



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-115691002-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente N° EX-2021-115691002-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma Beckman Coulter Argentina S.A. solicita la modificación los productos Médicos para diagnóstico “in vitro” denominados **ACCESS HIV combo; ACCESS HIV combo Calibrators; ACCESS HIV combo QC**, autorizado por Disposición N° DI-2020-4157-APN-ANMAT#MS.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización y que se deberá comunicar por nota al Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro, la primera importación realizada del producto de referencia, con el objetivo de efectuar la evaluación del primer lote en el país quedando sujeta la comercialización de este a los resultados obtenidos en dicha evaluación.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Se aceptan las modificaciones en el nombre de los productos y las modificaciones en el uso previsto para: **ACCESS HIV combo; ACCESS HIV combo Calibrators; ACCESS HIV combo QC**. Se acepta la incorporación del producto Access HIV combo V2 QC plus y sus datos característicos al certificado de referencia.

ARTICULO 2°.-Practíquese la atestación del certificado N° PM-1109-272 , cuando el mismo se encuentre acompañado de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízase los nuevos textos de los proyectos de rótulos y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2021-115688974-APN-DGA#ANMAT.

ARTÍCULOS 4°.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica la modificación del producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.-

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS:

NOMBRE COMERCIAL: 1) ACCESS HIV combo; 2) ACCESS HIV combo Calibrators; 3) ACCESS HIV combo QC; Modifican nombre: 1) Access HIV combo V2. 2) Access HIV combo V2 Calibrators. 3) Access HIV combo V2 QC. incorpórese el producto: 4) Access HIV combo V2 QC plus.

INDICACIÓN DE USO: 1) El ensayo Access HIV combo V2 es un inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) semicuantitativo de partículas paramagnéticas para la detección de los antígenos p24 del VIH-1 y p26 del VIH-2 y de los anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2 en suero o plasma humano utilizando los sistemas de inmunoensayo Access. Este ensayo está destinado para usarse como ayuda en el diagnóstico de la infección por VIH y como herramienta de detección de cribado en donantes de sangre y plasma. 2) Los calibradores Access HIV combo V2 están concebidos para calibrar el ensayo Access HIV combo V2 utilizando los sistemas de inmunoensayo Access. 3) y 4) El Access HIV combo V2 QC está diseñado para supervisar el rendimiento de sistema del ensayo Access HIV combo V2.

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) 2 x 100 determinaciones. 2) y 3) No modifica. 4) QC4 anti VIH-2: 2 x 4.4ml; QC5 anti-VIH-1/O: 2 x 4.4ml; QC6 antígeno del VIH-2: 2 x 4.4ml.

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1) No modifica 2); 3) y 4) 18 meses a 2°C a 8°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: 1); 2) y 3) No modifica. 4) Fabricante Legal: Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-laCoquette, France. Fabricante Real: Bio-Rad, Route de Cassel, 59114 Steenvoorde, France.

CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA: Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

N° EX-2021-115691002-APN-DGA#ANMAT

AM

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.28 00:20:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.28 00:20:15 -03:00

PROYECTOS DE RÓTULO EXTERNO

Nota: por art. 1° de la **Disposición n° 4043/2005 ANMAT**, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO

1) Access HIV combo V2

Access HIV combo V2 REF: C28430

2.90 ml	R1a	Paramagnetic particles*	▽ 2 x 100
12.50 ml	R1b	Conjugate additive*	
3.55 ml	R1c	Conjugates*	
2.80 ml	R1d	Conjugates*	

* 0.25% ProCin 300

C70560
downloads.bio-rad.com
+ 800 135 79 135

H317, A412
P273, P280
P302+P352
P333+P313
P501

2017-08-15 LOT 794436
R1a: 6H0010 R1c: 6H0010
R1b: 6H0010 R1d: 6H0010

PC:28430
1794436

1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2
2.	
a) Nombre y dirección del Importador	Rótulo Local
b) Nombre del Director Técnico	Rótulo Local
c) Nombre y dirección del Elaborador	Rótulo Local
d) Nombre y dirección del Fabricante Legal	Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
3. Leyenda "Autorizado por la ANMAT"	Rótulo Local
4. Número de lote o partida	LOT
5. Fecha de Vencimiento	
6. Constitución del equipo (relación de los componentes)	2 x 100 det
7. Leyenda "Uso In Vitro"	IVD
8. Descripción de la finalidad de uso del producto	
9. Descripción de las precauciones	
10. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 10°C

Dr. EDGARGDO J. GONZÁLEZ
APODERADO
BECKMAN COULTER ARG. S.A.

Public

Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

RÓTULO LOCAL (APUESTO POR EL IMPORTADOR/DISTRIBUIDOR EN ARGENTINA)

Beckman Coulter Argentina, Gral. Martín M. Güemes. 4168 B1603EN Villa Martelli, Bs. As
 Directora Técnica: Farmacéutica Gabriela A. Cividino
 Fabricante Legal: Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
 Fabricante Real: Bio-Rad, Route de Cassel, 59114 Steenvoorde, France.

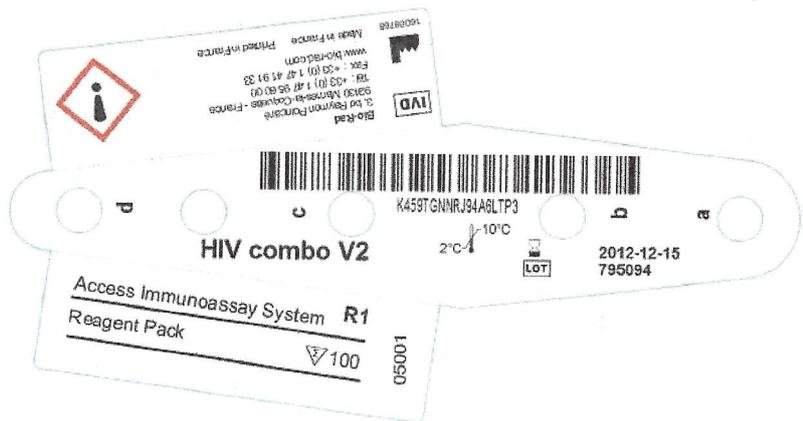
“USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS”

Autorizado por ANMAT- PM 1109-272

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

Nota: por art. 1° de la Disposición n° 4043/2005 ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO



1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2
2. Número de lote o partida	
3. Fecha de Vencimiento	
4. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	R1 100 det
5. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 10°C

Dr. EDGARGDO J. GONZALEZ
 APODERADO
 BECKMAN COULTER ARG. S.A.

Public

Gabriela A. Cividino
 Beckman Coulter Argentina S.A.
 FARMACÉUTICA
 M.N. 15202/ M.P. 18093

PROYECTOS DE RÓTULO EXTERNO

Nota: por art. 1° de la **Disposición n° 4043/2005** ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO

2) Access HIV combo V2 Calibrators

1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2 Calibrators
2.	Rótulo Local
a) Nombre y dirección del Importador	Rótulo Local
b) Nombre del Director Técnico	Rótulo Local
c) Nombre y dirección del Elaborador	Rótulo Local
d) Nombre y dirección del Fabricante Legal	Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
3. Leyenda "Autorizado por la ANMAT"	Rótulo Local
4. Número de lote o partida	LOT
5. Fecha de Vencimiento	
6. Constitución del equipo (relación de los componentes)	C0 1 x 1.7 mL C1 1 x 1.7 mL
7. Leyenda "Uso In Vitro"	IVD
8. Descripción de la finalidad de uso del producto	
9. Descripción de las precauciones	
10. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 8°C

RÓTULO LOCAL (APUESTO POR EL IMPORTADOR/DISTRIBUIDOR EN ARGENTINA)

Beckman Coulter Argentina, Gral. Martin M. Güemes. 4168 B1603EN Villa Martelli, Bs. As
Directora Técnica: Farmacéutica Gabriela A. Cividino
Fabricante Legal: Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
Fabricante Real: Bio-Rad, Route de Cassel, 59114 Steenvoorde, France.

"USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS"

Autorizado por ANMAT- PM 1109-272

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO

Access HIV combo V2 Calibrators
Negative Calibrator 1.7 ml
CO
+2°C / +8°C
Bio-Rad - F 92430-Marnes la Coquette 980754
00001 2017-08-15
LOT 6H0010

Access HIV combo V2 Calibrators
Positive Calibrator 1.7 ml
C1
+2°C / +8°C
Bio-Rad - F 92430-Marnes la Coquette 980754
00001 2017-08-15
LOT 6H0010

**Access C28431
HIV combo V2 Calibrators
CALIBRATION CARD**

2017-08-15 LOT 790336



LOT CO: 6H0010

LOT C1: 6H0010

1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2 Calibrator
2. Número de lote o partida	LOT
3. Fecha de Vencimiento	
4. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	1.7 mL.
5. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 8°C




PROYECTOS DE RÓTULO EXTERNO

Nota: por art. 1° de la Disposición n° 4043/2005 ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO

3) Access HIV combo V2 QC

1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2 QC
2.	Rótulo Local
a) Nombre y dirección del Importador	Rótulo Local
b) Nombre del Director Técnico	Rótulo Local
c) Nombre y dirección del Elaborador	Rótulo Local
d) Nombre y dirección del Fabricante Legal	Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
3. Leyenda "Autorizado por la ANMAT"	Rótulo Local
4. Número de lote o partida	LOT
5. Fecha de Vencimiento	
6. Constitución del equipo (relación de los componentes)	QC1 2 x 4.4 mL QC2 2 x 4.4 mL QC3 2 x 4.4 mL
7. Leyenda "Uso In Vitro"	IVD
8. Descripción de la finalidad de uso del producto	
9. Descripción de las precauciones	
10. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 8°C

RÓTULO LOCAL (APUESTO POR EL IMPORTADOR/DISTRIBUIDOR EN ARGENTINA)

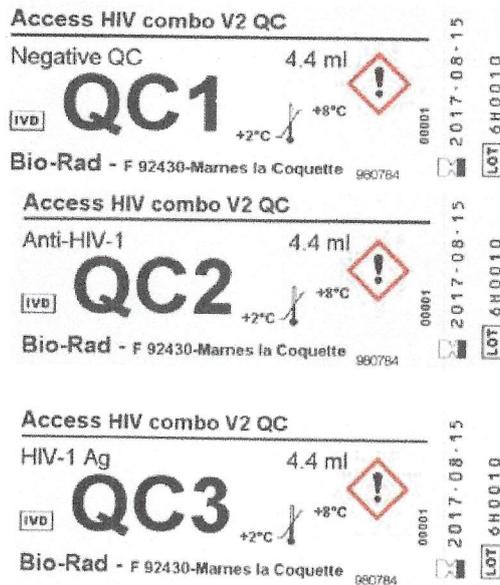
Beckman Coulter Argentina, Gral. Martín M. Güemes. 4168 B1603EN Villa Martelli, Bs. As
 Directora Técnica: Farmacéutica Gabriela A. Cividino
 Fabricante Legal: Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
 Fabricante Real: Bio-Rad, Route de Cassel, 59114 Steenvoorde, France.

"USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS"

Autorizado por ANMAT- PM 1109-272

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO



1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2 QC
2. Número de lote o partida	LOT
3. Fecha de Vencimiento	
4. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	4.4 mL.
5. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 8°C

PROYECTOS DE RÓTULO EXTERNO

Nota: por art. 1° de la Disposición n° 4043/2005 ANMAT, se acepta el uso de los 24 símbolos descritos y definidos en el Anexo I de la citada norma en reemplazo del texto de la información requerida en la presente Disposición en los rótulos de los productos para diagnóstico de uso in vitro.

