre las repeticiones, repita el ensayo.
- No mezcle reactivos de lotes diferentes, pues se pueden obtener resultados erróneos.
- Todos los pasos de incubación se deben realizar a temperatura ambiente (+20-25 °C).

- Durante los pasos de incubación, utilice un agitador orbital de mesa para ELISA a 800 rpm. Es MUY IMPORTANTE que la placa se agite a 800 rpm. Con menos revoluciones pueden obtenerse resultados falsamente elevados.
- Use el tubo Sarstedt de 15 ml (62.554.502) suministrado para preparar la solución de conjugado. Otros tubos pueden tener un impacto negativo en la estabilidad de la solución porque hacen que el nivel de absorbancia disminuya y que las lecturas de muestra sean ilegibles.

- Deseche todo el material que haya estado en contacto con las muestras y los reactivos de conformidad con las reglamentaciones del país, el estado y la localidad.
-  **ADVERTENCIA:** Evite el contacto con el reactivo de parada. Puede causar irritaciones y quemaduras en la piel. La hoja de datos de seguridad del material está disponible en la página web de UmanDiagnostics y también se puede enviar por correo electrónico si se solicita.

## 7. Vida útil y almacenamiento de los reactivos

Los kits se transportan a temperatura ambiente. A su llegada deben almacenarse a entre +2 y +8 °C y mantenerlos alejados del calor o de la luz solar directa. No congele los componentes. Una vez abierta, la placa de tiras NF-light® debe utilizarse en un plazo máximo de 4 semanas. Asegúrese de cerrar la placa de tiras abierta para evitar que se humedezca. La vida útil del kit es de 18 meses desde la fecha de producción.

## 8. Obtención y almacenamiento de las muestras

Las muestras de todos los pacientes deben considerarse potencialmente contagiosas. Tras la punción lumbar las muestras deben conservarse a -80 °C en tubos de polipropileno. Debe evitarse congelar/descongelar las muestras repetidamente.

Se evaluó la estabilidad de la muestra en 5 muestras clínicas diferentes. Se comparó la reactividad de la muestra tras distintos tratamientos con la de la misma muestra almacenada a -80 °C.

		% promedio del control a -80 °C	Intervalo % promedio
Congelación-descongelación	≤ 4 ciclos	98,0	96-101
Almacenamiento	5-8 °C ≤ 1 semana	99,7	95-108
	24 h a temp. amb. (22 °C)	100	91-106
	-20 °C 1 mes	95,8	89-109

## 9. Materiales

### Componentes del kit suministrados:

Nombre corto	Nombre completo	Descripción	Cantidad
PLATE	Placa de tiras anti-NF-light	Prerrevestida con anticuerpo monoclonal anti-NF-L de ratón sellado en una bolsa de plástico.	12 × 8 pocillos
STOP	Reactiva de parada	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> diluido (8 % v/v).	1 × 6 ml
TMB	Sustrato con TMB	Sustrato con tetrametilbenzidina.	1 × 12 ml
SAMDIL	Diluyente de la muestra	Solución amortiguada acuosa con detergente.	1 × 40 ml
CONDIL	Diluyente del conjugado	Solución de estabilización sin biotina amortiguada acuosa	1 × 12 ml
CONJ	Concentrado de conjugado	Conjugado de peroxidasa de rábano picante-estreptavidina en solución de estabilización sin biotina amortiguada acuosa. Diluir conforme a la etiqueta.	1 × 260 µl
50×TRAC	Marcador concentrado (50x)	Anticuerpo monoclonal anti-NF-L marcado con biotina en solución de estabilización sin biotina amortiguada acuosa.	1 × 260 µl
STAND	Concentrado de NF-L bovino	Contiene NF-L bovino negativo para encefalopatía espongiforme bovina [EEB] y fiebre aftosa [FMD, por sus siglas en inglés] de origen alemán. Reconstituir de acuerdo con la etiqueta del frasco. Reconstituir de acuerdo con la etiqueta del frasco.	2 viales
10×WASH	Concentrado de disolución amortiguadora de lavado (10x)	Solución amortiguada acuosa con detergente con una concentración 10x.	2 × 40 ml

### Material adicional suministrado:

Cubierta de la placa, 2 uds.

Tubo de 15 ml para dilución del conjugado, 2 uds.

