



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

DISPOSICIÓN N° 9273

BUENOS AIRES 7 AGO 2016

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-982/15-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOMÉRIEUX ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado VIDAS® HBe/ Anti-HBe (HBE/HBET)/ PRUEBA CUALITATIVA AUTOMATIZADA EN LOS INSTRUMENTOS DE LA FAMILIA VIDAS®, QUE PERMITE LA DETECCIÓN DEL ANTÍGENO e DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBeAg) O DE LOS ANTICUERPOS (anti-HBe) EN SUERO O PLASMA HUMANO (heparina de litio, citrato sódico o EDTA) POR EL MÉTODO ELFA.

Que a fs. 91 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 establecen la Ley 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición A N M A T N° 2674/99.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

*En*



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

DISPOSICIÓN N° 9 2 7 3

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 VIDAS® HBe/ Anti-HBe (HBE/HBET)/ PRUEBA CUALITATIVA AUTOMATIZADA EN LOS INSTRUMENTOS DE LA FAMILIA VIDAS®, QUE PERMITE LA DETECCIÓN DEL ANTÍGENO e DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBeAg) O DE LOS ANTICUERPOS (anti-HBe) EN SUERO O PLASMA HUMANO (heparina de litio, citrato sódico o EDTA) POR EL MÉTODO ELFA que será elaborado por BIOMÉRIEUX, S.A. Chemin de l'Orme, 69280 Marcy l'Etoile. (FRANCIA) e importado por BIOMÉRIEUX ARGENTINA S.A. a expenderse en ENVASES POR 30 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: CARTUCHOS HBE (30 unidades), CONOS HBE (30 unidades), CONTROL POSITIVO Ag HBe (1 vial x 1.5 ml), CONTROL NEGATIVO (1 vial x 1.9 ml), CONTROL POSITIVO Anti-HBe (1 vial x 1.5 ml), CALIBRADOR Ag HBe (4 viales x 1.0 ml), CALIBRADOR Anti-HBe (1 vial x 2.0 ml) y DILUYENTE DEL CALIBRADOR S1 (1 x 5 ml); cuya composición se detalla a fojas 35 con un período de vida útil de 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración , conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 43 a 61 , desglosándose las fojas 45 a 46 y 50 a 53 debiendo constar en los



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

DISPOSICIÓN N° 9 2 7 3

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.

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: 1-47-3110-982/15-3.

DISPOSICIÓN N°:

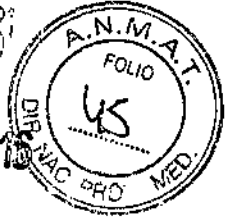
av.

9 2 7 3

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

9 2 7 3

17 AGO 2015



# PROYECTO DE ROTULADO

## ROTULO DE CAJA

LEFT SIDE OF THE BOX

### VIDAS® HBe/Anti-HBe



(01)03573021234567(17)141231(10)0123456SAP



Irritant - Reizend  
Irritante - Irritierend  
Lokalirritierend  
Drażniący  
R36 - S26 (\*DEA)

bioMérieux SA  
Chemin de l'Orme  
69280 Marcy l'Etoile - France

09138 J

**REF 30 305**

FRONT SIDE OF THE BOX

### VIDAS® HBe/Anti-HBe HBE/HBET **IVD**

**REF 30 305**

**LOT 7793696SAP**

Σ 30



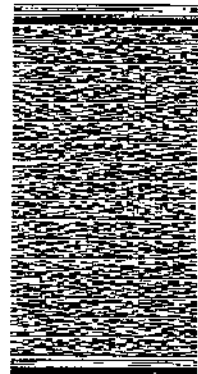
2015-12-31

**STR** 30 040815-0

**SPR** 1 x 30 123

- S1** 4 x 1 mL (→1 mL R1) 0123456789
- S2** 1 x 2 mL 0123456789
- C1** 1 x 1.5 mL 0123456789
- C2** 1 x 1.9 mL 0123456789
- G3** 1 x 1.5 mL 0123456789
- R1** 1 x 5 mL 0123456789

MLE



HBE/HBET D6 VB1 030305-0 VV1

**CE 0459**



09078J  
[www.biomerieux.com/techlib](http://www.biomerieux.com/techlib)

Lote:

Vencimiento:

Establecimiento Importador:

bioMérieux Argentina S.A. Arias 3751 (1430) -  
Cap. Federal

Directora Técnica: Rosana Labat - MN 8311

Autorizado por MSN- Certificado:

Eduardo Peluffo  
bioMérieux Argentina SA  
APODERADO  
DN: 28.167.014

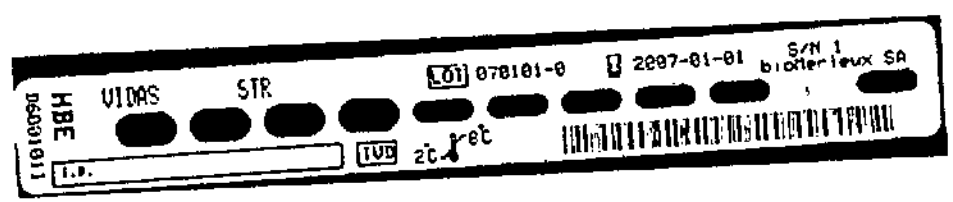
Dra. Rosana Labat  
Directora Técnica  
bioMérieux Argentina S.A.

9 2 7 3

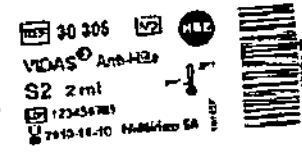
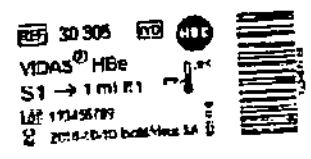
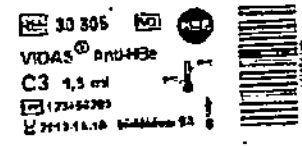
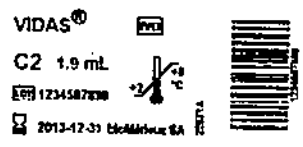
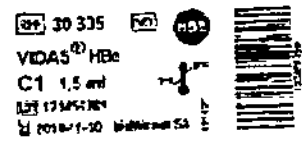
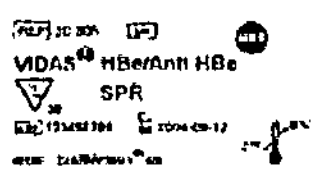
# PROYECTO DE ROTULADO



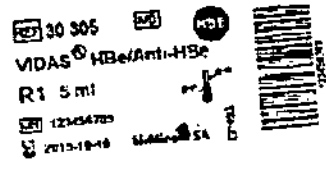
## ROTULOS INTERIORES



### HBe SPR



*E*



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
**Eduardo Peluffo**  
Dic. Mérieux Argentina SA  
APODERADO  
DNI. 28.167.514

*[Handwritten signature]*  
**Dra. Rosana Labat**  
Directora Técnica  
bioMérieux Argentina S.A.

## VIDAS<sup>®</sup> HBe/Anti-HBe (HBE/HBET)

VIDAS<sup>®</sup> HBe/Anti-HBe es una prueba cualitativa automatizada en los instrumentos de la familia VIDAS<sup>®</sup>, que permite la detección del antígeno e del virus de la hepatitis B (Ag HBe) o los anticuerpos (anti-HBe) en suero o plasma humano (heparina de litio, citrato sódico o EDTA) mediante una técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

### INTRODUCCIÓN Y OBJETO DE LA PRUEBA

Alrededor del 5% de la población mundial está infectada por el virus de la hepatitis B (VHB), responsable de patologías necroinflamatorias del hígado, de duración y severidad variables. Los pacientes portadores de una hepatitis crónica activa presentan un riesgo importante de desarrollar una cirrosis o una carcinoma hepatocelular. La respuesta inmunitaria dirigida contra los antígenos de VHB es responsable tanto de la eliminación del virus, como de lesiones hepáticas durante la infección. La transmisión puede ser sexual, parenteral o perinatal.

La transmisión perinatal puede alcanzar al 90% de las mujeres portadoras crónicas del VHB, en zonas altamente endémicas o en regiones donde las mujeres embarazadas no sean controladas de forma sistemática. El niño se convierte en portador crónico del antígeno HBs en un 90% de los casos (1).

El gen C del genoma viral de VHB puede expresar dos proteínas diferentes: 1) Una proteína particulada (Ag HBe) que forma la nucleocapside. 2) una proteína e (Ag HBe) soluble detectada en suero de pacientes infectados por un virus salvaje de la hepatitis B, durante una replicación viral activa (2). La función de este antígeno en el ciclo de replicación viral no está definida claramente. No resulta indispensable al virus, no obstante este antígeno es el mayor objetivo inmunológico en la eliminación del virus.