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO

4) Access HIV combo V2 QC plus

Access HIV combo V2 QC plus REF: C43576

2 x 4.4 ml QC4 Anti-HIV-2*
 2 x 4.4 ml QC5 Anti-HIV-1-O*
 2 x 4.4 ml QC6 HIV-2 Ag

* 0.25% ProClin 300

C70569
 downloads.bio-rad.com
 + 800 135 79 135

H317-A412
 P273-P280
 P302+P352
 P333+P313
 P501

IVD

Access HIV combo V2 QC plus

(01)03610522143146
 (17)170815
 (10)794436

2017-08-15 LOT 794436

QC4: 6H0010 QC6: 6H0010
 QC5: 6H0010

PC43576

794436

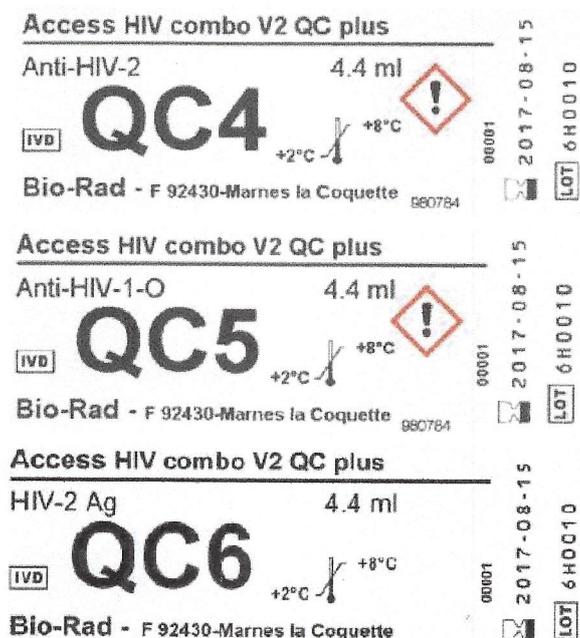
1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2 QC plus
2.	Rótulo Local
a) Nombre y dirección del Importador	Rótulo Local
b) Nombre del Director Técnico	Rótulo Local
c) Nombre y dirección del Elaborador	Rótulo Local
d) Nombre y dirección del Fabricante Legal	Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
3. Leyenda "Autorizado por la ANMAT"	Rótulo Local
4. Número de lote o partida	LOT
5. Fecha de Vencimiento	
6. Constitución del equipo (relación de los componentes)	QC4 2 x 4.4 mL QC5 2 x 4.4 mL QC6 2 x 4.4 mL
7. Leyenda "Uso In Vitro"	IVD
8. Descripción de la finalidad de uso del producto	
9. Descripción de las precauciones	
10. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 8°C

RÓTULO LOCAL (APUESTO POR EL IMPORTADOR/DISTRIBUIDOR EN ARGENTINA)

Beckman Coulter Argentina, Gral. Martín M. Güemes. 4168 B1603EN Villa Martelli, Bs. As
 Directora Técnica: Farmacéutica Gabriela A. Cividino
 Fabricante Legal: Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette, France.
 Fabricante Real: Bio-Rad, Route de Cassel, 59114 Steenvoorde, France.
 "USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS"
 Autorizado por ANMAT- PM 1109-272

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO



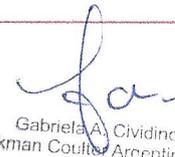
1. Nombre del Producto	Access HIV combo V2 QC plus
2. Número de lote o partida	LOT
3. Fecha de Vencimiento	
4. Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto	4.4 mL.
5. Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto	2°C - 8°C

Ella

Ga

PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

Ver adjunto Instrucciones de Uso del Producto.



ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 - ∇ 2 x 100

REF C28430

Immunoensayo semicuantitativo para la detección de los antígenos p24/p26 del VIH y de los anticuerpos contra el VIH-1/O/2 en suero y plasma humanos utilizando los sistemas de inmunoensayo Access.

ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 Calibrators

REF C28431

Los Access HIV combo V2 Calibrators están previstos para la calibración del ensayo Access HIV combo V2, utilizando los sistemas de inmunoensayo Access.

ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 QC

REF C28432

Para supervisar el rendimiento de sistema del ensayo Access HIV combo V2.

ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 QC plus

REF C43576

Para supervisar el rendimiento de sistema del ensayo Access HIV combo V2.



CE 0459



C70569ES-A - 2021/02

BIO-RAD

Access HIV combo V2


EDGARGDO J. GONZALEZ
APODERADO
BECKMAN COULTER ARG. S.A.

C70569ES-A


Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

1/30

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Access HIV combo V2	4
1 Uso previsto	5
2 Resumen y explicación de la prueba	5
3 Principios del procedimiento	5
4 Reactivos	6
4.1 Descripción	6
4.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación	6
5 Advertencias y precauciones	6
5.1 Precauciones de higiene y seguridad	7
5.2 Precauciones relativas al procedimiento	7
6 Muestras	7
7 Procedimiento	8
7.1 Materiales necesarios	8
7.2 Procedimiento del ensayo	8
7.3 Calibración	9
7.4 Control de calidad	9
7.5 Cálculo/interpretación de los resultados	9
8 Limitaciones de la prueba	10
9 Características del rendimiento	11
9.1 Características del resultado analítico	11
9.2 Características del resultado clínico	13
Access HIV combo V2 Calibrators	16
1 Uso previsto	18
2 Resumen y explicación de la prueba	18
3 Información sobre el producto	18
3.1 Descripción	18
3.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación	18
4 Advertencias y precauciones	18
4.1 Precauciones de higiene y seguridad	19
4.2 Precauciones relativas al procedimiento	19
5 Limitaciones de la prueba	19

Access HIV combo V2 QC	19
1 Uso previsto	21
2 Resumen y explicación de la prueba	21
3 Información sobre el producto	21
3.1 Descripción.....	21
3.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación.....	21
4 Advertencias y precauciones	21
4.1 Precauciones de higiene y seguridad.....	22
4.2 Precauciones relativas al procedimiento.....	22
5 Limitaciones de la prueba	23
6 Valores esperados	23
Access HIV combo V2 QC plus	23
1 Uso previsto	25
2 Resumen y explicación de la prueba	25
3 Información sobre el producto	25
3.1 Descripción.....	25
3.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación.....	25
4 Advertencias y precauciones	25
4.1 Precauciones de higiene y seguridad.....	26
4.2 Precauciones relativas al procedimiento.....	26
5 Limitaciones de la prueba	27
6 Valores esperados	27
Referencias bibliográficas	28

ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 - Σ 2 x 100

REF C28430

Inmunoensayo semicuantitativo para la detección de los antígenos p24/p26 del VIH y de los anticuerpos contra el VIH-1/O/2 en suero y plasma humanos utilizando los sistemas de inmunoensayo Access.



CE 0459



C70569ES-A - 2021/02

BIO-RAD

Access HIV combo V2


Dr. EDGARGDO V. GONZÁLEZ
APODERADO
BECKMAN COULTER ARG. S.A.

C70569ES-A


Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

4/30

1 Uso previsto

El ensayo Access HIV combo V2 es un inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) semicuantitativo de partículas paramagnéticas para la detección de los antígenos p24 del VIH-1 y p26 del VIH-2 y de los anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2 en suero o plasma humano utilizando los sistemas de inmunoensayo Access. Este ensayo está destinado para usarse como ayuda en el diagnóstico de la infección por VIH y como herramienta de detección de cribado en donantes de sangre y plasma.

2 Resumen y explicación de la prueba

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad infecciosa caracterizada por una fuerte depresión de la inmunidad inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En los linfocitos de los pacientes que sufren de SIDA o de su pródromo, se han aislado dos tipos de virus relacionados al grupo de lentivirus. El primero, llamado VIH-1, se aisló en Francia y posteriormente en Estados Unidos. El segundo, llamado VIH-2, se aisló en dos pacientes de origen africano y se descubrió que era el origen de un nuevo foco de SIDA en África Occidental. El VIH-2 se limita principalmente a África Occidental, aunque la introducción del virus se ha extendido a otras regiones de África, Europa, Asia y Estados Unidos.

Los conocimientos sobre la variabilidad genética de las cepas de los virus VIH se adquirieron mediante la secuenciación de los genes GAG, POL y ENV de las cepas representativas para cada uno de los subtipos. Un análisis filogenético permitió distinguir diferentes grupos de VIH-1: grupo M (Mayor), grupo N (no-M, no-O), grupo O (atípico) y grupo P. El grupo M del VIH-1 incluye 9 subtipos (A-D, F-H, J-K), formas recombinantes circulantes (FRC) y formas recombinantes únicas. En la actualidad está bien definida la distribución geográfica de los diferentes subtipos. Algunas variantes de VIH-1 sólo tienen un 70 % de homología para los genes GAG y POL con los principales marcadores y únicamente un 50 % para el gen ENV; estas diferencias pueden explicar los fracasos en el diagnóstico de la infección en algunos pacientes. El VIH-2 se clasifica en 9 subgrupos: A-I, de los cuales actualmente solo circulan los grupos A y B. Las distintas cepas del VIH-2 muestran antígenos comunes con el virus de la inmunodeficiencia simia VIS, sea cual sea la proteína viral que se considere (heterología de las proteínas de la envoltura y del núcleo: un 30 %). Presentan menos de un 40 % de homología con las proteínas de la envoltura del VIH-1. Sin embargo, el VIH-2 es menos patógeno que el VIH-1, muestra una progresión más lenta de la enfermedad, títulos virales más bajos y menores tasas de transmisión vertical y horizontal.

Los antígenos y anticuerpos del VIH aparecen y son detectables en diferentes etapas de la infección. Los anticuerpos pueden detectarse 3-4 semanas después de la infección. Al identificar los antígenos del VIH en las muestras de sangre de los pacientes infectados, la infección por VIH puede detectarse unos 5 o 6 días antes que con el ensayo tradicional de anticuerpos. Así, la detección de antígenos del VIH disminuye el margen de seroconversión y mejora la detección temprana de la infección por VIH. El ensayo Access HIV combo V2 permite la detección simultánea de los anticuerpos del VIH-1 y del VIH-2 y de los antígenos del VIH-1 p24 y del VIH-2 p26 antes de la seroconversión, disminuyendo así el período de seroconversión y mejorando la detección temprana de la infección por VIH.

3 Principios del procedimiento

El ensayo Access HIV combo V2 es un ensayo inmunoenzimático basado en el "principio de sándwich".

- Se combinan la muestra, las partículas paramagnéticas recubiertas y los anticuerpos monoclonales biotinilados frente a p24 y frente a p26.
- Tras la incubación en un recipiente de reacción, los materiales unidos a la fase sólida se mantienen en un campo magnético, mientras que los materiales no unidos son arrastrados por el lavado.
- Se añaden varios polipéptidos, la estreptavidina marcada con fosfatasa alcalina y también el aditivo conjugado. Tras la incubación, los reactivos no unidos se eliminan por separación en un campo magnético y por lavado. Se añade al recipiente un sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos 530 y la luz generada por la reacción se mide con un luminómetro. La producción de luz es consecuencia de la cantidad de conjugado enzimático presente al final de la reacción. La cantidad de luz medida para una muestra permite determinar la presencia de anticuerpos anti-VIH-1, o VIH-2 y/o antígenos p24 o p26, por comparación con un valor de corte definido durante la calibración del ensayo en el instrumento.

