



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN Nº

4757

BUENOS AIRES

26 ABR 2016

VISTO, el expediente nº 1-47-13404/11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIEMENS S.A solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado ADVIA CENTAUR® HBsAgII (HBsII)/ INMUNOENSAYO DISEÑADO PARA LA DETECCIÓN CUALITATIVA DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B (HBsAg) EN SUERO O PLASMA HUMANO (EDTA, HEPARINA DE LITIO, HEPARINA DE SODIO, CITRATO) UTILIZANDO LOS SISTEMAS ADVIA Centaur.

Que a fs. 229 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición A N M A T Nº 2674/99.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y por el Decreto Nº 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Handwritten signature/initials



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N°

4757

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado ADVIA CENTAUR® HBsAgII (HBsII)/ INMUNOENSAYO DISEÑADO PARA LA DETECCIÓN CUALITATIVA DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B (HBsAg) EN SUERO O PLASMA HUMANO (EDTA, HEPARINA DE LITIO, HEPARINA DE SODIO, CITRATO) UTILIZANDO LOS SISTEMAS ADVIA Centaur que será elaborado por SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC. 511 Benedict Avenue, Tarrytown, NY 10591-5097 (USA) e importado por SIEMENS S.A a expendirse en envases PARA 200 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: 1 CARTUCHO DE REACTIVO PRIMARIO ReadyPack ADVIA CENTAUR HBsAgII, 1 CARTUCHO AUXILIAR ADVIA CENTAUR HBsAgII (ANC: 25 ml), CALIBRADOR BAJO (2 x 2,5 ml) Y CALIBRADOR ALTO (2 x 2,5 ml);cuya composición se detalla a fojas 7 a 9 con un período de vida útil de 8 (OCHO) meses desde la fecha de elaboración , conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 33 a 38 y 203 a 226, desglosándose las fojas 33 a 34 y 207 a 226 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T.

DISPOSICIÓN Nº

4757

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-13404/11-1.

DISPOSICIÓN Nº:

av:

A E

4757

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

**PROYECTO ROTULOS INTERNOS
REACTIVOS**



ORIGINAL
4757
26 ABR 2016

ADVIA Centaur®



For *in vitro* diagnostic use in the qualitative determination of HBsAg in human serum and plasma using the ADVIA Centaur systems. Contains: Lite Reagent 8.0 mL; Solid Phase 21.0 mL. Store at 2-8° C away from light and heat. Consult instructions for use.

HBsII

ReadyPack®



2°C / 8°C



Origin: US

Siemens
Tarrytown, NY 10591-5097 USA US Pats 5,609,822; 5,788,928

SIEMENS

10376315 / 10492140 Rev. A

ADVIA Centaur®

HBsII

ANC 補助試薬

ReadyPack®

25 mL



2°C / 8°C

Origin: US

Siemens
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

10378419/
10492142 Rev. A

製造番号
LOT

使用期限

CAL

2.5 mL

HBsII

CAL L

低濃度校正剤



2°C / 8°C

Origin: US

Siemens
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

10376318/10492143 Rev. A

製造番号
LOT

使用期限



CAL

2.5 mL

Origin: US

Siemens
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

HBsII

CAL H

高濃度校正劑

IVD

2°C - 8°C



4757

10376319/10492147 Rev. A

LOT

製造番号



使用期限

6

Referencias, rótulos y manuales

Página 29 de 138 Btoq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 14.209
Director Técnico
Siemens Healthcare Diagnostics S.A.

4 75 7



PROYECTO DE ROTULOS EXTERNOS

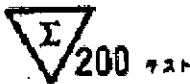
TRIPPLICADO

SIEMENS
ADVIA Centaur®
HBSII

SIEMENS
ADVIA Centaur®

HBSII

ReadyPack®



CAL H 2 x 2.5 mL

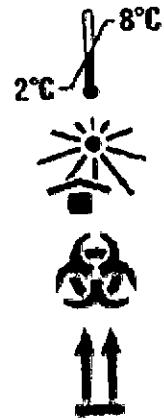
高濃度校正劑

CAL L 2 x 2.5 mL

低濃度校正劑

ANC 1 x 25 mL

補助試藥



Bioq. Igrazio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens S.A.

Siemens S.A.
Calle 122 (ex Gral Roca) 4785 (B1653JUK) – Villa Ballester
Pdo. San Martín. - Prov. de Bs. As. – Argentina
TE: 4738-1400 Fax:4738-7438

www.siemens.com/diagnostics

Página 5 de 5

4257



IVD

体外診断用医薬品



www.siemens.com/diagnostics

FOR USA

For in vitro diagnostic use in the qualitative determination of HBsAg in human serum and plasma using the ADVIA Centaur® systems. Contains: HBsII Solid Phase (streptavidin-coated magnetic latex particles 60 mg/dL · bovine serum albumin · goat serum · bovine gamma globulin · surfactant · NaN₃ < 0.1% · preservatives); HBsII Lite Reagent [anti-HBsAg monoclonal mouse ~ 0.6 µg/mL · bovine serum albumin · bovine gamma globulin · goat serum · mouse IgG · surfactant · NaN₃ < 0.1% · preservatives]; HBsII Ancillary Reagent [anti-HBsAg monoclonal mouse antibodies ~ 2.0 µg/mL · anti-HBsAg monoclonal mouse ~ 0.3 µg/mL · bovine serum albumin · bovine gamma globulin · goat serum · mouse IgG · surfactant · NaN₃ < 0.1% · preservatives], HBsII Calibrator High (purified human HBsAg · NaN₃ < 0.1%), HBsII Calibrator Low (NaN₃ < 0.1%).

B型肝炎ウイルス表面抗原キット

ケミルミ HBs抗原II

基本試薬バック 1本 [1バック中の内容: 固相化試薬 21 mL (成分: ストレプトアビジン結合磁性粒子)、標準試薬 8.0 mL (成分: アクリジニウムエステル標識抗HBs抗原マウス抗体)]

補助試薬バック 1本 [1バック中の内容: 補助試薬 25 mL (成分: ビオチン化抗HBs抗原マウス抗体、アクリジニウムエステル標識抗HBs抗原マウス抗体)]

高濃度校正剤 2.5 mL x2 バイアル

低濃度校正剤 2.5 mL x2 バイアル

注意! バイオハザードの可能性あります。

貯法: 2~8℃ 直射日光遮蔽 天地無用

Made in: USA

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

EC REP

Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD
www.siemens.com/diagnostics

シーメンスヘルスケア
ダイアグノスティクス株式会社
東京都品川区大崎1-11-1
Siemens Healthcare Diagnostics

LOT 製造番号

使用期限

輸入

Siemens S.A.