Por lo general, se detecta el antígeno HBe de manera precoz durante la hepatitis B aguda. Coincide con la aparición del antígeno HBs o le sigue. En los casos agudos que evolucionan hacia la recuperación, el antígeno HBe desaparece después de unas semanas seguido normalmente de una seroconversión para el anti-HBe. En el caso de la hepatitis B crónica, el antígeno HBe puede persistir desde unos meses hasta varios años, indicando un estado de replicación activo de la infección crónica (2). Las personas con resultados Ag HBe positivos son consideradas como fuertemente infecciosas para la hepatitis B (3).

El antígeno HBe se utiliza para vigilar las hepatitis crónicas y los tratamientos anti-virales. El objetivo del tratamiento es de prevenir la progresión hacia la cirrosis del hígado. La seroconversión Ag HBe/anti-HBe se considera generalmente como el indicador hacia un estado de latencia viral acompañado de la normalización de los índices de transaminasas. La seroconversión se asocia a un menor riesgo para el desarrollo de una cirrosis o enfermedades descompensadas del hígado (4).

Un resultado positivo para anti-HBe en pacientes recuperándose de una hepatitis aguda indica una recuperación normal, particularmente si el antígeno HBs y el antígeno HBe no se detectan más. Para un portador de VHB, un resultado anti-HBe positivo indica habitualmente una inactividad del virus y un bajo nivel de infectividad (5). No obstante, un resultado anti-HBe positivo en presencia de un resultado positivo de ADN viral, puede indicar una replicación viral activa y una progresión de la enfermedad (5).

Es el caso especialmente de infecciones provocadas por los virus mutantes incapaces de sintetizar el antígeno HBe. Estos mutantes pueden prevalecer respecto a la cepa salvaje en pacientes con hepatitis B aguda, severa o crónica, y en portadores del antígeno HBs durante la seroconversión Ag HBe / anti-HBe (6).

La prueba VIDAS<sup>®</sup> HBe/anti-HBe permite detectar la presencia del antígeno HBe o el anticuerpo anti-HBe que son, a excepción de los casos de infecciones por virus HBe mutantes, los indicadores respectivamente de una fase de replicación viral o de una evolución hacia la recuperación.

### PRINCIPIO

#### Antígeno HBe

El principio del análisis HBe asocia al método inmunoenzimático una detección final por fluorescencia (ELFA).

El cono (SPR<sup>®</sup>) de uso único sirve a la vez de fase sólida y de sistema de pipeteo. Los otros reactivos de la reacción inmunológica están listos para su empleo y previamente repartidos en el cartucho, a excepción del calibrador y de los controles.

El instrumento realiza automáticamente todas las etapas de la prueba que consisten en una sucesión de ciclos de aspiración/expulsión del medio reactivo.

Después de la primera etapa de dilución realizada en el instrumento, la muestra es aspirada y luego expulsada varias veces del cono. Esta operación permite que el antígeno HBe, en el caso de estar presente en la muestra, se fije simultáneamente al anticuerpo monoclonal fijado en el cono y a otro anticuerpo monoclonal conjugado con biotina. Las etapas de lavado eliminan los componentes no fijados. La presencia de biotina se detecta por su incubación con estreptavidina marcada con fosfatasa alcalina. Una nueva etapa de lavado elimina los componentes no fijados.

Durante la etapa final de revelado, el sustrato (4-Metil-umbeliferil-fosfato) es aspirado y luego expulsado del cono; la fosfatasa alcalina cataliza la reacción de hidrólisis de este sustrato en un producto (4-Metil-umbeliferona) cuya fluorescencia se mide a 450 nm. El valor de la señal fluorescente es directamente proporcional a la concentración de antígeno presente en la muestra.

Al final de la prueba, el instrumento calcula los resultados automáticamente y después se imprimen.

#### Anticuerpos anti-HBe

La prueba anti-HBe utiliza el mismo protocolo descrito anteriormente con la diferencia de que la muestra es pre-incubada en primer lugar con el antígeno HBe recombinante. Durante dicha incubación, el antígeno HBe recombinante resulta neutralizado por los anticuerpos anti-HBe de la muestra, en el caso de estar presentes.