4 Reactivos

4.1 Descripción

Paquete de reactivos Access HIV combo V2 - C28430

Identificación en la etiqueta	Descripción	Presentación / preparación
R1a Paramagnetic particles	Partículas paramagnéticas: 2,90 ml recubiertas con proteína recombinante del VIH-1, polipéptidos del VIH-1/O y del VIH-2 y anticuerpos monoclonales contra los antígenos del VIH-1 p24 y del VIH-2 p26, suspendidas en solución salina tamponada TRIS. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %)	2 x 100 pruebas Listo para su uso
R1b Conjugate additive	Aditivo de conjugado: 12,50 ml solución salina tamponada TRIS. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %)	
R1c Conjugates	Conjugados: 3,55 ml solución salina tamponada TRIS con polipéptidos VIH-1, VIH-1/O, VIH-2 y estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %)	
R1d Conjugates	Conjugados: 2,80 ml solución salina tamponada con TRIS con péptidos específicos del VIH-1/O/HIV-2 biotinilados y con anticuerpos monoclonales biotinilados del VIH-1 p24 y del VIH-2 p26. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %)	

4.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación

- Conservar en posición vertical a una temperatura de +2 °C y +10 °C.
- En estas condiciones (+2 °C y +10 °C), el paquete de reactivo sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad establecida en la etiqueta.
- Mantener refrigerado a una temperatura de +2 °C y +10 °C durante un mínimo de dos horas antes de utilizar en el instrumento.
- Tras utilizarlo por primera vez, el producto es estable durante 112 días si se mantiene cargado y a una temperatura de +2 °C y +10 °C.
- No gire paquetes que ya hayan sido perforados.

5 Advertencias y precauciones

Para el uso de diagnóstico *in vitro*. Dispositivo para uso exclusivo por profesionales en entorno de laboratorio.

Advertencia:



H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273: Evitar su liberación al medio ambiente.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara.

P302+P352(b): En caso de contacto con la piel: lavar con agua y jabón abundantes.

P333+P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.

P501(a): Eliminar el contenido o el recipiente conforme a la reglamentación local/regional/nacional/internacional.

5.1 Precauciones de higiene y seguridad

- Este kit de ensayo debe ser manipulado únicamente por personal cualificado que haya recibido formación en procedimientos de laboratorio y conozca sus posibles peligros asociados. Lleve prendas de protección adecuadas, guantes y protección ocular/ facial, y manipule el kit conforme a las buenas prácticas de laboratorio.
- Derrames biológicos: los derrames de materiales de origen humano deben tratarse como potencialmente infecciosos. Las salpicaduras que no contengan ácido deben descontaminarse inmediatamente, incluyendo el área de salpicadura, los materiales y cualquier otra superficie o equipo contaminados, usando para ello un producto químico desinfectante adecuado y efectivo para los potenciales peligros biológicos (por norma general, una dilución de 1:10 de lejía de uso doméstico, etanol o isopropanol al 70-80 %, un yodóforo como 0,5 % Wescodyne Plus, etc.), tras lo cual deberán secarse con un paño.
- Las salpicaduras que contengan ácidos deben ser adecuadamente absorbidas (limpiadas) o neutralizadas; el área en cuestión deberá enjuagarse con agua y secarse. Puede ser necesario desechar los materiales utilizados para absorber el derrame como residuos peligrosos. Seguidamente, deberá descontaminarse el área con un desinfectante químico.

NOTA: No coloque soluciones que contengan lejía en el autoclave.

- Deseche todas las muestras y materiales utilizados para realizar la prueba como si contuvieran un agente infeccioso. Los residuos del laboratorio, sustancias químicas o residuos biológicos potencialmente peligrosos deben manipularse y desecharse conforme a la reglamentación local, regional y nacional.
- Consulte los códigos H y P de las etiquetas y la información incluida en el apartado 5 para conocer las indicaciones de peligro y precaución de este kit de ensayo. La Hoja de datos de seguridad de materiales está disponible en www.bio-rad.com.

5.2 Precauciones relativas al procedimiento

5.2.1. Preparación

- No utilizar si el paquete de reactivos está dañado.
- Una rotura en la capa elastomérica del envase o la presencia de valores de control de calidad fuera de la escala son signos de un posible deterioro. Nota: pueden producirse cambios de coloración en los pocillos. Sin embargo, esto no constituye un signo de deterioro del kit y no afecta a su eficacia.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

5.2.2 Procesamiento

- El cumplimiento de las instrucciones de uso es imprescindible para garantizar el correcto funcionamiento de este producto.
- No gire paquetes que ya hayan sido perforados.
- Tras utilizarlo por primera vez, el producto es estable durante 112 días si se mantiene cargado y a una temperatura de +2 °C y +10 °C.
- Tras el uso inicial, las paredes exteriores del envase pueden estar húmedas, sin que ello afecte en modo alguno a la calidad del producto.

6 Muestras

1. Las muestras recomendadas son el suero (incluidos los tubos separadores de suero) y plasma (heparina Li incluidos los tubos separadores de plasma, heparina sódica, K2-EDTA, K3-EDTA, citrato de sodio, ACD, CPD y CPDA).
 - Cada laboratorio debe establecer las directrices de aceptabilidad de sus propios tubos para muestras de sangre y productos para la separación de suero. Pueden existir variaciones en estos productos entre diferentes fabricantes y, en ocasiones, entre un lote y otro.
2. Las muestras que contienen hasta 150 g/L de albúmina, 400 mg/L de bilirrubina (conjugada y no conjugada), 3.600 ng/mL de biotina, las muestras hiperglobulinémicas que contienen hasta 60 g/L de gammaglobulinas, los muestras lipémicas que contienen hasta el equivalente de 15 g/L de triglicéridos y las muestras hemolizadas que contienen hasta 10 g/L de hemoglobina no afectan a los resultados. Sin embargo, no se recomienda utilizar sueros o muestras de plasma hiperlipémicos o hiperhemolizados.
3. No calentar las muestras, debido al riesgo de degradación de los antígenos del VIH.

4. No utilizar muestras turbias o con contaminación aparente (burbujas, fibrina y otras partículas).
5. Observe las siguientes instrucciones para la extracción, el tratamiento y la conservación de las muestras de sangre:
 - Extraer una muestra de sangre siguiendo las prácticas en uso para la venopunción.
 - Deje que las muestras de suero coagulen completamente antes de la centrifugación.
 - Asegurarse de que todas las partículas de fibrina residuales y material celular se hayan eliminado antes de realizar el análisis.
 - Siga las indicaciones para la centrifugación del fabricante del tubo para muestras de sangre.
 - Conservar los tubos herméticamente cerrados en todo momento antes de utilizarlos en el instrumento.
6. Almacenamiento de las muestras:
 - Almacene las muestras a temperatura ambiente (de 18 a 30 °C) hasta una máximo de veinticuatro horas.
 - Si el ensayo no se completa en veinticuatro horas, refrigerar las muestras entre 2 y 8 °C.
 - Si el ensayo no se completa en 7 días a una temperatura de 2 a 8 °C, o para el envío de muestras, congele a -20 °C
 - No descongele las muestras más de 5 veces. No se observaron cambios de dosis clínicamente significativos tras cinco ciclos de congelación y descongelación.
 - Tras la descongelación, centrifugue la muestra durante 10 minutos a 3.000 g y transfírela a una cubeta de análisis para eliminar los agregados o las partículas de fibrina en suspensión que pudieran provocar resultados positivos falsos.

7 Procedimiento

7.1 Materiales necesarios

7.1.1. Materiales suministrados

Paquetes de reactivos R1 Access HIV combo V2

7.1.2 Materiales necesarios, pero no suministrados

1. Access HIV combo V2 Calibrators
Suministrado como un calibrador negativo y un calibrador positivo
Ref. N° C28431
2. Materiales para el control de calidad:
 - Access HIV combo V2 QC, suministrado como un control negativo de anticuerpos anti-VIH, un control positivo del VIH-1 y un control positivo del antígeno del VIH-1.
Ref. N° C28432
 - Access HIV combo V2 QC plus, suministrado como un control positivo de anticuerpos anti-VIH-2, un control positivo de anticuerpos anti-VIH-1-O y un control positivo de antígeno del VIH-2.
Ref. N° C43576 – Opcional
 - Otro suero de control comercial
3. Access Substrate
Ref. N° 81906
4. Access Wash Buffer II:
Access 2: Ref. N° A16792
UniCel Dxl: Ref. N° 16793
5. Sistemas:
Access 2, UniCel Dxl (UniCel Dxl 600, UniCel Dxl 800, UniCel DxC 880i, UniCel DxC 860i, UniCel DxC 680i, UniCel DxC 660i).

7.2 Procedimiento del ensayo

1. Consulte los manuales del sistema correspondiente y/o la Ayuda del sistema para una descripción detallada de la instalación, la puesta en marcha, los principios de funcionamiento, las características de rendimiento del sistema, las instrucciones de funcionamiento, los procedimientos de calibración, las limitaciones y precauciones de funcionamiento, los peligros, el mantenimiento y la resolución de problemas.
2. Cargue el paquete en el instrumento.
3. Se utilizan 100 µL de muestra para cada determinación (además del volumen muerto).
4. El tiempo necesario para el primer resultado es inferior a 30 minutos.
5. La unidad de medición por defecto del sistema para los resultados de la muestra es la señal/valor de corte.

7.3 Calibración

Se requiere un punto de calibración activo para todas las pruebas. En consecuencia, para el ensayo Access HIV combo V2, se requiere una calibración cada 56 días utilizando C0 y C1 del kit Access HIV combo V2 Calibrators.

Consulte los manuales del sistema correspondientes o la Ayuda del sistema para obtener información sobre la teoría de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba de calibración y la revisión de los datos de calibración.

7.4 Control de calidad

La utilización de materiales de control de calidad está indicada para simular las características de las muestras del paciente y son esenciales para supervisar el rendimiento del sistema de los ensayos inmunoquímicos. Se recomienda realizar controles de calidad al menos cada 24 horas y al poner en marcha el sistema antes del procesamiento de una muestra del paciente. Para los sistemas de inmunoensayo Access se proponen los kits Access HIV combo V2 QC y Access HIV combo V2 QC plus. La utilización de estos controles con mayor frecuencia o la utilización de controles adicionales queda a elección del laboratorio conforme a sus buenas prácticas, a las exigencias de la acreditación del laboratorio y las leyes aplicables. Siga las instrucciones del fabricante para la reconstitución y el almacenamiento. Cada laboratorio debe establecer un valor medio y las escalas aceptables para garantizar el rendimiento adecuado. Los resultados de control de calidad que no queden dentro de las escalas aceptables pueden indicar resultados inválidos del ensayo. Examine para este analito todos los resultados de la prueba generados desde el último punto de comprobación del control de calidad que resultó aceptable.