Calle 122 (ex Gral Roca) 4785, Localidad de Villa Ballester,

Partido de San Martin - Provincia de Buenos Aires -

Argentina - Legajo N° 1074-

Director Técnico: Ignacio Oscar Fresa . M.N. 10209

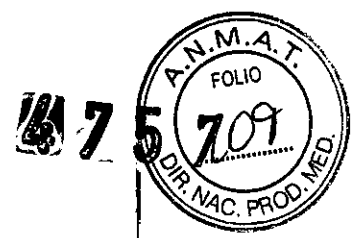
Autorizado por ANMAT

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens S.A.

Siemens S.A.
Calle 122 (ex Gral Roca) 4785 (B1653JUK) - Villa Ballester
Pdo. San Martin - Prov. de Bs. As. - Argentina
TE: 4738-1400 Fax: 4738-7438

www.siemens.com/diagnostics

Página 6 de 6



SIEMENS

ADVIA Centaur®
ADVIA Centaur® XP
ADVIA Centaur® XPT
Immunoassay Systems

HBsAgII (HBsII)

Ensayo para la detección del antígeno de superficie de la hepatitis B

| | | |
|---|--|--------------------------|
| Revisión actual y fecha ^a | Rev. E, 2014-08 | |
| Nombre del producto | Ensayo ADVIA Centaur® HBsAgII | REF 10492138 |
| Sistemas | Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT | |
| Materiales requeridos pero no suministrados | ADVIA Centaur HBsAg quality control material | REF 03394660 |
| | ADVIA Centaur Ancillary Probe Wash 1 | REF 03395373 |
| | ADVIA Centaur Wash 1 (2 x 1500 ml) | REF 01137199 (112351) |
| | ADVIA Centaur Wash 1 (2 x 2500 ml) | REF 03773025 |
| Tipos de muestras | Suero, plasma (EDTA, heparina de litio, heparina de sodio o citrato de sodio) | |
| Rango del ensayo | Índice de 0,1–1000 | |
| Conservación de los reactivos | 2–8°C | |
| Estabilidad de los reactivos en el sistema | 60 días | |

^a En la Rev. B o posterior, una barra vertical en el margen indica una actualización técnica de la versión anterior.

Uso previsto

El ensayo ADVIA Centaur® HBsAgII (HBsII) es un inmunoensayo *in vitro* para la detección cualitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos (EDTA, heparina de litio, heparina sódica o citrato de sodio) mediante los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT. El ensayo se puede utilizar en combinación con otra información serológica y clínica para diagnosticar a los pacientes con infección de hepatitis B, crónica o aguda. El ensayo también se puede emplear para la detección de la infección de la hepatitis B durante el embarazo, a fin de identificar aquellos neonatos que estén en riesgo de contraer la hepatitis B durante el período perinatal.

Farm. Ignacio Oscar Fresa
M.P. 19 565
Director Técnico
Siemens S.A.

Resumen y explicación

El ensayo ADVIA Centaur HBsAgII es un inmunoensayo quimioluminométrico de partículas magnéticas que sirve para medir la cantidad de antígeno de superficie de la hepatitis B en el suero y plasma humanos.

El virus de la hepatitis B (VHB) es endémico en todo el mundo y es la principal causa de enfermedad hepática. El VHB se transmite por contacto directo con sangre y fluidos corporales. Los modos comunes de transmisión son la transfusión de sangre, la punción con aguja, el contacto directo con heridas abiertas, el contacto sexual y el contacto entre madre y recién nacido durante el parto^{1,2}.

El período medio de incubación para la infección de VHB es de 6 a 8 semanas (rango de 1 a 6 meses). Los síntomas clínicos comunes incluyen malestar, fiebre, gastroenteritis e ictericia. La infección por VHB puede ocasionar hepatitis ictericia típica, hepatitis anictérica subclínica, hepatitis fulminante o hepatitis crónica o persistente. En los adultos, entre el 90 y el 95% de los pacientes con infección por el VHB se recuperan completamente de la enfermedad aguda y eliminan el virus. Aproximadamente entre un 5 y un 10% de los pacientes con VHB se convierten en portadores crónicos. En los recién nacidos infectados por el VHB, aproximadamente el 90% desarrollan infección por hepatitis B crónica. Se estima que más de 300 millones de personas en el mundo son portadores crónicos del virus. La infección por el VHB, particularmente en los casos de infección crónica, está claramente asociada con el desarrollo de carcinoma hepatocelular¹⁻³.

El antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) es un marcador serológico característico de una infección aguda o crónica de hepatitis B. El HBsAg es el primer antígeno que aparece tras la infección con el virus de la hepatitis B y generalmente se detecta entre 1 y 10 semanas antes del inicio de la aparición de signos y síntomas clínicos. Los ensayos de HBsAg se suelen utilizar para diagnosticar una infección por el VHB de la que existan indicios y para supervisar el estado de los individuos infectados con el fin de determinar si la infección ha remitido o el paciente se ha convertido en un portador crónico del virus. En pacientes que se recuperan de la infección por el VHB, los niveles de HBsAg desaparecen entre 3 y 5 meses después del inicio de la infección. En pacientes con infección crónica por el VHB, los niveles de HBsAg siguen siendo detectables durante toda la vida. Además, los ensayos de HBsAg se utilizan para evaluar la eficacia de los fármacos antivíricos mediante la supervisión de los niveles de HBsAg en el suero o plasma del paciente. Se recomienda realizar un cribado prenatal de HBsAg para que los recién nacidos de madres portadoras del VHB puedan recibir tratamiento profiláctico^{1,2,4}.

Principios del análisis

El ensayo ADVIA Centaur HBsAgII es un inmunoensayo en sándwich con tecnología directa quimioluminométrica.



A la muestra se le añade el reactivo del cartucho auxiliar con anticuerpos murinos monoclonales biotinilados de captura frente al HBs y anticuerpos murinos monoclonales frente al HBs marcados con éster de acridinio. El HBsAg de la muestra forma complejos con los anticuerpos. Se añade un segundo anticuerpo murino monoclonal frente al HBs marcado con éster de acridinio del cartucho de reactivo primario. Las partículas magnéticas de látex recubiertas con estreptavidina de la fase sólida capturan los complejos HBsAg-anticuerpos.

La muestra se incuba con el reactivo auxiliar y luego con la fase sólida y el reactivo Lite. Se formarán complejos anticuerpo-antígeno si hay antígeno de superficie de la hepatitis B en la muestra.