### Equipo esencial no incluido:

Lector de placas de microtitulación de 450 nm (longitud de onda de referencia, de 620 a 650 nm)

Micropipetas de 10-1000 µl

Mezclador vórtex

Agitador orbital de mesa para ELISA (800 rpm)

Agua desionizada

Frasco de lavado, sistema automático o semiautomático de lavado de placas de microtitulación

Puntas de pipeta y temporizador

Tubos de poliestireno o polipropileno para la dilución del patrón y de la muestra

## 10. Procedimiento del ensayo

### Preparaciones:

**Preparación del tamponador de lavado 1 x:** Diluya el contenido total de un frasco de concentrado de disolución amortiguadora de lavado (10×WASH) con agua desionizada hasta obtener un volumen final de 400 ml. La disolución amortiguadora de lavado diluida no utilizada se puede conservar a temperatura ambiente y debe utilizarse en un plazo máximo de dos meses. El concentrado de disolución amortiguadora de lavado 10x puede tener un aspecto opalescente debido a la elevada concentración de sales (sin efecto sobre el rendimiento del análisis).

### Preparación de la serie de dilución del patrón:

La serie de dilución del patrón debe reconstituirse y prepararse justo antes de su uso. El material patrón no debe almacenarse ni reutilizarse. Las curvas patrón deben ser incluidas en cada placa analizada.

La dilución más alta (5000 pg/ml) del patrón se obtiene mediante la reconstitución de un vial de patrón liofilizado (STAND) con el volumen de diluyente de muestras (SAMDIL) indicado en la etiqueta del frasco. Agite brevemente con mezclador vórtex y manténgala a temperatura ambiente. Etiquete 7 microtubos, uno para cada dilución del patrón (es decir, 2500 pg/ml, 1250 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 50 pg/ml y 0 pg/ml) y diluya el patrón reconstituido como se muestra a continuación utilizando el diluyente de muestras (SAMDIL).

Haga una serie de diluciones como se indica a continuación.

Nivel n.º	Concentración (pg/ml)	Diluyente de muestras	Patrón del tubo n.º
1 (vial)	5000	Reconstituya con el diluyente de muestras (SAMDIL) de acuerdo con la etiqueta del vial patrón	
2	2500	300 µl	300 µl(1, vial)
3	1250	300 µl	300 µl (2)
4	500	360 µl	240 µl (3)
5	250	300 µl	300 µl (4)
6	125	300 µl	300 µl (5)
7	50	360 µl	240 µl (6)
8	0	300 µl	0 µl

**Perspectiva general del ensayo:**

	Lavado 3 x 300 µl		
Muestras, patrones y controles	Muestras de LCR / Muestra para control interno (dilución 1 + 1)	Patrones (n.ºs 1 a 7)	Matriz de la muestra (SAMDIL, n.º 8)
	100 µl	100 µl	100 µl
	1 hora de incubación a 800 rpm		
	Lavado 3 x 300 µl		
Ac trazador 1x	100 µl		
	45 minutos de incubación a 800 rpm		
	Lavado 3 x 300 µl		
Conjugado 1x	100 µl		
	30 minutos de incubación a 800 rpm		
	Lavado 3 x 300 µl		
TMB	100 µl		
	15 minutos de incubación a 800 rpm		
Solución de parada	50 µl		
	Leer la placa a 450 nm (longitud de onda de referencia de 620-650 nm) directamente después de añadir la solución de parada		

**Protocolo detallado del ensayo:**

- Diluya las muestras de LCR con igual cantidad (1 + 1) de diluyente de muestras (SAMDIL) hasta un volumen mínimo total de 210 µl. Los patrones reconstituidos y diluidos de acuerdo con la tabla de dilución patrón están listos para su uso (es decir, no deben diluirse más).
- Lave los pocillos que va a utilizar con disolución amortiguadora de lavado 1 x (3 x 300 µl). Pueden lavarse con una lavadora automática o pipeteando manualmente.
- Añada 100 µl de cada patrón (8 niveles incluido el de la matriz de muestra) y muestra por duplicado. Incube durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación (800 rpm).
- Lave los pocillos con disolución amortiguadora de lavado 1 x (3 x 300 µl); véase el punto 2.
- Diluya el marcador concentrado justo antes de su uso 50x (50×TRAC) a 1x en una proporción de 1:50 con diluyente de muestras (SAMDIL). Mezcle bien invirtiendo o agitando el tubo. Añada 100 µl de anticuerpos marcadores recientemente diluidos a cada pocillo. Incube durante 45 minutos a temperatura ambiente con agitación (800 rpm).
- Lave los pocillos con disolución amortiguadora de lavado 1 x (3 x 300 µl); véase el punto 2.
- Diluya el concentrado de conjugado (CONJ) justo antes de su uso en el tubo Sarstedts de 15 ml suministrado con diluyente de conjugados (CONDIL) a 1x de acuerdo con la etiqueta del vial. Mezcle bien invirtiendo o agitando el tubo. Añada 100 µl de conjugado recientemente diluido a cada pocillo. Incube durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación (800 rpm).