El ensayo Access HIV combo V2 ha sido evaluado a una temperatura ambiente de 18 a 30 °C. Para obtener los mejores resultados, la calibración del ensayo y el análisis de la muestra del paciente deberían realizarse en condiciones de temperatura parecidas. Si la temperatura ambiente del laboratorio varía en más de ± 5 °C respecto a la temperatura de calibración, revise los resultados del control de calidad y vuelva a calibrar según proceda. Consulte los manuales del sistema correspondiente y/o la Ayuda del sistema para obtener información completa sobre la revisión de los resultados del control de calidad.

Todos los reactivos fabricados y comercializados se someten a un exhaustivo sistema de calidad que se inicia al recibir las materias primas y se extiende hasta la comercialización final del producto.

Cada lote se somete a un control de calidad y únicamente se aprueba su introducción en el mercado cuando cumple los criterios de aceptación.

7.5 Cálculo/interpretación de los resultados

Los resultados de la prueba del paciente se calculan automáticamente por el software del sistema utilizando el valor de corte determinado por la calibración activa. Los resultados (relación señal/corte = S/CO) se consideran "reactivos" o "no reactivos" en función de su relación con el "valor de corte" (como se describe en la Tabla I). Sin embargo, los resultados un 10 % más bajos que el "valor de corte" deben interpretarse con precaución y repetirse por duplicado. Esta zona gris recomendada (de 0,90 a menos de 1,00) debe ser almacenada por el usuario en el software del sistema (consulte los manuales del sistema en cuestión y/o la Ayuda del sistema para obtener instrucciones completas sobre la zona gris para un ensayo cualitativo). De este modo, se añadirá automáticamente una marca distintiva que permitirá la rápida identificación de dicho resultado. Los resultados de las pruebas de los pacientes pueden revisarse utilizando la pantalla Sample Results. Consulte en los manuales del sistema correspondiente y/o la Ayuda del sistema las instrucciones completas para la revisión de los resultados.

Tabla I: Interpretación del resultado de Access HIV combo V2

INTERPRETACIÓN INICIAL

Interpretación del equipo S/CO		Interpretación	Repetición de la prueba
$S/CO < 0,90$	No reactiva	No reactiva	NA
$S/CO \geq 1,00$	Reactiva	Inicialmente reactiva	Volver a analizar por duplicado
$0,90 \leq S/CO < 1,00$	No reactiva	Zona gris	Volver a analizar por duplicado

Se requiere una nueva centrifugación antes de volver a realizar la prueba por duplicado.

INTERPRETACIÓN FINAL

Interpretación inicial	Resultado final <i>1^{er} ensayo y repetición de la prueba</i>	Interpretación final	Ensayos suplementarios
No reactiva	1 ^{er} resultado < 0,90 Sin repetición de la prueba	No reactiva. VIH-1 p24 y/o VIH-2 p26 y/o anticuerpos anti-VIH-1/HIV-1-O/HIV-2 no detectados	NA
Reactiva o bien Zona gris	Si 2 de 3 resultados son < 1,00	No reactiva. VIH-1 p24 y/o VIH-2 p26 y/o anticuerpos anti-VIH-1/HIV-1-O/HIV-2 no detectados	NA
	Si 2 de 3 resultados son ≥ 1,00	Repetidamente reactiva. VIH-1 p24 y/o VIH-2 p26 y/o anticuerpos anti-VIH-1/HIV-1-O/HIV-2 detectados	Se requiere ensayo suplementario

Las muestras que se han vuelto a analizar dos veces y han resultado negativas con Access HIV combo V2 y con un valor cercano al punto de corte deben contemplarse con precaución.

Se recomienda en este caso volver a examinar al paciente mediante la utilización de otro método u otra muestra. De conformidad con la normativa local, es necesario analizar cualquier muestra "reactiva" con pruebas complementarias, incluyendo al menos un método de confirmación para establecer claramente el resultado positivo.

8 Limitaciones de la prueba

1. El ensayo Access HIV combo V2 se limita estrictamente a la detección de antígenos del VIH-1/VIH-2 y de anticuerpos del VIH-1/VIH-1/O/VIH-2 en suero o plasma humano.
2. No se ha determinado el desempeño para:
 - Muestras cadavéricas o fluidos corporales que no sean suero y plasma humanos.
 - Muestras agrupadas
3. Para los ensayos en los que se emplean anticuerpos, existe la posibilidad de que se produzcan interferencias por anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Los pacientes que han estado expuestos regularmente a animales o han recibido inmunoterapia o tratamientos de diagnóstico que utilizan inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulina pueden producir anticuerpos. Además, en las muestras de los pacientes pueden aparecer otros anticuerpos heterófilos, como los anticuerpos humanos anticaprinos. Estos anticuerpos interferentes pueden producir resultados erróneos. Evaluar cuidadosamente los resultados de los pacientes en los que se sospecha la presencia de estos anticuerpos.
4. Las muestras de pacientes trasplantados deben ser analizadas antes de su congelación.
5. El resultado del Access HIV combo V2 debe interpretarse teniendo en cuenta la presentación clínica total del paciente, incluyendo su historial clínico, datos de ensayos adicionales y otras informaciones pertinentes.
 - La magnitud de los resultados medidos, inferiores al valor de corte, no es indicativa sobre la cantidad total de anticuerpos o antígenos presentes.
 - Este ensayo no distingue entre la detección de los antígenos p24 y p26 del VIH y los anticuerpos contra el VIH-1 o el VIH-2
 - Un resultado no reactivo indica que la muestra analizada no contiene ningún antígeno ni anticuerpos detectables con este ensayo. Esto no excluye la posibilidad de infección por VIH-1 y/o VIH-2.
 - Para poder declarar una infección, debería confirmarse mediante un método apropiado un resultado reactivo obtenido con el ensayo.
 - Este ensayo es una herramienta de diagnóstico. No está concebido para el seguimiento de pacientes con tratamiento antirretroviral (ARV).
 - Los individuos inmunocomprometidos y las condiciones tales como infecciones graves y tratamientos farmacológicos inmunodepresores pueden dar como resultado la supresión de los niveles de anticuerpos hasta situarlos por debajo del umbral de detección del ensayo. Los resultados obtenidos con estas muestras deben interpretarse con prudencia.

9 Características del rendimiento

9.1 Características del resultado analítico

Todos los estudios analíticos se llevaron a cabo en el laboratorio de Bio-Rad (excepto 10 HTLV analizados en el centro hospitalario).

9.1.1 Medición de precisión

Se estudió la repetibilidad, la precisión intermedia y entre lotes para el ensayo Access HIV combo V2 en las plataformas de instrumentos Access 2 y UniCel Dxl 800.

Se probó un panel de 6 miembros (Tabla II) para la precisión intraserie en 30 réplicas durante la misma run, para la precisión intermedia por duplicado con 2 runs por día durante 20 días. Otro panel (Tabla III) utilizado para la reproducibilidad entre lotes por triplicado con 1 run por día durante 5 días y con 3 lotes.

El panel de precisión estaba compuesto por 1 espécimen negativo para VIH, 1 grupo M de anticuerpos anti-VIH-1 positivo bajo, 1 grupo O de anticuerpos anti-VIH-1 positivo bajo, 1 grupo O de anticuerpos anti-VIH-1 Ab positivo, 1 anticuerpos anti-VIH-2 positivo bajo, 1 anticuerpos anti-VIH-2 positivo, 1 muestra de antígeno p24 del VIH-1 p24 positiva baja y 1 muestra de antígeno p26 del VIH-2 p26 positiva baja.

Se calcularon la tasa media, las desviaciones estándar (DE) y los coeficientes de variación (CV).

Tabla II: Repetibilidad y precisión intermedia CV%

Plataforma UniCel Dxl 800 con paneles de suero N=80								
ID Panel	Miembro del panel	Promedio (S/CO)	Repetibilidad (intraserie)		Intraserie		Dentro del laboratorio (intraserie / día)	
			SD (S/CO)	CV (%)	SD (S/CO)	CV (%)	SD (S/CO)	CV (%)
1	VIH Neg	0,25	0,02	6,6 %	0,01	3,1 %	0,02	7,8 %
2	Anticuerpos anti-VIH-1-M pos. bajo	1,79	0,06	3,5 %	0,06	3,4 %	0,12	6,5 %
3	Anticuerpos anti-VIH-1-O pos. bajo	2,52	0,07	2,7 %	0,09	3,7 %	0,14	5,6 %
5	Anticuerpos anti-VIH-2 pos. bajo	2,91	0,14	3,7 %	0,10	3,4 %	0,17	5,7 %
7	Antígeno del VIH-1 pos. bajo	3,99	0,14	3,6 %	0,00	0,0 %	0,16	4,0 %
8	Antígeno del VIH-2 pos. bajo	2,96	0,10	3,3 %	0,11	3,5 %	0,30	10,2 %

Plataforma Access 2 con paneles de suero N=80								
ID Panel	Miembro del panel	Promedio (S/CO)	Repetibilidad (intraserie)		Intraserie		Dentro del laboratorio (intraserie / día)	
			SD (S/CO)	CV (%)	SD (S/CO)	CV (%)	SD (S/CO)	CV (%)
1	VIH Neg	0,12	0,01	8,5 %	0,01	4,1 %	0,01	9,5 %
2	Anticuerpos anti-VIH-1-M pos. bajo	1,79	0,05	3,0 %	0,09	5,2 %	0,11	6,2 %
3	Anticuerpos anti-VIH-1-O pos. bajo	2,87	0,05	1,7 %	0,12	4,1 %	0,14	4,9 %
5	Anticuerpos anti-VIH-2 pos. bajo	3,74	0,09	2,3 %	0,14	3,8 %	0,18	4,8 %
7	Antígeno del VIH-1 pos. bajo	3,22	0,11	3,6 %	0,12	3,8 %	0,17	5,2 %
8	Antígeno del VIH-2 pos. bajo	1,98	0,06	3,1 %	0,06	3,2 %	0,23	11,5 %

Notas: Entre runs basado en el componente de repetibilidad del estudio de precisión intermedia de 20 días

Tabla III: Precisión entre lotes CV%

Plataforma UniCel Dxl 800 con paneles de suero
N=45

ID Panel	Miembro del panel	Promedio (S/CO)	Precisión entre lotes	
			SD (S/CO)	CV (%)
1	VIH Neg	0,28	0,01	4,5 %
2	Anticuerpos anti-VIH-1-M pos. bajo	2,11	0,14	6,7 %
4	Anticuerpos anti-VIH-1-O pos.	9,80	0,21	2,2 %
6	Anticuerpos anti-HIV-2 pos.	24,00	3,34	13,9 %
7	Antígeno del VIH-1 pos. bajo	2,68	0,16	6,0 %
8	Antígeno del VIH-2 pos. bajo	2,70	0,10	3,8 %

Plataforma Access 2 con paneles de suero
N=45

ID Panel	Miembro del panel	Promedio (S/CO)	Precisión entre lotes	
			SD (S/CO)	CV (%)
1	VIH Neg	0,17	0,02	10,9 %
2	Anticuerpos anti-VIH-1-M pos. bajo	2,53	0,23	9,2 %
4	Anticuerpos anti-VIH-1-O pos.	12,74	1,39	10,9 %
6	Anticuerpos anti-HIV-2 pos.	31,66	5,86	18,5 %
7	Antígeno del VIH-1 pos. bajo	2,50	0,23	9,3 %
8	Antígeno del VIH-2 pos. bajo	2,19	0,23	10,6 %

9.1.2 Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica se estimó utilizando diluciones en serie del reactivo de primera referencia internacional para el antígeno p24 del VIH-1 (código: 90/636). En este estudio, la sensibilidad analítica se determinó por regresión lineal en 0,40 UI/mL con un intervalo de confianza del 95 % de [0,38-0,41 UI/mL].