Farm. Ignacio Oscar Fresa
M.P. 19.865
Director Técnico
Siemens S.A.

10635152_ES Rev. E, 2014-08

Reactivos

| Reactivo | Descripción | Conser- vación | Estabilidad del reactivo |
|--|---|-------------------|---|
| Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur HBsAgII ReadyPack®; reactivo Lite | 8,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpos murinos monoclonales frente al HBsAg marcados con éster de acridinio (~0,6 µg/ml) en tampón con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina, suero caprino, IgG murina, tensioactivo, azida sódica (< 0,1%) y conservantes | 2-8°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 60 días |
| Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur HBsAgII ReadyPack; reactivo de fase sólida | 21,0 ml/cartucho de reactivo micropartículas magnéticas recubiertas de estreptavidina (60 mg/dl) en tampón con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina, tensioactivo, azida sódica (< 0,1%) y conservantes | 2-8°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 60 días |
| Cartucho de reactivo auxiliar ADVIA Centaur HBsAgII ReadyPack; reactivo auxiliar | 25,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpos murinos monoclonales biotinilados frente al HBsAg (~2,0 µg/ml) y anticuerpos murinos monoclonales frente al HBsAg marcados con éster de acridinio (~0,3 µg/ml) en tampón con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina, suero caprino, IgG murina, tensioactivo, azida sódica (< 0,1%) y conservantes | 2-8°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 60 días |
| ADVIA Centaur HBsAgII Calibrator | 2,5 ml/vial calibrador alto: HBsAg humano purificado en tampón con azida sódica (< 0,1%); calibrador bajo: tampón con azida sódica (< 0,1%) | 2-8°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial En el sistema: 8 horas |
| ADVIA Centaur HBsAg Quality Control Material ^a | 10,0 ml/vial procesado de plasma humano negativo y positivo en anticuerpos frente al HBsAg, con conservantes | 2-8°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial En el sistema: 8 horas |
| Cartucho de reactivo auxiliar ADVIA Centaur ReadyPack; Probe Wash 1 ^a  (Lavado 1 de aguja) ^a | 25,0 ml/cartucho de reactivo 0,4 N hidróxido de sodio | 2-8°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase En el sistema: 14 días consecutivos después de la apertura del cartucho de reactivo auxiliar |
| ADVIA Centaur Wash 1 ^a  (Lavado 1) | 1500 ml/cartucho tampón salino fosfatado con azida sódica (< 0,1%) y tensioactivo | 2-25°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial En el sistema: 1 mes |
| ADVIA Centaur Wash 1 ^a  (Lavado 1) | 2500 ml/cartucho tampón salino fosfatado con azida sódica (< 0,1%) y tensioactivo | 2-25°C | Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial En el sistema: 1 mes |

^a Véase Materiales requeridos pero no suministrados

Advertencias y precauciones

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en www.siemens.com/diagnostics.



PRECAUCIÓN PELIGRO BIOLÓGICO

Algunos componentes de este producto contienen material de origen humano. Ningún método de análisis conocido puede ofrecer la garantía absoluta de que productos derivados de la sangre humana no transmitan agentes infecciosos. Todos los productos fabricados con material de origen humano deben tratarse como productos potencialmente infecciosos. Manipule este producto de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas y precauciones universales⁵⁻⁷.

El control negativo y el calibrador bajo se han analizado mediante métodos aprobados por la FDA y han resultado ser no reactivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (VHC) y el anticuerpo contra el VIH-1/2. El control positivo y el calibrador alto contienen plasma humano que es reactivo para HBsAg. Las unidades han sido tratadas con un procedimiento de inactivación mediante BPL-UV, aunque todos los productos fabricados con material de origen humano deben tratarse como productos potencialmente infecciosos.



PRECAUCIÓN

Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manejarse como posible portador y transmisor de enfermedades.

Contiene azida sódica como conservante. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre o plomo y formar azidas metálicas explosivas. Al eliminarlos, enjuague los reactivos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas. La eliminación en los sistemas de drenaje debe estar en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.



H319, H315, H290 ¡Atención!

P280, P264,

P305+P351+P338

Provoca irritación ocular grave. Provoca irritación cutánea. Puede ser corrosivo para los metales. Llevar guantes/ropa/gafas/máscara de protección. Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación. 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.

Contiene: Hidróxido de sodio; ADVIA Centaur Probe Wash 1

Desechar los materiales peligrosos o contaminados biológicamente según las prácticas adoptadas por su institución. Desechar todos los materiales de manera segura y aceptable, de conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Para uso en el diagnóstico *in vitro*.

Preparación de reactivos

Todos los reactivos son líquidos y están listos para usarse.

Mezclar manualmente todos los cartuchos de reactivos primarios antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente la parte inferior del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y vuelvan a estar en suspensión. Para obtener información detallada sobre la preparación de los reactivos que se van a utilizar, consultar las instrucciones de uso del sistema.

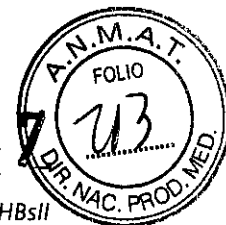
Nota El cartucho de reactivo auxiliar Lite ReadyPack suministrado en este kit se corresponde con la fase sólida y el reactivo auxiliar. No mezclar lotes de reactivo Lite con diferentes lotes de reactivos de la fase sólida y reactivos auxiliares.

Nota

- Desechar los cartuchos de reactivo al finalizar el periodo de estabilidad en el sistema.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Farm. Ignacio Oscar Fresa
M.P. 19 565
Director Técnico
Siemens S.A.

4757



Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

HBSII

Conservación y estabilidad

Conservar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2–8°C.

Proteger los cartuchos de reactivo de todas las fuentes de calor y de luz. Los cartuchos de reactivo cargados en el sistema están protegidos de la luz. Conservar los cartuchos de reactivos sin utilizar a 2–8°C lejos de fuentes de calor y lumínicas.

Todos los reactivos son estables a 2–8°C hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Recogida y manejo de muestras

Las muestras de suero y plasma (EDTA, heparina de litio, heparina de sodio o citrato de sodio) son los tipos de muestras recomendados para este ensayo. No utilizar muestras con contaminación bacteriana evidente. No se ha establecido la efectividad del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII con sangre del cordón umbilical, muestras de recién nacidos, muestras de cadáveres, muestras inactivadas mediante calor u otros líquidos corporales que no sean suero o plasma, como por ejemplo saliva, orina, líquido amniótico o líquido pleural.