**Información importante: use únicamente el tubo Sarstedt de 15 ml suministrado para preparar la solución de conjugado.**

- Lave los pocillos con disolución amortiguadora de lavado 1 x (3 x 300 µl); véase el punto 2.
- Añada 100 µl de TMB a cada pocillo. Incube durante 15 minutos a temperatura ambiente con agitación (800 rpm).

10. Añada 50  $\mu$ l de reactivo de parada (STOP) a cada pocillo y lea la absorbancia a 450 nm (longitud de onda de referencia, 620-650 nm).

**! El reactivo de parada contiene ácido sulfúrico diluido y es corrosivo.**

## 11. Cálculo de los resultados

Los resultados se pueden calcular de forma automática mediante un paquete de software para inmunoensayos. Un algoritmo de 4 parámetros ponderado en  $1/y^2$  proporciona el mejor ajuste de la curva (véase a continuación una curva de calibración típica). Si no se dispone de tal software para inmunoensayos, la concentración de NF-L se calcula a partir de la curva de la DO media ( $\lambda 450$  menos  $\lambda 620$ ) y las concentraciones patrón conocidas.

**La concentración de la curva de calibración debe multiplicarse por 2 para obtener la concentración en la muestra (debido a la dilución (1 + 1) previa al análisis.**

## 12. Dilución

Las muestras que presenten concentraciones superiores a 5000 pg/ml deben diluirse más y volverse a analizar. Basándose en el resultado inicial, debe elegirse un factor de dilución para lograr una concentración que esté dentro del intervalo de 125 a 2500 pg/ml. Los puntos estándar más externos (50 y 5000 pg/ml) son puntos de anclaje que sirven solo para generar un ajuste de la curva más preciso. No debe hacerse una cuantificación entre los dos segundos puntos estándar más externos (125 y 2500 pg/ml) y su respectivo punto de anclaje. La cuantificación más precisa se obtiene cuando las mediciones están dentro del intervalo de la curva estándar de 125 a 2500 pg/ml. El resultado obtenido de la curva estándar se multiplica por el factor de dilución utilizado.

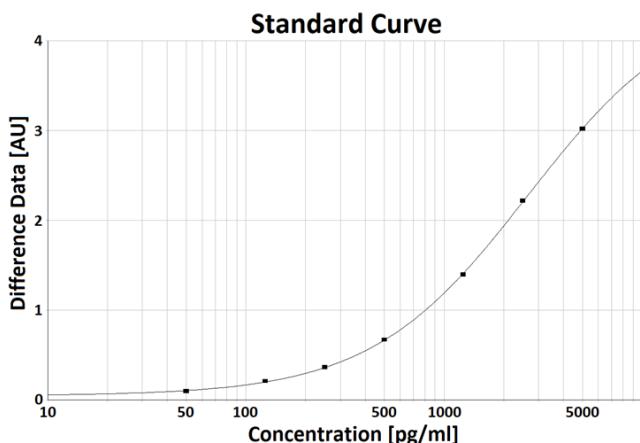
## 13. Control de calidad

Para verificar el alto rendimiento del kit, deben cumplirse los siguientes criterios en cada uno de los análisis:

- La curva debe tener el aspecto que se muestra en la figura debajo.
- La absorbancia máxima de 5000 pg/ml debería ser >2,0 AU.
- El fondo debería ser <0,1 AU.

Si el kit se usa en análisis clínicos de rutina, deben establecerse muestras de control interno de controles sanos y/o muestras que contengan niveles elevados de pacientes. Se recomienda que se establezca al menos una muestra de control en el intervalo de concentración de 1000 a 3000 pg/ml. Las muestras de control pueden prepararse agrupando muestras de líquido cefalorraquídeo y analizando la agrupación repetidamente para establecer los niveles de concentración y los criterios de aceptación. El conjunto debe ser alicuotado y almacenado a -80 °C.

A continuación se muestra una curva de calibración típica en el momento de la liberación; se facilitan los niveles de la absorbancia aproximados.