La sensibilidad del antígeno p26 del ensayo Access HIV combo V2 se ha medido con el estándar p26 VIH-2 de la OMS (16/236) y se ha detectado hasta una dilución de 1/12 (expresado en dilución ya que el título es desconocido).

9.1.3 Especificidad analítica

Estudio de reactividad cruzada

199 muestras potencialmente interferentes que representaban 27 enfermedades/estados diferentes dieron positivo para los siguientes marcadores: Hepatitis B (antígeno HBs, anticuerpos HBs y anticuerpos HBc); Hepatitis C (VHC); Hepatitis A (VHA); HTLV; Citomegalovirus (CMV IgG e IgM); Epstein-Barr (VEB IgG e IgM); Herpes simple (HSV IgG & IgM); Paperas IgG & IgM; Sarampión IgG; Rubeola IgG; Toxoplasmosis IgG e IgM; Sífilis; Varicela-Zona (VZV); Autoinmunes como anticuerpos antinucleares (ANA); Anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA); Malaria; Hongos (*Candida albicans*); Vacuna contra la gripe; Parvovirus; Factor reumatoide; Mieloma (cadena ligera libre); Hemofilia; Hemodiálisis; Insuficiencia renal; Cirrosis alcohólica; Pacientes trasplantados; Mujeres multíparas, fueron analizados con el ensayo Access HIV combo V2.

Todas las muestras analizadas fueron negativas excepto una muestra clínica de HTLV (fuente hospitalaria francesa) sobre 21 analizados, que resultó reactivo repetible con el ensayo Access HIV combo V2 y los ensayos de 4ª generación HIV combo de referencia.

La especificidad analítica del ensayo Access HIV combo V2 es del 99,50 % (198/199) con un intervalo de confianza del 95 % de [97,2 - 99,9 %].

9.1.4 Efecto gancho

Se diluyeron seis muestras de antígeno del VIH de alto título positivo correspondientes al VIH-1 p24, al grupo O del VIH-1, al subtipo B del VIH-1M, al VIH-2 y al subtipo A del VIH-2, y 4 muestras de anticuerpos del VIH de alto título positivo correspondientes al grupo M del VIH-1, al grupo O del VIH-1, al subtipo D del VIH-1M y al VIH-2, en suero negativo para el VIH en diluciones seriadas, y se analizaron en estado puro y diluido con el ensayo Access HIV combo V2.

Se evidenció un efecto gancho sólo en los anticuerpos del grupo O del VIH-1 y del VIH-2 de alto título. Esto se debe al uso de péptidos biotinilados. Sin embargo, esto nunca conducirá a falsos negativos gracias a un formato de detección dual para esos anticuerpos.

9.2 Características del resultado clínico

El rendimiento clínico del ensayo Access HIV combo V2 se evaluó en 4 centros con muestras obtenidas de una población de donantes de sangre aleatorios, de pacientes infectados por VIH, de pacientes no infectados, de mujeres embarazadas y de muestras compradas a proveedores, durante estudios prospectivos y retrospectivos.

- Los estudios de especificidad con muestras de bancos de sangre se realizaron en dos bancos de sangre franceses.
- Los estudios de especificidad con muestras de pacientes y mujeres embarazadas se realizaron en un hospital francés.
- Los estudios de sensibilidad se realizaron en el laboratorio del hospital o en el de Bio-Rad con muestras de pacientes, paneles de seroconversión y muestras positivas de proveedores.

9.2.1 Especificidad diagnóstica

Especificidad en donantes de sangre no seleccionados

Se estudió un total de 5.057 muestras frescas de donantes de sangre. Todas estas muestras fueron examinadas con los ensayos de VIH con marcado CE utilizados habitualmente para el cribado de anticuerpos y ARN del VIH.

Tabla IV: Especificidad diagnóstica con donantes de sangre no seleccionados

Matriz de muestras	Número de muestras	Inicialmente reactiva	Repetidamente reactiva	Negativo	Especificidad (%) 95 % IC
Plasma EDTA K2	1250	0	0	(1250/1250)	100 % [99,71-100 %]
Plasma heparina de litio	1297	0	0	(1297/1297)	100,0 % [99,72-100 %]
Suero	2510	4*	0	(2510/2510)	100 % [99,85-100 %]
Total donantes de sangre	5057	4*	0	(5057/5057)	100 % [99,93-100 %]

Nota: *: 1 de las 4 muestras reactivas iniciales estaba en la zona gris

La especificidad global en la población del banco de sangre es del 100 % (5057/5057) con un intervalo de confianza del 95 % de [99,93-100 %].

Especificidad en pacientes hospitalizados y mujeres embarazadas

La especificidad con pacientes hospitalizados se evaluó durante un estudio prospectivo. Las 1.509 muestras de suero fueron analizadas con el ensayo Access HIV combo V2 y cribados con el ensayo de VIH con marcado CE utilizado de forma rutinaria para las pruebas de anticuerpos y antígenos del VIH. También se excluyeron del cálculo de la especificidad 27 muestras de pacientes infectados por el VIH-1.

A continuación, se evaluó la especificidad con mujeres embarazadas durante un estudio retrospectivo sobre 203 muestras de suero.

Tabla V: Especificidad diagnóstica con pacientes hospitalizados y mujeres embarazadas

Muestra	Número de muestras	Total de muestras	Inicialmente reactiva	Repetidamente reactiva	Negativo	Especificidad (%) 95 % IC
Pacientes hospitalizados	1509	1482	5*	1	(1481/1482)	99,93 % [99,62-100 %]
Mujeres embarazadas	203	203	0	0	(203/203)	100 % [98,2-100 %]

*Nota: *: 2 de los 5 muestras reactivas iniciales estaban en la zona gris*

La especificidad en pacientes hospitalizados es del 99,93 % (1481/1482) con un intervalo de confianza del 95 % de [99,62-100,0 %], y del 100 % con un intervalo de confianza del 95 % de [98,2-100 %] para la población de mujeres embarazadas.

9.2.2 Sensibilidad diagnóstica

Todos los estudios clínicos se llevaron a cabo en el centro hospitalario francés y en el laboratorio de Bio-Rad.

1) Sensibilidad en muestras positivas al VIH

Sensibilidad en muestras positivas al antígeno VIH-1 y VIH-2 de diferentes subtipos

Sobrenadantes de cultivos celulares (CCS) infectados por el VIH de 89 muestras de antígeno del VIH-1 (12 subtipos: A (8), B (17), C(11), D(7), F(5), G(6), H(2), CRF01/AE(14), CRF02/AG(8), CRF12/BF(4), CFR20/BG(1) y grupo O (6) y 2 muestras de antígeno del VIH-2 (2 subtipos: A y B) fueron analizados y resultaron positivos con el ensayo Access HIV combo V2.

La sensibilidad diagnóstica con muestras positivas al antígeno del VIH-1 y VIH-2 es del 100 % (91/91) con un IC del 95 % de [96,03-100 %].

Sensibilidad en muestras de seroconversión de título bajo

Se identificaron cincuenta y ocho muestras de seroconversión procedentes de una fuente comercial como muestras de seroconversión de bajo título (positivo para el antígeno p24 del VIH y negativo para los anticuerpos del VIH).

La tasa de positividad fue del 92 % (53/58) con el ensayo Access HIV combo V2 y del 85 % (49/58) con el ensayo de cribado de antígenos / anticuerpos anti-VIH de 4ª generación con marcado CE de referencia.

Sensibilidad en muestras de infección primaria por VIH-1

Se analizaron un total de 48 muestras de suero de pacientes en fase de infección primaria del VIH-1, 46 del estudio retrospectivo y 2 del estudio prospectivo. Se determinó el genotipo de 42 de ellas y correspondió al subtipo A del VIH-1 (1), al subtipo B (22), al subtipo C (2), al subtipo D (1), al subtipo F (1), al CRF02 (9), al CRF06 (4) y al CRF18 (2). Estas muestras de infección primaria correspondían a una pre-seroconversión para 9, encontrándose el resto en fase de pre-seroconversión.

Todas resultaron positivas, dando una sensibilidad diagnóstica del 100 % (48/48) con un IC del 95 % de [92,60 %-100 %].

Sensibilidad en muestras positivas a los anticuerpos del VIH-1 de diferentes subtipos

Se analizaron un total de 460 muestras positivas a los anticuerpos del VIH-1 en los dos sitios: 450 muestras de pacientes (403 muestras del estudio retrospectivo y 27 muestras del estudio prospectivo y 20 de plasma recién extraído <24H) en el centro hospitalario francés y 10 muestras del subtipo D de un proveedor en el laboratorio Bio-Rad. Entre ellos, 417 fueron subtipados tal y como se indica en la siguiente tabla:



Dr. EDGARGDO J. GONZALEZ C70569ES-A
APODERADO
BECKMAN COULTER ARG. S.A.



Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

Tabla VI: Sensibilidad diagnóstica a los anticuerpos del VIH-1 de los diferentes subtipos

Subtipos de anticuerpos del VIH-1	N	Subtipos de anticuerpos del VIH-1	N	Subtipos de anticuerpos del VIH-1	N
A	35	CRF06	15	CRF25	1
B	94	CRF08	1	CRF30	1
C	21	CRF09	7	CRF36	2
D	24	CRF10	1	CRF37	1
F	17	CRF11	8	CRF42	1
G	29	CRF13	6	CRF44	1
H	6	CRF14	6	CRF45	1
J	1	CRF15	2	CRF60	2
K	2	CRF18	3	Recién extraídos (<24H) N=25	20 (**)
Grupo O	3	CRF19	2		
CRF01	22	CRF20	1	Desconocido (prospectivo)	23 (*)
CRF02	99	CRF22	2		
TOTAL		N=460 positivos en VIH-1, incluidos 417 muestras genotipadas			

Notas:

(*) cuatro de los 27 casos prospectivos de VIH-1 pertenecían a los subtipos A, C o CRF02 y 5 eran muestras recién extraídas (<24H).

(**) el genotipo de las 20 muestras de plasma recién extraídas se desconoce o no se recoge en esta tabla.

Se detectaron las 460 muestras retrospectivas y prospectivas positivas a los anticuerpos del VIH-1, que representan 32 subtipos e incluyen 323 muestras del subtipo no B del VIH-1. La sensibilidad diagnóstica de las muestras positivas a los anticuerpos del VIH-1 es del 100 % (460/460) con un IC del 95 % de [99,2 %-100 %].

Sensibilidad en muestras positivas a los anticuerpos del VIH-2

Se analizó un total de 103 muestras positivas a los anticuerpos del VIH-2 en el centro hospitalario francés con el ensayo Access HIV combo V2. Todas las muestras resultaron positivas con el ensayo.

La sensibilidad diagnóstica con muestras positivas a los anticuerpos del VIH-2 es del 100 % (103/103) con un IC del 95 % de [96,48 %-100 %].

Muestras recién extraídas (≤24H):

Se analizaron 25 muestras de suero o plasma procedentes de pacientes confirmados como VIH-1 procedentes del centro hospitalario francés, menos de 24 horas después de la extracción de sangre. Cinco de las muestras pertenecían al grupo de 27 muestras positivas en VIH-1 del estudio prospectivo y las otras 20 se extrajeron de pacientes a los que se les midió regularmente la carga viral de su infección por VIH-1. Nueve de estas 20 eran de genotipo conocido (A, B, D, CFR01, CRF02, CRF45).