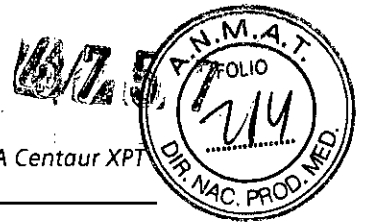
Las siguientes recomendaciones para el manejo y el almacenamiento de muestras de sangre son proporcionadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁸ y mejoradas con estudios de manipulación de muestras adicionales con el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII:

- Manipular todas las muestras como si fueran posibles transmisoras de enfermedades.
- Las muestras se procesan por centrifugación, normalmente seguida de la separación física del suero o plasma de los eritrocitos. La centrifugación puede realizarse hasta un máximo de 24 horas después de la extracción. Al procesar 9 muestras en las que se varió el paso de centrifugación hasta 24 horas después de la extracción, no se observaron diferencias clínicamente significativas.
- Procesar las muestras lo antes posible después de su recogida.
- Conservar los tubos de muestras primarios a 2–8°C durante un máximo de 7 días. Mantener las muestras tapadas en todo momento. Los tubos de muestras primarios incluyen suero almacenado en coágulos, plasma almacenado en eritrocitos concentrados y muestras procesadas y almacenadas en tubos de extracción de sangre con gel separador. Al analizar 10 muestras contenidas en estos tubos primarios durante un máximo de 7 días, no se observaron diferencias clínicamente significativas.
- Almacenar las muestras tapadas en todo momento a 2–8°C durante un máximo de 14 días.
- Congelar las muestras, sin eritrocitos, a una temperatura inferior o igual a -20°C para una conservación más prolongada. No conservarlas en un congelador con mecanismo antiescarcha. Al someter las 10 muestras a 6 ciclos de congelación/descongelación, no se observaron diferencias clínicamente significativas. Mezclar completamente las muestras descongeladas y centrifugarlas antes de utilizarlas.
- Envasar y etiquetar las muestras para su envío de acuerdo con las regulaciones federales e internacionales aplicables que tratan el transporte de muestras clínicas y agentes etiológicos. No se han detectado diferencias cualitativas en muestras conservadas a temperatura ambiente durante un máximo de 1 día o refrigeradas durante un máximo de 7 días. Almacenar las muestras tapadas a 2–8°C a la llegada. Si durante el envío las muestras pudieran estar expuestas a temperaturas superiores a 25°C, enviarlas congeladas.

El objetivo de incluir información sobre el manejo y el almacenamiento es proporcionar una guía a los usuarios. Es responsabilidad de cada laboratorio utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios si establecen criterios de estabilidad diferentes para satisfacer necesidades específicas.

10685152_ES Rev. E, 2014-08

Farm. Ignacio Oscar Fresa
M.P. 16, 995
Director Técnico 5/18
Siemens S.A.



Procedimiento

Materiales suministrados

Se proporcionan los siguientes materiales:

| REF | Contenido | Número de pruebas |
|----------|--|-------------------|
| 10492138 | 1 cartucho de reactivo primario ReadyPack con fase sólida y reactivo Lite para ADVIA Centaur HBsAgII 1 cartucho auxiliar que contiene reactivo de cartucho auxiliar ADVIA Centaur HBsAgII ANC Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP HBsAgII Tarjeta de curva maestra para ADVIA Centaur Conf 2 viales de calibrador bajo para ADVIA Centaur HBsAgII CAL L 2 viales de calibrador alto para ADVIA Centaur HBsAgII CAL H Tarjetas de valores asignados del ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP HBsAgII Calibrator | 200 |

Materiales requeridos pero no suministrados

Los materiales que se enumeran a continuación son necesarios para realizar este ensayo, pero no se proporcionan:

| Componente | Descripción |
|-----------------------|--|
| REF 03394660 | ADVIA Centaur HBsAg quality control material 2 x 10,0 ml de control negativo CONTROL - 2 x 10,0 ml de control positivo CONTROL + Tarjeta de valores esperados |
| REF 03395373 | Ancillary Probe Wash 1 APW 1 (Lavado 1 de aguja auxiliar) 2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 25 ml por cartucho |
| REF 01137199 (112351) | ADVIA Centaur Wash 1 WASH 1 (Lavado 1) 2 x 1500 ml/cartucho |
| REF 03773025 | ADVIA Centaur Wash 1 ^a WASH 1 (Lavado 1) 2 x 2500 ml/cartucho |

a Para uso en los sistemas con capacidad para 2500 ml

Principio del análisis

Para obtener instrucciones detalladas sobre la realización del procedimiento, consultar las instrucciones de uso del sistema.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- Dispensa 100 µl de muestra en una cubeta.
- Dispensa 60 µl de reactivo auxiliar e incuba durante 5 minutos a 37°C.
- Dispensa 105 µl de fase sólida y 40 µl de reactivo Lite e incuba la mezcla durante 18 minutos a 37°C.
- Separa la fase sólida de la mezcla y aspira el reactivo no unido.
- Lava la cubeta con Wash 1.

Farm. Ignacio Oscar Fresa
 M.P. 18.865
 Director Técnico
 Siemens S.A.

- Dispensa 300 µl de reactivo ácido y 300 µl de reactivo base para iniciar la reacción quimioluminiscente.
- Informa de los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Existe una relación directa entre la cantidad de actividad de HBsAg presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (URL) detectadas por el sistema. Un resultado de positivo o negativo se determina de acuerdo con un límite de valor de índice de 1,0 establecido con los calibradores. Consulte *Interpretación de los resultados* para obtener una descripción del cálculo del valor límite.

Preparación del sistema

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Cargar los cartuchos de reactivo primario ReadyPack en el área de reactivos primarios utilizando las flechas en los cartuchos como guía de colocación. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Cargar los cartuchos de reactivos auxiliares ReadyPack en la entrada de reactivos auxiliares. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Preparación de las muestras

Esta prueba requiere 100 µl de muestra para una única determinación. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada sobre la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Antes de colocar las muestras en el sistema, asegurarse de que tengan las siguientes características:

- Las muestras no contienen fibrina u otras partículas. Eliminar las partículas por centrifugación.
- Las muestras no tienen burbujas ni espuma.

Estabilidad en el sistema

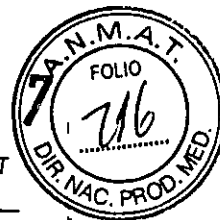
Los reactivos para ensayos ADVIA Centaur HBsAgII son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 60 días.