Nivel del patrón (pg/ml)	% de la señal máxima para 5000 pg/ml.
5000 (punto de anclaje)	100
2500	74
1250	47
500	22
250	12
125	6.5
50 (punto de anclaje)	3.7

## 14. Intervalo de medición

La curva de calibración cubre el intervalo de 50 a 5000 pg/ml NF-L. Los patrones de 5000 pg/ml y 50 pg/ml sirven como puntos de anclaje y la cuantificación debe realizarse dentro del intervalo de 125 a 2500 pg/ml de la curva patrón, teniendo en cuenta el factor de dilución de la muestra, esto corresponde a 250 a 5000 pg/ml de NF-L en la muestra original. No se permite la extrapolación más allá de la curva; las muestras situadas fuera de la curva tienen que diluirse y medirse de nuevo.

## 15. Limitaciones de uso

En el caso de las muestras clínicas, deben tenerse en cuenta los siguientes criterios;

- Los niveles de NF-L son notablemente elevados en la FD atípica en comparación con la FD [6].
- Los diferentes tipos de demencia se asocian a diferentes niveles de NF-L [7].
- En caso de cualquier procedimiento de diagnóstico, los resultados de este ensayo se deben interpretar conjuntamente con los demás hallazgos clínicos

La posible interferencia de los anticuerpos heterófilos podría causar resultados erróneos. Los pacientes que hayan estado regularmente expuestos a animales o que hayan recibido procedimientos de inmunoterapia o diagnósticos utilizando inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas pueden producir anticuerpos humanos contra los animales, p. ej., anticuerpos humanos antimurinos o HAMA, que interfieren con este inmunoensayo. Otra fuente posible de interferencia es que los pacientes hayan recibido tratamiento con biotina. Evalúe detenidamente los resultados si las muestras son sospechosas de tener estos tipos de interferencias.

## 16. Evaluación clínica

Se han analizado los niveles de NF-L en el LCR para 35 afecciones neurológicas y psiquiátricas distintas utilizando el kit ELISA de UmanDiagnostics NF-light® [8]. El metaestudio se basó en 47 conjuntos de datos e incluye datos de 10 059 individuos.

Los resultados mostraron que los niveles de NF-L aumentaron en comparación con los controles sanos en la mayor parte de las afecciones, con las siguientes excepciones;

- La enfermedad de Parkinson ( $p>0.95$ )
- Demencia de la enfermedad de Parkinson ( $p>0.95$ )
- Demencia con cuerpos de Lewy LB ( $p=0.09$ )
- EM primaria progresiva ( $p=0.33$ )
- Hidrocefalia yodopática con presión normal ( $p>0.95$ )
- Deterioro cognitivo leve ( $p=0.10$ )
- Polirradiculopatía inflamatoria crónica/síndrome de Guillain-Barré

Se observaron los niveles más altos de NF-L en;

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• VIH</li><li>• Demencia fontotemporal o ELA</li><li>• ELA</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad de Huntington</li><li>• Demencia frontotemporal</li></ul> |
|--|--|

Los niveles de concentración se superpusieron en la mayor parte de los diagnósticos clínicamente similares, excepto en el caso de:

- La demencia frontotemporal y el VIH con deterioro cognitivo que difirieron de otras demencias.
- La enfermedad de Parkinson, que se separó de los síndromes parkinsonianos atípicos.

Los niveles de los controles sanos dependieron de la edad y del sexo.

En los controles sanos, se sabe que los niveles de NF-L en el LCR aumentan con la edad debido a la degradación axonal. La experiencia de los análisis clínicos habituales desde el desarrollo temprano del producto (2008) ha dado como resultado los siguientes niveles de corte;

<b>Edad</b>	<b>Valor de referencia</b>		
Adultos	< 30 años	< 380 pg/ml	
	30 a <40 años	< 560 pg/ml	
	40 a <60 años	< 890 pg/ml	
	≥ 60 años	<1850 pg/ml	

Los resultados solo son válidos si el análisis se realiza de acuerdo con las instrucciones de uso y deben correlacionarse con las observaciones clínicas y las pruebas de diagnóstico. El usuario debe seguir estrictamente las reglas de las BPL (buenas prácticas de laboratorio) u otras normas/leyes pertinentes.

## 17. Datos de funcionamiento

### Trazabilidad del patrón

La prueba se estandariza utilizando muestras de control de calidad interno del líquido cefalorraquídeo de los pacientes (muestras agrupadas). No se comercializa ningún método de referencia ni de material de referencia estándar. A continuación se muestra la variación típica entre lotes para las muestras de absorbancia y de control de calidad.