Las 25 muestras recientes resultaron positivas con el ensayo Access HIV combo V2.

La sensibilidad diagnóstica de las muestras frescas positivas en VIH analizadas menos de 24 horas después de la extracción de sangre fue del 100 % (25/25).

2) Sensibilidad en paneles de seroconversión del VIH

Se analizaron 42 paneles de seroconversión de VIH, que representaban un total de 424 muestras individuales de seroconversión, en paralelo con el ensayo Access HIV combo V2 y un ensayo de antígenos / anticuerpos anti-VIH de 4ª generación con marcado CE utilizado como ensayo de cribado de VIH de referencia. Entre las 424 muestras de seroconversión analizadas, 159 fueron identificadas como muestras de seroconversión de VIH precoz.

Tabla VII: Sensibilidad diagnóstica del panel de seroconversión de VIH

Access HIV combo V2 frente a	Referencia con marcado CE (paneles)	Referencia con marcado CE (promedio días / panel)
N de seroconversión	42	-
Detección más rápida que la referencia	7	4,4
Detección equivalente a la referencia	34	-
Detección más tardía que la referencia	1	4,0

El ensayo Access HIV combo V2 muestra una sensibilidad ligeramente mejor que el ensayo de cribado de antígenos / anticuerpos anti-VIH de referencia con marcado CE y se ajusta a los últimos avances en términos de sensibilidad como ensayo de cribado de antígenos / anticuerpos anti-VIH.

ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 Calibrators

REF C28431

Los calibradores Access HIV combo V2 están concebidos para calibrar el ensayo Access HIV combo V2 utilizando los sistemas de inmunoensayo Access.



CE 0459



C70569ES-A - 2021/02

BIO-RAD

1 Uso previsto

Los calibradores Access HIV combo V2 están destinados a calibrar el ensayo Access HIV combo V2 para la detección cualitativa de antígenos del VIH-1/VIH-2 y de anticuerpos del VIH-1/VIH-1/O/VIH-2 en suero y plasma humanos utilizando los sistemas de inmunoensayo Access.

2 Resumen y explicación de la prueba

Los Access HIV combo V2 Calibrators se utilizan para establecer la calibración (determinar el valor de corte) para el ensayo Access HIV combo V2. Comparando la intensidad luminosa generada por una muestra con el valor de corte, se determina la presencia o ausencia de antígenos del VIH-1/VIH-2 y/o de anticuerpos del VIH-1/VIH-1/O/VIH-2 en la muestra.

3 Información sobre el producto

3.1 Descripción

Access HIV combo V2 Calibrators – C28431

Identificación en la etiqueta	Descripción	Presentación / preparación
C0 Negative Calibrator	Calibrador negativo: Matriz sintética libre de VIH-1, antígenos del VIH-2 y anticuerpos del VIH-1/HIV-1/O/VIH-2 Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %).	1 x 1,7 ml Listo para su uso
C1 Positive Calibrator	Calibrador positivo: Suero humano positivo para anticuerpos anti-VIH-1 (inactivado por calor), negativo frente al antígeno HBs, antígeno VIH, anticuerpos anti-VIH-2 y anti-VHC en diluyente sintético. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %).	1 x 1,7 ml Listo para su uso
Tarjeta de calibración	1	

3.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación

- Conservar en posición vertical a una temperatura de 2 a 8 °C.
- En estas condiciones (2 y 8 °C), es estable hasta la fecha de caducidad establecida en la etiqueta.
- Tras utilizarlo por primera vez, el vial es estable durante 120 días a una temperatura de 2 a 8 °C.

4 Advertencias y precauciones

Para el uso de diagnóstico *in vitro*. Dispositivo para uso exclusivo por profesionales en entorno de laboratorio.

Advertencia:



- H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P273: Evitar su liberación al medio ambiente.
P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara.
P302+P352(b): En caso de contacto con la piel: lavar con agua / jabón abundantes.
P333+P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.
P501(a): Eliminar el contenido o el recipiente conforme a la reglamentación local/regional/nacional/internacional.

4.1 Precauciones de higiene y seguridad

- Este kit de ensayo debe ser manipulado únicamente por personal cualificado que haya recibido formación en procedimientos de laboratorio y conozca sus posibles peligros asociados. Lleve prendas de protección adecuadas, guantes y protección ocular/ facial, y manipule el kit conforme a las buenas prácticas de laboratorio.
- El kit de ensayo contiene componentes de sangre humana. No existe ningún método conocido que pueda ofrecer una garantía absoluta de ausencia de agentes infecciosos. Por lo tanto, todos los hemoderivados de sangre humana, reactivos y muestras humanas deben manipularse como potenciales transmisores de enfermedades infecciosas, siguiendo para ello las precauciones universales recomendadas sobre agentes patógenos por contacto sanguíneo que se definen en las normativas nacionales, regionales y locales.
- Derrames biológicos: los derrames de materiales de origen humano deben tratarse como potencialmente infecciosos. Las salpicaduras que no contengan ácido deben descontaminarse inmediatamente, incluyendo el área de salpicadura, los materiales y cualquier otra superficie o equipo contaminados, usando para ello un producto químico desinfectante adecuado y efectivo para los potenciales peligros biológicos (por norma general, una dilución de 1:10 de lejía de uso doméstico, etanol o isopropanol al 70-80 %, un yodóforo (como 0,5 % Wescodyne Plus, etc.), tras lo cual deberán secarse con un paño.
- Las salpicaduras que contengan ácidos deben ser adecuadamente absorbidas (limpiadas) o neutralizadas; el área en cuestión deberá enjuagarse con agua y secarse. Puede ser necesario desechar los materiales utilizados para absorber el derrame como residuos peligrosos. Seguidamente, deberá descontaminarse el área con un desinfectante químico.

NOTA: No coloque soluciones que contengan lejía en el autoclave.

- Deseche todas las muestras y materiales utilizados para realizar la prueba como si contuvieran un agente infeccioso. Los residuos del laboratorio, sustancias químicas o residuos biológicos potencialmente peligrosos deben manipularse y desecharse conforme a la reglamentación local, regional y nacional.
- Consulte los códigos H y P de las etiquetas y la información incluida en el apartado 4 de estas instrucciones de uso para conocer las indicaciones de peligro y precaución de este kit de ensayo. La Hoja de datos de seguridad de materiales está disponible en www.bio-rad.com.

4.2 Precauciones relativas al procedimiento

4.2.1. Preparación

- No utilizar si el vial está deteriorado.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

4.2.2 Procesamiento

- No modifique el procedimiento de calibración.
- Consulte los manuales del sistema correspondientes o la Ayuda del sistema para obtener información sobre la teoría de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba de calibración y la revisión de los datos de calibración.
- Por favor, compruebe el nombre del vial de calibrador antes de usarlo.
- Mezcle los contenidos invirtiéndolo suavemente antes del empleo. Evite la formación de espuma.
- La obtención de valores de control fuera de la escala es síntoma de un posible deterioro.

Calibración

Los Access HIV combo V2 Calibrators se suministran como negativo C0 y positivo C1. El ensayo Access HIV combo V2 requiere una curva de calibración (determinación de valor de corte) cada 56 días para tener una "calibración" activa para un solo lote de reactivos claramente identificados por su código de barras. Al pasar los 56 días o en caso de que se cargue otro reactivo en el sistema, la curva se invalida automáticamente.

Cada calibración requiere 200µL del calibrador C0, o 10 gotas (determinación por duplicado) y 300 µL del calibrador C1, o 15 gotas (determinación por triplicado) además de la cubeta de muestra y el volumen muerto del sistema.

Una gota corresponde aprox. a 20 µL.

5 Limitaciones de la prueba

Si existe evidencia de contaminación microbiana o una turbiedad excesiva en un reactivo, deseche el vial.

ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 QC

REF C28432

Para supervisar el rendimiento de sistema del ensayo Access HIV combo V2.



CE 0459



C70569ES-A - 2021/02

BIO-RAD

Evo

Dr. EDGARGDO J. GONZÁLEZ
APODERADO
BECKMAN COULTER ARG. S.A. C70569ES-A

Gabriela A. Cividino

Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

1 Uso previsto

El Access HIV combo V2 QC está diseñado para supervisar el rendimiento de sistema del ensayo Access HIV combo V2.

2 Resumen y explicación de la prueba

La utilización de materiales de control de calidad está indicada para simular las características de las muestras del paciente y son esenciales para supervisar el rendimiento del sistema del ensayo Access HIV combo V2. Además, son parte integrante de las buenas prácticas de laboratorio. Cuando realice ensayos utilizando reactivos Access para antígenos del VIH-1/VIH-2 y anticuerpos anti-VIH-1/VIH-1/O/VIH-2, incluya también materiales de control de la calidad para validar la integridad de los ensayos.

Los valores analizados deberían quedar dentro del rango aceptable si el sistema de prueba funciona correctamente.

3 Información sobre el producto

3.1 Descripción

Access HIV combo V2 QC – C28432

Identificación en la etiqueta	Descripción	Presentación / preparación
QC1 Negative QC	Control de calidad negativo: Diluyente sintético libre de antígenos del VIH-1, VIH-2 y anticuerpos anti-VIH-1/HIV-1/O/HIV-2 Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %).	2 x 4,4 ml Listo para su uso
QC2 Anti-HIV-1	Control de calidad positivo, anti-VIH-1: Suero humano positivo para anticuerpos anti-VIH-1 (inactivado por calor), negativo frente al antígeno HBs, antígeno VIH, anticuerpos anti-VIH-2 y anti-VHC en diluyente sintético. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %).	2 x 4,4 ml Listo para su uso
QC3 HIV-1 Ag	Control de calidad positivo, antígeno del VIH-1: Antígeno del VIH-1 purificado (inactivado químicamente) en diluyente sintético. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %).	2 x 4,4 ml Listo para su uso
Tarjeta QC	1	

3.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación

- Conservar en posición vertical a una temperatura de 2 a 8 °C.
- QC estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se conservan entre 2 y 8 °C.
- Tras utilizarlo por primera vez, el vial es estable durante 120 días a una temperatura de 2 a 8 °C.

4 Advertencias y precauciones

Para el uso de diagnóstico *in vitro*. Dispositivo para uso exclusivo por profesionales en entorno de laboratorio.

Advertencia:



H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273: Evitar su liberación al medio ambiente.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara.

P302+P352(b): En caso de contacto con la piel: lavar con agua / jabón abundantes.

P333+P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.

P501(a): Eliminar el contenido o el recipiente conforme a la reglamentación local/regional/nacional/internacional.