Realización de una calibración

Para calibrar el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII, use los ADVIA Centaur HBsAgII Calibrators suministrados con cada kit. Los calibradores suministrados en este kit corresponden al cartucho de reactivo primario ReadyPack.

Nota Los calibradores bajo y alto suministrados en este kit corresponden al cartucho de reactivo primario ReadyPack. No mezclar lotes de calibrador con lotes diferentes de cartuchos de reactivos.

Cada lote de calibradores contiene una tarjeta de valores asignados al calibrador para facilitar la entrada de los valores de la calibración en el sistema. Introducir los valores usando el lector de códigos de barras o el teclado. Para obtener información detallada sobre el ingreso de valores del calibrador, consultar las instrucciones de uso del sistema.



Realizar el procedimiento de calibración siguiendo los pasos descritos a continuación:

Nota Este procedimiento utiliza volúmenes de calibrador suficientes para medir cada calibrador por duplicado.

1. Programar los calibradores en la lista de trabajo.
2. Etiquetar 2 copas de muestras con las etiquetas de códigos de barras del calibrador: 1 para el bajo y otra para el alto.
3. Mezclar suavemente los calibradores bajo y alto y dispensar al menos 6-7 gotas en las copas de muestras apropiadas.

Nota Cada gota del vial del calibrador es de aproximadamente 50 µl.

4. Cargar las copas de muestras en un soporte.
5. Colocar el soporte en la cadena de entrada de muestras.
6. Asegurarse de que los reactivos de la prueba están cargados.
7. Iniciar la cadena de entrada, si hace falta.

Nota Desechar el calibrador que pueda quedar en las copas de muestras transcurridas 8 horas. No volver a llenar las copas de muestras cuando se haya vaciado su contenido; si hace falta, dispensar calibradores nuevos.

Intervalo de calibración

Calibrar el ensayo al finalizar el intervalo de calibración de 21 días.

Además, el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII requiere una calibración a dos puntos:

- Cuando cambien los lotes de los cartuchos de reactivos primarios.
- Cuando se reemplacen componentes del sistema.
- Cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango.

Uso de etiquetas de códigos de barras

Las etiquetas de códigos de barras del calibrador son específicas del número de lote. No utilizar etiquetas de códigos de barras de un lote de calibradores con otro lote de calibradores.

Utilice las etiquetas de código de barras del ADVIA Centaur HBsAgII Calibrator para identificar las copas de muestras del calibrador alto y bajo al realizar el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII. Colocar la etiqueta de código de barras en la copa de muestras para que los caracteres legibles en la cara de la etiqueta estén en posición vertical en la copa de muestras.

Calibración de la curva maestra

El ensayo ADVIA Centaur HBsAgII requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de fase sólida, reactivo auxiliar y reactivo Lite. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un nuevo lote de fase sólida, reactivo auxiliar y reactivo Lite. La tarjeta de la curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Realización del control de calidad

Seguir las regulaciones gubernamentales o los requisitos de autorización con respecto a la periodicidad del control de calidad.

Para el control de calidad del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII, use el ADVIA Centaur HBsAg quality control material. Consultar la tarjeta de valor esperado para obtener los valores esperados sugeridos específicos para el lote de los controles positivos y negativos.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Para supervisar el rendimiento del sistema y las tendencias de gráficos, como requisito mínimo, las muestras de control de calidad deben analizarse en cada serie de muestras analizadas. También deben analizarse muestras de control de calidad después de una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras de control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Realizar el procedimiento de control de calidad siguiendo estos pasos:

Nota Este procedimiento utiliza volúmenes de control suficientes para medir cada control en duplicado.

1. Programar las muestras de control de calidad en la lista de trabajo.
2. Etiquetar 2 copas de muestras con etiquetas de códigos de barras de control de calidad: 1 para el positivo y otra para el negativo.
3. Mezclar suavemente los materiales de control de calidad y dispensar al menos 6–7 gotas en las copas de muestras apropiadas.

Nota Cada gota del vial de control es de aproximadamente 50 µl.

4. Cargar las copas de muestras en un soporte.
5. Colocar el soporte en la cadena de entrada de muestras.
6. Asegurarse de que los reactivos de la prueba están cargados.
7. Iniciar la cadena de entrada, si hace falta.

Nota Desechar el material de control de calidad que pueda quedar en las copas de muestras transcurridas 8 horas. No volver a llenar las copas de muestras cuando se haya vaciado su contenido; si hace falta, dispensar materiales de control de calidad nuevos.

Uso de etiquetas de códigos de barras

Nota Las etiquetas de código de barras de control son específicas del número de lote. No usar etiquetas de código de barras de 1 lote de controles con otro lote de controles.

Utilice las etiquetas de código de barras del control de calidad ADVIA Centaur HBsAg para identificar las copas de muestras positivas y negativas al realizar el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII. Colocar la etiqueta de código de barras en la copa de muestras para que los caracteres legibles en la cara de la etiqueta estén en posición vertical en la copa de muestras.

Aplicación de acciones correctivas

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores esperados o dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informar los resultados. Realizar las siguientes acciones:

- Considerar los resultados de las muestras inválidos y repetir las pruebas.
- Comprobar que los materiales no hayan caducado.
- Comprobar que se haya realizado el mantenimiento requerido.
- Comprobar que el procedimiento se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Volver a realizar la prueba con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, solicitar ayuda a su proveedor de asistencia técnica o distribuidor local.

Resultados

Cálculo de los resultados

Para obtener información detallada sobre cómo el sistema calcula los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema muestra los resultados de HBsAg en valores de índice y como reactivos o no reactivos.



Interpretación de los resultados

- Las muestras con un valor de índice de menos de 1,0 se consideran no reactivas (negativas) en HBsAg.
- Las muestras con un valor de índice superior o igual a 1,0 pero inferior o igual a 50 se consideran reactivas (positivas) en HBsAg. Habrá que repetir la prueba por duplicado. Si 2 de los 3 resultados son no reactivos (negativos), la muestra se considerará negativa en HBsAg.
- Si al menos 2 de los 3 resultados son reactivos (positivos), la muestra es repetidamente reactiva (positiva) y habrá que confirmar la presencia de HBsAg con el ensayo ADVIA Centaur HBsAg Confirmatory, con otros ensayos de marcadores del VHB o con otro método confirmatorio aprobado.
- Si la muestra tiene un valor superior a 50 o queda marcada como "> Index Range" (> rango del índice), la muestra es reactiva (positiva) en HBsAg, y no se necesitan más pruebas.