<b>Partida del kit</b>	<b>Abs 5000 pg/ml (AU)</b>	<b>Conc. QC-muestra 1 (pg/ml)</b>	<b>Conc. QC-muestra 2 (pg/ml)</b>	<b>Conc. QC-muestra 3 (pg/ml)</b>
70668/70678	3,23	4079		2245
70688/70698	3,06	4246		2262
70716/70726	3,17	4151		2335
70736/70746	3,27	4571		2384
70784/70794	2,95	3893	2211	
70804/70814	3,12	3944	2275	
70836/70845	3,02	4440	2315	
<b>Media:</b>	<b>3,12</b>	<b>4189</b>	<b>2267</b>	<b>2307</b>
<b>DE:</b>	<b>0,12</b>	<b>245</b>	<b>45</b>	<b>65</b>
<b>VC:</b>	<b>3,8 %</b>	<b>5,8 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,8 %</b>

### Especificidad:

Las muestras de LCR se han enriquecido con 50 000 pg/ml de neurofilamento mediano (NF-M) y neurofilamento pesado (NF-H). La recuperación de NF-L en muestras enriquecidas con NF-M y NF-H varía entre el 95,1 % y el 103 %.

### Sensibilidad analítica:

Límite de detección (LdD) 33 pg/ml, límite de cuantificación (LdC) 81 pg/ml.

### Precisión:

Intraprecisión del ELISA NF-light®: <5 % (700 – 5000 pg/ml).

Interprecisión del ELISA NF-light®: <10 % (700 – 5000 pg/ml).

### Linealidad de la dilución:

Existe linealidad de la dilución en el intervalo de concentración 53–21 000 pg/ml.

### Paralelismo:

La dilución de las muestras de LCR sigue la misma tendencia que la dilución de las muestras enriquecidas. La dilución no afecta a la determinación de la concentración de NF-L endógeno en el intervalo de concentración investigado de 171–6900 pg/ml.

### Recuperación:

La recuperación en el intervalo de concentración de NF-L investigado de 1700–6800 pg/ml está entre el 88 y el 108 %.

### Exactitud:

No ha sido posible comparar los resultados de este análisis con cualquier otro método, dado que no se comercializa ningún otro kit con marcado CE ni material de referencia patrón para el NF-L.

## 18. Garantía

Los datos de rendimiento aquí presentados se obtuvieron siguiendo el procedimiento indicado. Cualquier cambio o modificación en el procedimiento no recomendado por UmanDiagnostics AB puede afectar a los resultados, en cuyo caso UmanDiagnostics AB no se hace responsable de ninguna garantía, expresa, implícita o estatutaria, incluida la garantía implícita de comerciabilidad y adecuación para su uso. UmanDiagnostics AB y sus distribuidores autorizados, en tal caso, no serán responsables de ningún daño, ya sea directo, indirecto o consecuente.

## 19. Bibliografía

1. Yuan, A., et al., *Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017. **9**(4).
2. Feneberg, E., et al., *Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology, 2018. **90**(1): p. e22-e30.
3. Andersson, E., et al., *Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2020. **95**: p. 143-153.
4. Gunnarsson, M., et al., *Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab*. Ann Neurol, 2011. **69**(1): p. 83-9.
5. Norgren, N., et al., *Monoclonal antibodies selective for low molecular weight neurofilaments*. Hybrid Hybridomics, 2002. **21**(1): p. 53-9.
6. Hall, S., et al., *Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders*. Arch Neurol, 2012. **69**(11): p. 1445-52.
7. Khalil, M., et al., *Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders*. Nat Rev Neurol, 2018. **14**(10): p. 577-589.
8. Bridel, C., et al., *Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Neurol, 2019.

## 20. Símbolos utilizados

<b>REF</b>	N.º de cat.:
	Fecha de caducidad:
<b>LOT</b>	N.º de lote:
	N.º de análisis:
<b>IVD</b>	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i> .
	Lea las instrucciones antes de usar.
	Manténgase alejado del calor o la luz solar directa.
	Almacenar a:
	Fabricante:
	País de fabricante
	¡Precaución!
	Advertencia



**UmanDiagnostics AB**  
**Tvistevägen 48C**  
**907 36 Umeå, Schweden**

**Teléfono: +46(0)90 777 880**  
**info@umandiagnostics.com**  
**www.umandiagnostics.com**

**Las instrucciones de uso en otros idiomas están disponibles para su descarga directa en la página principal de la empresa.**