4.1 Precauciones de higiene y seguridad

- Este kit de ensayo debe ser manipulado únicamente por personal cualificado que haya recibido formación en procedimientos de laboratorio y conozca sus posibles peligros asociados. Lleve prendas de protección adecuadas, guantes y protección ocular/ facial, y manipule el kit conforme a las buenas prácticas de laboratorio.
- El kit de ensayo contiene componentes de sangre humana. No existe ningún método conocido que pueda ofrecer una garantía absoluta de ausencia de agentes infecciosos. Por lo tanto, todos los hemoderivados de sangre humana, reactivos y muestras humanas deben manipularse como potenciales transmisores de enfermedades infecciosas, siguiendo para ello las precauciones universales recomendadas sobre agentes patógenos por contacto sanguíneo que se definen en las normativas nacionales, regionales y locales.
- Derrames biológicos: los derrames de materiales de origen humano deben tratarse como potencialmente infecciosos. Las salpicaduras que no contengan ácido deben descontaminarse inmediatamente, incluyendo el área de salpicadura, los materiales y cualquier otra superficie o equipo contaminados, usando para ello un producto químico desinfectante adecuado y efectivo para los potenciales peligros biológicos (por norma general, una dilución de 1:10 de lejía de uso doméstico, etanol o isopropanol al 70-80 %, un yodóforo (como 0,5 % Wescodyne Plus, etc.), tras lo cual deberán secarse con un paño.
- Las salpicaduras que contengan ácidos deben ser adecuadamente absorbidas (limpiadas) o neutralizadas; el área en cuestión deberá enjuagarse con agua y secarse. Puede ser necesario desechar los materiales utilizados para absorber el derrame como residuos peligrosos. Seguidamente, deberá descontaminarse el área con un desinfectante químico.

NOTA: No coloque soluciones que contengan lejía en el autoclave.

- Deseche todas las muestras y materiales utilizados para realizar la prueba como si contuvieran un agente infeccioso. Los residuos del laboratorio, sustancias químicas o residuos biológicos potencialmente peligrosos deben manipularse y desecharse conforme a la reglamentación local, regional y nacional.
- Consulte los códigos H y P de las etiquetas y la información incluida en el apartado 4 de estas instrucciones de uso para conocer las indicaciones de peligro y precaución de este kit de ensayo. La Hoja de datos de seguridad de materiales está disponible en www.bio-rad.com.

4.2 Precauciones relativas al procedimiento

4.2.1. Preparación

- No utilizar si el vial está deteriorado
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

4.2.2 Procedimiento de la prueba

- No modifique el procedimiento de control de calidad.
- Consulte los manuales del sistema correspondientes o la Ayuda del sistema para obtener información sobre la teoría del control de calidad, la configuración de los controles, la introducción de solicitudes de la prueba de muestra de control de calidad y la revisión de los datos de control de calidad.
- Por favor, compruebe el nombre del vial de control de calidad antes de usarlo.
- Mezcle los contenidos invirtiéndolo suavemente antes del empleo. Evite la formación de espuma.
- La obtención de valores de control de calidad fuera de la escala son signos de un posible deterioro.
- Consulte la tarjeta de valores de control de calidad para obtener información sobre los valores medios y desviaciones estándar (DE).

El Access HIV combo V2 QC debe ser tratado del mismo modo que las muestras del paciente y de conformidad con las instrucciones que se adjuntan al instrumento y / o método aplicado.

Para procesar el Access HIV combo V2 QC, se requieren 100 µL o 5 gotas del QC para cada uno de los 3 niveles (QC1, QC2, QC3) además de la cubeta de muestra y el volumen muerto del sistema (determinación simple).

Una gota corresponde aprox. a 20 µL.

Puesto que las muestras pueden procesarse en cualquier momento en un formato de "acceso aleatorio" en lugar de un formato de "lote", los materiales de control de calidad deben incluirse en cada período de 24 horas. La utilización de estos controles con mayor frecuencia o la utilización de controles adicionales queda a elección del laboratorio conforme a sus buenas prácticas, a las exigencias de la acreditación del laboratorio y las leyes aplicables.

5 Limitaciones de la prueba

1. El uso del Access HIV combo V2 QC no ha sido establecido con ensayos diferentes al ensayo Access HIV combo V2.
2. Los resultados de control de calidad que no queden dentro de las escalas aceptables pueden indicar resultados inválidos del ensayo. Examine para este analito todos los resultados de la prueba generados desde el último punto de comprobación del control de calidad que resultó aceptable.
3. Si existe evidencia de contaminación microbiana o una turbiedad excesiva en un reactivo, deseche el vial.

6 Valores esperados

Las medias esperadas (\bar{x}) y las DE (σ) para el Access HIV combo V2 QC1, QC2 y QC3 se indican en la tarjeta de valores de control de calidad incluida en el kit. Cada laboratorio deberá establecer sus propios criterios de aceptabilidad seleccionando las normas de control de calidad que se aplicarán a los resultados del control. Los resultados individuales del control deben situarse dentro del rango aceptable inicial. Sin embargo, cada laboratorio deberá actualizar la media y la DE (desviación estándar) cuando hayan recopilado datos suficientes.

Nota: Los valores de Access HIV combo V2 QC pueden variar entre lotes. Mientras los valores permanezcan en el rango aceptable indicado en la tarjeta de valores de control de calidad, el resultado final no se verá afectado. Las desviaciones de los valores dentro del rango de aceptación inicial no son indicativas de errores del sistema y no requieren ninguna intervención especial en el mismo.

Dado que los niveles específicos de reactividad pueden variar de un fabricante de ensayos a otro, de un procedimiento a otro, de un número de lote a otro y de un laboratorio a otro, cada laboratorio debe determinar el nivel específico de reactividad y establecer su propio rango de valores aceptables. El rango aceptable podría incluir todos los valores dentro de ± 2 DE de la media de 20 puntos de datos sobre 20 determinaciones durante un período de 30 días.

ACCESS

Immunoassay System

HIV combo V2 QC plus

REF

C43576

Para supervisar el rendimiento de sistema del ensayo Access HIV combo V2.



CE 0459



C70569ES-A - 2021/02

BIO-RAD

Access HIV combo V2

Jr. EDGARGDO J. GONZÁLEZ
APODERADO
BECKMAN COULTER ARG. S.A.

C70569ES-A

Gabriela A. Cividino
Beckman Coulter Argentina S.A
FARMACÉUTICA
M.N. 15202/ M.P. 18093

24/30

1 Uso previsto

El Access HIV combo V2 QC plus está diseñado para supervisar el rendimiento de sistema del ensayo Access HIV combo V2.

2 Resumen y explicación de la prueba

La utilización de materiales de control de calidad está indicada para simular las características de las muestras del paciente y son esenciales para supervisar el rendimiento del sistema del Access HIV combo V2 ensayo. Además, son parte integrante de las buenas prácticas de laboratorio. Cuando realice ensayos utilizando reactivos Access para antígenos del VIH-1/VIH-2 y anticuerpos anti-VIH-1/VIH-1/O/VIH-2, incluya también materiales de control de la calidad para validar la integridad de los ensayos.

Los valores analizados deberían quedar dentro del rango aceptable si el sistema de prueba funciona correctamente.

Se recomienda utilizar el Access HIV combo QC plus. Pueden adoptarse controles alternativos de acuerdo con la normativa nacional o los requisitos de acreditación y las buenas prácticas de laboratorio.

3 Información sobre el producto

3.1 Descripción

Access HIV combo V2 QC plus – C43576

Identificación en la	Descripción	Presentación / preparación
QC4 Anti-HIV-2	Control de calidad positivo, anti-VIH-2,: Suero de conejo anti-VIH-2 en diluyente sintético. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %).	2 x 4,4 ml Listo para su uso
QC5 Anti-HIV-1-O	Control de calidad positivo, anti-VIH-1/O: Suero de conejo anti-VIH-1/O en diluyente sintético. Conservante: azida sódica (0,1 %) y ProClin 300 (0,25 %).	2 x 4,4 ml Listo para su uso
QC6 HIV-2 Ag	Control de calidad positivo, antígeno del VIH-2: Antígeno del VIH-2 purificado (inactivado químicamente) en diluyente sintético. Conservante: azida sódica (0,1%).	2 x 4,4 ml Listo para su uso
Tarjeta QC	1	

3.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación

- Conservar en posición vertical a una temperatura de 2 a 8 °C.
- QC estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se conservan entre 2 y 8°C.
- Tras utilizarlo por primera vez, el vial es estable durante 120 días a una temperatura de 2 a 8 °C.

4 Advertencias y precauciones

Para el uso de diagnóstico *in vitro*. Dispositivo para uso exclusivo por profesionales en entorno de laboratorio.

Advertencia:



H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273: Evitar su liberación al medio ambiente.

P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P302+P352(b): En caso de contacto con la piel: lavar con agua / jabón abundantes.

P333+P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.

P501(a): Eliminar el contenido del recipiente conforme a la reglamentación local/regional/nacional/internacional.

4.1 Precauciones de higiene y seguridad

- Este kit de ensayo debe ser manipulado únicamente por personal cualificado que haya recibido formación en procedimientos de laboratorio y conozca sus posibles peligros asociados. Lleve prendas de protección adecuadas, guantes que aislen del frío/gafas/máscara y manipule el kit conforme a las buenas prácticas de laboratorio exigidas.
- Derrames biológicos: los derrames de materiales de origen humano deben tratarse como potencialmente infecciosos. Las salpicaduras que no contengan ácido deben descontaminarse inmediatamente, incluyendo el área de salpicadura, los materiales y cualquier otra superficie o equipo contaminados, usando para ello un producto químico desinfectante adecuado y efectivo para los potenciales peligros biológicos (por norma general, una dilución de 1:10 de lejía de uso doméstico, etanol o isopropanol al 70-80 %, un yodóforo (como 0,5 % Wescodyne Plus, etc.), tras lo cual deberán secarse con un paño.
- Las salpicaduras que contengan ácidos deben ser adecuadamente absorbidas (limpiadas) o neutralizadas; el área en cuestión deberá enjuagarse con agua y secarse. Puede ser necesario desechar los materiales utilizados para absorber el derrame como residuos peligrosos. Seguidamente, deberá descontaminarse el área con un desinfectante químico.

NOTA: No coloque soluciones que contengan lejía en el autoclave.

- Deseche todas las muestras y materiales utilizados para realizar la prueba como si contuvieran un agente infeccioso. Los residuos del laboratorio, sustancias químicas o residuos biológicos potencialmente peligrosos deben manipularse y desecharse conforme a la reglamentación local, regional y nacional.
- Consulte los códigos H y P de las etiquetas y la información incluida en el apartado 4 de estas instrucciones de uso para conocer las indicaciones de peligro y precaución de este kit de ensayo. La Hoja de datos de seguridad de materiales está disponible en www.bio-rad.com.

4.2 Precauciones relativas al procedimiento

4.2.1. Preparación

- No utilizar si el vial está deteriorado.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

4.2.1 Procesamiento

- No modifique el procedimiento de control de calidad.
- Consulte los manuales del sistema correspondientes o la Ayuda del sistema para obtener información sobre la teoría del control de calidad, la configuración de los controles, la introducción de solicitudes de la prueba de muestra de control de calidad y la revisión de los datos de control de calidad.
- Por favor, compruebe el nombre del vial de control de calidad antes de usarlo. La cantidad puede adaptarse en función del QC utilizado.
- Mezcle los contenidos invirtiéndolo suavemente antes del empleo. Evite la formación de espuma.
- La obtención de valores de control de calidad fuera de la escala son signos de un posible deterioro.
- Consulte la tarjeta de valores de control de calidad para obtener información sobre los valores medios y desviaciones estándar (DE).

El Access HIV combo V2 QC plus debe ser tratado del mismo modo que las muestras del paciente y de conformidad con las instrucciones que se adjuntan al instrumento y / o método aplicado.