Nota Cuando se utilice el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII como ensayo independiente (por ejemplo, en embarazadas sometidas a un cribado para detectar neonatos en riesgo de contraer el VHB durante el periodo perinatal), es recomendable utilizar el ensayo ADVIA Centaur HBsAg Confirmatory para confirmar el resultado.

- Los resultados de las muestras no son válidos y deben repetirse si los controles están fuera del rango.

Limitaciones

La información siguiente pertenece a las limitaciones del ensayo:

- El ensayo ADVIA Centaur HBsAgII está limitado a la detección del HBsAg en suero o plasma humanos (EDTA, con heparina de litio, con heparina de sodio o con citrato de sodio).
- Las características de rendimiento del ensayo no se han establecido cuando se utiliza el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII junto con el ensayo de otros fabricantes para los marcadores serológicos específicos del VHB.
- El rendimiento del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII no se ha establecido con muestras de cadáver, muestras inactivadas por calor o fluidos corporales que no sean suero o plasma como saliva, orina, líquido amniótico o líquido pleural.
- No utilizar muestras con contaminación bacteriana evidente.
- Con fines diagnósticos, los resultados de la prueba ADVIA Centaur HBsAgII se tienen que evaluar siempre junto con el historial médico del paciente, la exploración clínica y otros datos.
- Se sabe que los métodos actuales de detección del antígeno de superficie de la hepatitis B no pueden detectar a todos los individuos que pudieran estar infectados. Un resultado no reactivo en una prueba no excluye la posibilidad de exposición a o infección por hepatitis B. Un resultado no reactivo en una prueba en individuos con una exposición anterior a la hepatitis B puede deberse a que los niveles de antígeno están por debajo del límite de detección de este ensayo o a que no hay reactividad de los antígenos ante los anticuerpos en este ensayo.
- Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*⁹. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.

Valores esperados

En una población de 5076 donantes de sangre voluntarios y 210 pacientes hospitalarios negativos en HBV, 5 muestras fueron repetidamente reactivas con el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII y 0 de estas muestras quedó confirmada como positiva.

En una población de 403 pacientes reactivos en HBsAg, 403 (100%) fueron reactivos con el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII.

Al igual que en todos los ensayos de diagnóstico *in vitro*, cada laboratorio debe determinar sus propios rangos de referencia para la evaluación diagnóstica de los resultados de los pacientes¹⁰.

Características analíticas

Sensibilidad y especificidad clínicas

La sensibilidad y especificidad relativas se determinaron comparando los resultados del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII con un ensayo de HBsAgII disponible en el mercado en 2 puntos de evaluación. Se analizaron un total de 210 muestras clínicas de rutina, 403 muestras de las que había constancia que presentaban el VHB y 5076 muestras de donantes de sangre voluntarios. Se volvieron a analizar por duplicado todas las 403 muestras, incluidas las que presentaban resultados discordantes, se vio que eran repetidamente reactivas y se confirmaron mediante pruebas de neutralización. Las 2 muestras discordantes resultaron no reactivas con el ensayo de referencia en cada una de las 3 repeticiones, pero resultaron reactivas con un segundo ensayo de referencia y en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Sensibilidad

| Ensayo ADVIA Centaur HBsAgII | Ensayo de HBsAg de referencia | | Total |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------|
| | Positivo (> 1,00 de índice) | Negativo (índice < 1,00) | |
| Positivo (índice ≥ 1,00) | 401 | 2 | 403 |
| Negativo (índice < 1,00) | 0 | 0 | 0 |
| Total | 401 | 2 | 403 |

Sensibilidad = 100% (403/403)

95% de intervalo de confianza (IC) = 99,09–100,00%

Especificidad

Reactividad de las muestras de donantes y pacientes clínicos negativos en VHB

| Grupo de pacientes | Número de análisis | Resultados del ADVIA Centaur HBsAgII | | | | |
|---|--------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| | | Negativo | Inicial reactivo | Repetición reactivo | Confirmado positivo | Falso positivo |
| Muestras de pacientes clínicos negativos en VHB | 210 | 210 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Muestras de donantes negativos en VHB | 5076 | 5050 | 26 | 5 | 0 | 5 |
| Total | 5286 | 5260 | 26 | 5 | 0 | 5 |

Especificidad (inicial) = 99,51% (5260/5286), IC del 95% = 99,28–99,68%

Especificidad (después de repetir la prueba) = 99,91% (5281/5286), IC del 95% = 99,78–99,97%

Muestras prenatales

Se analizaron ochenta y cinco muestras prenatales de las que había constancia que eran negativas en el VHB con el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII y se observó que no eran reactivas.

Precisión

La precisión se determinó mediante el estudio de precisión a 20 días del CLSI (EP5-A2)¹¹. Siguiendo este protocolo, el análisis se hizo 2 veces al día, en repeticiones de 2 en 20 momentos diferentes en el transcurso de 28 días (n = 80 por muestra) con 1 lote de reactivo. El instrumento se calibró en la primera serie del Día 1 y se volvió a calibrar en el intervalo de calibración recomendado. Los resultados del ensayo se calcularon con la calibración a dos puntos guardada. Se obtuvieron los siguientes resultados:

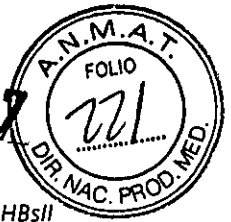
| Tipo de muestra | Media (índice) | Intra-análisis | | Interanálisis | | Entre fechas | | Total | |
|------------------|----------------|----------------|-----|---------------|-----|--------------|-----|-------|------|
| | | DE | CV% | DE | CV% | DE | CV% | DE | CV% |
| Control positivo | 4,12 | 0,11 | 2,6 | 0,08 | 2,0 | 0,06 | 1,6 | 0,15 | 3,6 |
| Suero 1 | 0,72 | 0,05 | 7,3 | 0,06 | 7,7 | 0,03 | 4,3 | 0,08 | 11,5 |
| Suero 2 | 1,21 | 0,06 | 4,6 | 0,05 | 3,9 | 0,03 | 2,7 | 0,08 | 6,6 |
| Suero 3 | 3,30 | 0,08 | 2,5 | 0,07 | 2,2 | 0,07 | 2,1 | 0,13 | 4,0 |
| Suero 4 | 11,05 | 0,28 | 2,6 | 0,35 | 3,2 | 0,16 | 1,4 | 0,48 | 4,4 |