Para procesar Access HIV combo V2 QC plus, se requieren 100 µL para cada uno de los 3 niveles (o 5 gotas para el QC4, 5 gotas para el QC5 y 3 gotas para el QC6) además de la cubeta de muestra y el volumen muerto del sistema (determinación simple).

Para QC4 y QC5: Una gota corresponde aprox. a 20 µL

Para QC6: Una gota corresponde aprox. a 40 µL

Puesto que las muestras pueden procesarse en cualquier momento en un formato de "acceso aleatorio" en lugar de un formato de "lote", los materiales de control de calidad deben incluirse en cada período de 24 horas. La utilización de estos controles con mayor frecuencia o la utilización de controles adicionales queda a elección del laboratorio conforme a sus buenas prácticas, a las exigencias de la acreditación del laboratorio y las leyes aplicables.

5 Limitaciones de la prueba

- El uso del Access HIV combo V2 QC plus no ha sido establecido con ensayos diferentes al ensayo Access HIV combo V2.
- Los resultados de control de calidad que no queden dentro de las escalas aceptables pueden indicar resultados inválidos del ensayo. Examine para este analito todos los resultados de la prueba generados desde el último punto de comprobación del control de calidad que resultó aceptable.
- Si existe evidencia de contaminación microbiana o una turbiedad excesiva en un reactivo, deseche el vial.

6 Valores esperados

Las medias esperadas (\bar{x}) y las DE (σ) para el Access HIV combo V2 QC4, QC5 y QC6 se indican en la tarjeta de valores de control de calidad incluida en el kit. Cada laboratorio deberá establecer sus propios criterios de aceptabilidad seleccionando las normas de control de calidad que se aplicarán a los resultados del control. Los resultados individuales del control deben situarse dentro del rango aceptable inicial. Sin embargo, cada laboratorio deberá actualizar la media y la DE (desviación estándar) cuando hayan recopilado datos suficientes.

Dado que los niveles específicos de reactividad pueden variar de un fabricante de ensayos a otro, de un procedimiento a otro, de un número de lote a otro y de un laboratorio a otro, cada laboratorio ha de determinar el nivel específico de reactividad y establecer su propio rango de valores aceptables. El rango aceptable podría incluir todos los valores dentro de ± 2 DE de la media de 20 puntos de datos sobre 20 determinaciones durante un período de 30 días.

Nota: Los valores de Access HIV combo V2 QC plus pueden variar entre lotes. Mientras los valores permanezcan dentro del rango aceptable indicado en la tarjeta de valores de QC plus, el resultado final no se verá afectado. Las desviaciones de los valores dentro del rango aceptable inicial no son indicativas de errores del sistema y no requieren ninguna intervención especial en el mismo.

Referencias bibliográficas

- 1 Barre-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. et al.: - Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983, 200, 868-71
- 2 Popovic M., Sarngadhar M.G., Read E., Gallo R.C.: - Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS AND pre-AIDS. *Science*, 1984, 224, 497-500
- 3 Clavel F., Guetard D., Brun-Vézinet F. et al.: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, 1986, 233: 343-46
- 4 Sharp P.M., Hahn B.H.: Origins of HIV and the AIDS pandemics. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011; 1:a006841
- 5 Barin F., M'Boup S., Denis F. et al.: Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of West Africa. *Lancet*, 1985, 2: 1387-89.
- 6 Clavel F., Brun-Vézinet F., Guetard D. et al.: - LAV II a second rétrovirus associé au SIDA en Afrique de l'Ouest. *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1986, 13, 485-88
- 7 Clavel F.: HIV-2, the West African AIDS virus. *AIDS*, 1987, 1: 135-140.
- 8 Visseaux B., Damond F., Mahteron S. et al.: HIV-2 molecular epidemiology. *Genetics and Evolution*, 2016, 46, 233-240.
- 9 Clavel F., Guyader M., Guetard D. et al.: Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*, 1986, 324: 691-95.
- 10 Désiré N., Cerutti L., Le Hingrat Q., et al.: Characterization update of HIV-1 M subtypes diversity and proposal for subtypes A and D sub-subtypes reclassification. *Retrovirology*, 2018, 15:80.
- 11 Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A, et al.: HIV-1 nomenclature proposal: a reference guide to HIV-1 classification. In: Kuiken CL, Foley B, Hahn B, et al., editors. *Human Retroviruses and AIDS*. Los Alamos National Laboratory, 1999, 492-505. (Available on-line at <http://hiv-web.lanl.gov>).
- 12 Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D.: HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS*, 2019, 14:153-160.
- 13 Hemelaar J.: The origin and diversity of HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicin*, March 2012, Vol. 18, No.3.
- 14 Plantier J.C., Leoz M., Dickerson J.E. et al.: A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine*, 2009, 15: 871-872.
- 15 Janssens W., Buve A., Nkengason J.N: The puzzle of HIV-A subtypes in Africa. *AIDS*, 1997, 11: 705-712.
- 16 Apetrei C., Loussert-Ajaka I., Descamps D., et al.: Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non subtype B seroconversion. *AIDS*, 1996, 10: F57-F60.
- 17 Kanki P.J., Barin G., M'Boup S. et al.: New human T-Lymphotropic retrovirus related to Simian T-lymphotropic virus type III (STLV III Agm). *Science*, 1986 232: 238-43.
- 18 Gao F., Yue L. Robertson D.L. et al.: Genetic diversity of human immunodeficiency virus type 2: evidence for distinct sequence subtypes with differences in virus biology. *J. Virol.* 1994, 68: 7433- 7447.
- 19 Norrby E., Biberfeld G., Johnson P.R., et al.: The chemistry of Site-Directed Serology for HIV infections. *AIDS Res and Human Retroviruses*, 1989, 5(5): 487-493.
- 20 DeCock K.M., Adjorlolo G., Ekpin E., et al.: Epidemiology and transmission of HIV-2: why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA*, 1993, 270: 2083-2086.
- 21 Kanki P.J., Travers K.U., M'Boup S., et al.: Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet*, 1994, 343: 943-946.
- 22 Marlink R.G., Ricard D., M'Boup S., et al.: Clinical, hematologic, and immunologic cross-sectional evaluation of individuals exposed to human immunodeficiency virus type-2 (HIV-2). *AIDS, Res Hum Retroviruses* 1988, 4: 137-148

- 23 Simon F., Matheron S., Tamalet C., et al.: Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. *AIDS*, 1993, 7: 1411-1417;
- 24 Gürtler L.: Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *The Lancet*, 1996, 348 (9021): 176-179;
- 25 Petersen L.R., Satten G.A., Dodd R., et al.: Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. 1994, 34 (4): 283-289.
- 26 Constantine N.T.: Serologic tests for retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS*, 1993, 7: 1-13.
- 27 Zaaijer H.L., Exel-Oehlers P.V., Kraaijeveld T., et al.: Early detection of antibodies to HIV1 by third-generation assays. *The Lancet*, 1992, 340: 770-772.
- 28 Nair B.C., Ford G., Kalyanaraman V.S., et al.: Enzyme immunoassay using native envelope glycoprotein (gp 160) for detection of human immunodeficiency virus type 1 antibodies. *J. Clin. Microbio.*, 1994, 32: 1449-1456.
- 29 Courcoué A.M., Barin F., Boudelot J., Botté C et al. : - Réévaluation de la sensibilité de 19 trousse de dépistage des anticorps anti-VIH. *Revue Française des Laboratoires*, 1995, 279: 102-105.
- 30 Busch M.P., Satten G.A.: Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *American Journal of Medicine*, 1997, 102: 117-124.
- 31 Busch M.P., Lee L.L.L., Satten G.A., et al.: Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion*, 1995, 35 (2): 91-97.
- 32 Gürtler, L., Muhlbacher A., Michl U., et al.: Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *Journal Virological Methods*, 1998, 75: 27-38.
- 33 Stone M., Bainbridge J., Sanchez A.M., et al.: Comparison of detection limits of fourth- and fifth-generation combination HIV antigen-antibody, p24 antigen, and viral load assays on diverse HIV isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018, 56(8):e02045-17.
- 34 Couroucé, A.M. Et le groupe de travail Rétrovirus de la Société Française de Transfusion Sanguine : Tests de dépistage combiné des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24. *Spectra Biologie*, 1999, 18 : 38-44.
- 35 Ly T.D., Ebel A., Faucher V., et al.: Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? *Journal of Virological Methods*, 2007, 143: 86-94.
- 36 Approved Guideline – Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens, H18-A3. 2004. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- 37 Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC & QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
- 38 Kricka, L. Interferences in immunoassays – still a threat. *Clin Chem* 2000; 46: 1037-1038.
- 39 Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002; 48: 613–621.
- 40 Broome HE, Cembrowski GS, Kahn SN, Martin PL, Patrick CA. Implementation and use of a manual multi-rule quality control procedure. *Lab Med* 1985; 16: 533-537.
- 41 Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1981; 27: 493-501.
- 42 Koch DD, Oryall JJ, Quam EF, Feldbruegger DH, et al. Selection of medically useful QC procedures for individual tests done in a multitest analytical system. *Clin Chem* 1990; 36:230-233.
- 43 Mugan K, Carlson IH, Westgard JO. Planning QC procedures for immunoassays. *J Clin Immunoassay* 1994;17:216-222.
- 44 Approved Guideline – Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions, C24-A2. February 1999. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
- 45 Approved Guideline – Specifications for Immunological Testing for Infectious Disease, I/LA 18-A2, Vol. 21, No. 15. 2001. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- 46 Vetter BN, Orlowski V, Fransen K, Niederhauser C, Aubert V, et al. (2014) Generation of a Recombinant Gag Virus-Like-Particle Panel for the Evaluation of p24 Antigen Detection by Diagnostic HIV Tests. *PLoS ONE* 9(10): e111552. doi:10.1371/journal.pone.0111552

BIO-RAD GARANTIZA EL RENDIMIENTO DEL PRODUCTO TAL Y COMO SE DESCRIBE EN EL ETIQUETADO Y EN LA LITERATURA SUMINISTRADA. BIO-RAD RECHAZA CUALQUIER GARANTÍA IMPLÍCITA DE COMERCIALIZABILIDAD O IDONEIDAD PARA CUALQUIER OTRO FIN. BIO-RAD NO SERÁ RESPONSABLE EN NINGÚN CASO DE NINGÚN DAÑO CONSECUENTE DERIVADO DE LA MENCIONADA GARANTÍA EXPRESA.

El prospecto puede encontrarse en downloads.bio-rad.com y en www.beckmancoulter.com.

En caso de necesidad de asistencia al cliente, póngase en contacto con su representante local o consulte la información de contacto de las delegaciones de Beckman Coulter en todo el mundo en www.beckmancoulter.com.

BIO-RAD es una marca registrada de Bio-Rad Laboratories, Inc.
Access, UniCel y Dxl son marcas comerciales registradas de Beckman Coulter, Inc.
Todas las marcas comerciales aquí indicadas son propiedad de sus respectivos propietarios.



Bio-Rad

3, Boulevard Raymond Poincaré
92430 Marnes-la-Coquette, France
Tlfn.: +33 (0) 1 47 95 60 00
Fax: +33 (0) 1 47 41 91 33
www.bio-rad.com

CE 0459

2021/02
C70569ES
Versión A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS Y INSTRUCCIONES

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.29 13:56:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.29 13:56:06 -03:00