Paneles de seroconversión

Se realizaron grupos de pruebas de seroconversión disponibles en el mercado para pacientes con VHB con el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII para determinar la sensibilidad de seroconversión del ensayo. Los resultados del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII en las pruebas de seroconversión coincidieron en gran medida con los del ensayo de referencia. Se obtuvieron los siguientes resultados:

| ID del panel | Resultado positivo en HBsAgII desde la fecha de extracción inicial | | Ensayo de referencia frente al ensayo ADVIA Centaur |
|--------------|--|-----------------------------|--|
| | Ensayo de referencia (días) | Ensayo ADVIA Centaur (días) | Diferencia en el número de extracciones ^a |
| HBV 6273 | 14 | 14 | 0 |
| HBV 6280 | 13 | 13 | 0 |
| HBV 6281 | 19 | 13 | +1 |
| HBV 6282 | 19 | 19 | 0 |
| HBV 6283 | 29 | 26 | +1 |
| HBV 6291 | 27 | 27 | 0 |
| HBV 9072 | 128 | 128 | 0 |
| HBV 11000 | 21 | 14 | +2 |
| HBV 11001 | 44 | 44 | 0 |
| HBV 11002 | 9 | 7 | +1 |
| HBV 11003 | 149 | 142 | +1 |
| HBV 11005 | 142 | 142 | 0 |
| HBV 11006 | 49 | 42 | +2 |

475, 7



Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

HBSII

| ID del panel | Resultado positivo en HBsAgII desde la fecha de extracción inicial | | Ensayo de referencia frente al ensayo ADVIA Centaur |
|--------------|--|-----------------------------|--|
| | Ensayo de referencia (días) | Ensayo ADVIA Centaur (días) | Diferencia en el número de extracciones ^a |
| HBV 11007 | 36 | 34 | +1 |
| HBV 11008 | 72 | 69 | +1 |
| HBV 11009 | 81 | 79 | +1 |
| HBV 11011 | 105 | 103 | +1 |
| HBV 11012 | 18 | 18 | 0 |
| HBV 11013 | 251 | 244 | +2 |
| HBV 11016 | 27 | 27 | 0 |
| HBV 11017 | 42 | 40 | +1 |
| PHM 903 | 10 | 6 | +1 |
| PHM 909 | 9 | 7 | +1 |
| PHM 916 | 62 | 62 | 0 |
| PHM 918 | 7 | 7 | 0 |
| PHM 921 | 0 | 0 | 0 |
| PHM 925 | 8 | 4 | +1 |
| PHM 927 | 4 | 4 | 0 |
| PHM 929 | 14 | 14 | 0 |
| PHM 934 | 0 | 0 | 0 |

^a La diferencia en el número de extracciones se expresa en relación con el ensayo de referencia. Por ejemplo, un +1 significa que el ensayo de referencia requirió 1 extracción adicional antes de determinarse la reactividad en comparación con el momento en que el ensayo ADVIA Centaur confirmó el resultado positivo.

Detección de HBsAg mutante

Si bien el VHB es un virus de ADN, contiene una polimerasa que carece de actividad correctiva, por lo que la frecuencia de errores es comparable a la observada con retrovirus y otros virus de ARN. Debido a la baja fidelidad de la polimerasa, la elevada tasa de replicación y la superposición de marcos de lectura, se producen mutaciones a lo largo del genoma del VHB¹². Las mutaciones que pueden afectar al diagnóstico son las que se producen en la codificación de la secuencia del determinante "a" (aminoácidos 124-147) dentro del bucle hidrófilo principal (aminoácidos 100-170) del antígeno de superficie del VHB (HBsAg)¹³. Todos los inmunoensayos del HBsAg tienen anticuerpos que se unen a esta región y los cambios en los aminoácidos de esta región pueden conllevar resultados falsos negativos cuando estos cambios se producen en sitios de unión de anticuerpos específicos¹⁴. Los pacientes con infecciones crónicas por el VHB son la principal fuente de mutantes por la duración de la infección y el aumento de las presiones selectivas, entre ellas la inmunización (activa o pasiva) y los tratamientos farmacológicos; la mayoría de las mutaciones problemáticas del HBsAg se observan en esta población.

Con el uso de técnicas de ADN recombinante se generó una serie de mutantes del HBsAg. Todas las secuencias se evaluaron mediante análisis de secuencias de ADN para confirmar las mutaciones. Los mutantes recombinantes se expresaron en células de insectos con el sistema de expresión del baculovirus. Los lisados de células se analizaron mediante el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII. También se incluyó en el estudio una muestra de plasma con HBsAg mutante de una muestra de paciente positiva (S143L).

475



HBsII

Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

Se analizaron las 24 muestras de HBsAg mutante recombinante mostradas a continuación y se encontró que eran reactivas con el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII. Estas muestras de HBsAg mutante representan los mutantes de HBsAg más comunes de los incluidos en distintas publicaciones¹⁵⁻¹⁷.

| Tipo de mutación | Sustitución de la posición de aminoácidos |
|------------------|---|
| Sencilla | Y161H, C124R, C137W, D144A, F134H, F134N, G130D, G145R, K122I, K122T, M133L, Q129H, T123N, T126S, T131N, T143L, T143M |
| Doble | K122N + G145R, T123N + G145R |
| Triple | M133I + F134H + D144V, T126S + Q129H + M133L |
| Inserción | 122RA123, 122RG123, 123RGT124 |

Interferencias

| Las muestras de suero que están o son ... | Presentan un cambio \leq 10% en los resultados hasta ... |
|---|--|
| hemolizadas | 500 mg/dl de hemoglobina |
| lipémicas | 1000 mg/dl de triglicéridos |
| ictéricas | 40 mg/dl de bilirrubina conjugada |
| ictéricas | 40 mg/dl de bilirrubina no conjugada |
| colesterol | 400 mg/dl de colesterol |
| proteínemicas (grado alto) | 12 g/dl de proteína total |
| proteínemicas (grado bajo) | 4 g/dl de proteína total ^a |
| hiper IgG | 6 g/l de inmunoglobulina G |
| enriquecidas con biotina | 10 ng/ml de biotina |

a Muestra un cambio \leq 10% en los resultados con un mínimo de proteína de 4 g/dl

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI.¹⁸

Reactividad cruzada

Se evaluó la posible reactividad cruzada del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII con muestras de distintos estados clínicos y patológicos. Se obtuvieron los siguientes resultados con el ensayo ADVIA Centaur HBsAgII:

| Categoría clínica | Número de análisis | Resultados del ADVIA Centaur HBsAgII | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------|----------------|
| | | No reactivos | Reactivos |
| Rubéola | 10 | 10 | 0 |
| VZV | 10 | 10 | 0 |
| Lupus eritematoso sistémico (SLE) | 10 | 10 | 0 |
| Anticuerpo antinuclear (AAN) | 10 | 10 | 0 |
| EBV | 10 | 10 | 0 |
| Virus del herpes simple 1/2 | 10 | 10 | 0 |
| HBcTotal | 10 | 6 | 4 ^a |
| VHC | 10 | 10 | 0 |

Farm. Ignacio Oscar Fresa
M.P. 15.565
Director Técnico
Siemens S.A.

14 / 18

10635152_ES Rev. E, 2014-08

| Categoría clínica | Número de análisis | Resultados del ADVIA Centaur HBsAgII | |
|--|--------------------|--------------------------------------|-----------|
| | | No reactivos | Reactivos |
| VIH-1 | 10 | 10 | 0 |
| VHA | 10 | 10 | 0 |
| Citomegalovirus IgM | 10 | 10 | 0 |
| Citomegalovirus IgG | 10 | 10 | 0 |
| Receptor de la vacuna de la gripe | 10 | 10 | 0 |
| Toxoplasma | 10 | 10 | 0 |
| HAMA | 10 | 10 | 0 |
| Factor reumatoide | 34 | 34 | 0 |
| Sífilis | 10 | 10 | 0 |
| HTLV I/II | 10 | 10 | 0 |
| Enfermedad hepática no viral | 10 | 10 | 0 |
| Embarazo (primer y segundo trimestres) | 60 | 60 | 0 |
| Embarazo (tercer trimestre) | 25 | 25 | 0 |
| Multiparidad | 25 | 25 | 0 |
| Pacientes pediátricos | 50 | 50 | 0 |
| Sangre de cordón umbilical | 70 | 70 | 0 |
| Total de muestras | 444 | 440 | 4 |

a Confirmadas positivas con el ensayo ADVIA Centaur HBsAg Confirmatory.

Efecto de gancho por dosis alta

Las muestras de pacientes con niveles altos de HBsAg pueden causar una paradójica disminución en las URL (efecto de gancho por dosis alta). En este ensayo, las muestras de pacientes con niveles de HBsAg de hasta 3,36 mg/ml son reactivas.

Estandarización

La estandarización del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII se basa en la concordancia clínica relativa con ensayos de HBsAg disponibles en el mercado. Véase *Características analíticas*. Los valores asignados a los calibradores y controles pueden contrastarse con esta estandarización.

Además, se verificó el límite del ensayo ADVIA Centaur HBsAgII con la norma de referencia internacional 00/588 de la WHO. Se determinó que la sensibilidad del ensayo estaba en 0,040 IU/ml en el límite del índice de 1,0. Se determinó que la sensibilidad analítica del ensayo en 2 desviaciones estándar con respecto al valor medio del control negativo era de 0,018 IU/ml.

Asistencia técnica

Para obtener asistencia, no dude en ponerse en contacto con su distribuidor o proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

75



Referencias

1. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem.* 1997;43:8(B):1500–1506.
2. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):351–366.
3. Juszczuk J. Clinical course and consequences of Hepatitis B infection. *Vaccine.* 2000;18:S23-S25.
4. Vivek R. Treatment of hepatitis B. *Clin Cornerstone.* 2001;3(6):24–36.
5. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR.* 1988;37:377–82, 387–8.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
7. Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
9. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988;34:27–33.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document EP5-A2.
12. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, et al. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology.* 2000;31:1037–1044.
13. Chen Y-CJ, Delbrook K, Dealwis C, et al. Discontinuous epitopes of hepatitis B surface antigen derived from a filamentous phage peptide library. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:1997–2001.
14. Locarnini SA. Hepatitis B virus surface antigen and polymerase gene variants: potential virological and clinical significance. *Hepatology.* 1998;27:294–297.
15. Coleman PF, Chen Y-CJ, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Vir.* 1999;59:19–24.
16. Coleman PF. Detecting hepatitis B surface antigen mutants. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):198–203.
17. Coleman P, Damiani R, Finger L, et al. Epitope analysis of a novel hepatitis B surface antigen mutant. *Antivir Ther.* 2000;5(S1):B6–B7.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document EP7-A2.

Farm. Ignazio Oscar Fresca
M.P. 15/05
Director Técnico
Siemens S.A.

Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

| Símbolo | Definición | Símbolo | Definición |
|------------|---|---------|---|
| | Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i> | REF | Número de referencia |
| | Fabricante legal | | Representante autorizado en la Unión Europea |
| | Símbolo de la CE | | Marca de la CE con número de identificación del organismo notificado |
| | Consulte las instrucciones de uso | | Riesgo biológico |
| | No congelar (> 0°C) | | Limitación de la temperatura |
| | Temperatura mínima | | Limitación superior de la temperatura |
| | Mantener protegido de la luz solar y del calor | | Arriba |
| | Fecha de caducidad | | Contiene material para (n) pruebas |
| | Código de lote | | Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado <i>Preparación de los reactivos</i> en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada. |
| AAAA-MM-DD | Formato de fecha (año-mes-día) | Rev. | Revisión |
| | Definición de curva maestra | | Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos. |
| | Detalles del lote | | Punto verde |
| | Reciclar | | Imprimido con tinta de soja |

4757




Marcas comerciales

ADVIA Centaur y ReadyPack son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,609,822; 5,788,928

Made in: USA

 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA



Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

Farm. Ignacio Oscar Fresca
M.P. 19/565
Director Técnico
Siemens S.A.



CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-13404/11-1

Se autoriza a la firma SIEMENS S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado ADVIA CENTAUR® HBsAgII (HBsII)/ INMUNOENSAYO DISEÑADO PARA LA DETECCIÓN CUALITATIVA DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B (HBsAg) EN SUERO O PLASMA HUMANO (EDTA, HEPARINA DE LITIO, HEPARINA DE SODIO, CITRATO) UTILIZANDO LOS SISTEMAS ADVIA Centaur, en ENVASES PARA 200 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: 1 CARTUCHO DE REACTIVO PRIMARIO ReadyPack ADVIA CENTAUR HBsAgII, 1 CARTUCHO AUXILIAR ADVIA CENTAUR HBsAgII (ANC: 25 ml), CALIBRADOR BAJO (2 x 2,5 ml) Y CALIBRADOR ALTO (2 x 2,5 ml). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC. 511 Benedict Avenue, Tarrytown, NY 10591-5097 (USA). Periodo de vida útil: 8 (OCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.


Certificado nº:

008391

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires,

26 ABR 2016


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.