Con el fin de detectar la presencia del antígeno HBe residual, entonces se realiza la prueba de detección del antígeno HBe. Si la muestra no contuviera anticuerpos anti-HBe, el antígeno HBe recombinante añadido sería detectado totalmente. Por el contrario, la presencia de anticuerpos en la muestra disminuirá la señal. El instrumento calcula el resultado de anti-HBe automáticamente, y después se imprime.

**COMPOSICIÓN Y RECONSTITUCIÓN DE LOS REACTIVOS DEL EQUIPO (30 PRUEBAS) :**

30 cartuchos HBE	STR	Listos para su empleo.
30 conos HBE 1 x 30	SPR®	Listos para su empleo. Conos sensibilizados con anticuerpo monoclonal anti-Hbe (ratón).
Control positivo Ag HBe 1 x 1,5 ml (líquido)	C1	Listo para su empleo. Base proteica estable saturada con antígeno recombinante HBe + azida sódica 0,9 g/l. Índice : El intervalo de confianza está indicado en la tarjeta MLE con la indicación "Control C1 (+) Test Value Range".
Control negativo 1 x 1.9 ml (líquido)	C2	Listo para su empleo, control negativo tanto para las pruebas Ag HBe como anti-HBe. Tampón fosfato + proteína estabilizadora de origen animal + conservantes.
Control positivo Anti-HBe 1 x 1,5 ml (líquido)	C3	Listo para su empleo. Base proteica estable saturada con anticuerpo monoclonal anti-HBe (ratón) + azida sódica 0,9 g/l. Índice : El intervalo de confianza está indicado en la tarjeta MLE con la indicación "Control C3 (+) Test Value Range".
Calibrador Ag HBe 4 x 1 ml (lío-filizado)	S1	Base proteica estable, saturada con antígeno recombinante HBe + estabilizantes proteicos. Diluir el contenido del frasco con 1 ml de diluyente para reconstituir el calibrador. Después de la reconstitución, el calibrador puede conservarse a 2-8°C durante 6 meses.
Calibrador Anti-HBe 1 x 2 ml (líquido)	S2	Listo para su empleo. Suero humano* sin lípidos + azida sódica 0,9 g/l.
Diluyente del Calibrador S1 1 x 5 ml	R1	Listo para su empleo. Contiene 0,9 g/l de azida sódica
1 Tarjeta MLE (Master Lot Entry)		Especificaciones de los datos de fabricación necesarios para la calibración de la prueba: leer los datos MLE, consultar el Manual de Usuario.
1 ficha técnica proporcionada en el equipo o disponible para descargar en <a href="http://www.biomerieux.com/techlib">www.biomerieux.com/techlib</a>		

\* Se ha comprobado la ausencia de antígeno HBs, anticuerpos anti-VIH1, anticuerpos anti-VIH2 y anticuerpos anti-VHC. Sin embargo, dado que ninguna prueba puede aportar una garantía absoluta sobre su ausencia, este producto debe manipularse con las precauciones de uso relativas a los productos potencialmente infecciosos.

**El cono**

El cono es sensibilizado en el momento de su fabricación con un anticuerpo monoclonal anti-Hbe. Cada cono está identificado con el código HBE. Utilizar únicamente el número de conos necesarios, dejando al resto en su bolsa. **Cerrar cuidadosamente la bolsa tras su apertura.**

**El cartucho**

El cartucho se compone de 10 cubetas recubiertas con una hoja de aluminio sellada y etiquetada. Dicha etiqueta incluye un código de barras donde figura principalmente el código de la prueba, el número de lote y la fecha de caducidad del equipo. El primer pocillo lleva una parte precortada para facilitar la introducción de la muestra. El último pocillo es una cubeta que permite la lectura de la fluorescencia. Los diferentes reactivos necesarios para el análisis se encuentran en las cubetas intermedias.

**Descripción del cartucho HBe/Anti-HBe**

Cubetas	Reactivos
1	Cubeta de muestra
2	Conjugado : anticuerpo monoclonal anti-HBe biotinado (ratón)+ azida sódica 0,9 g/l (300 µl)
3 - 4 - 6 - 7 - 8 - 9	Solución de lavado : tampón pH = 7,8 (0,05 mol/l) + azida sódica 0,9 g/l (600 µl).
5	Trazador : Estreptavidina marcada fosfatasa alcalina + azida sódica 0,9 g/l (400 µl)
10	Cubeta de lectura con sustrato: 4-Metil-umbeliferil fosfato (0,6 mmol/l) + dietanolamina (DEA*) (0,62 mol/l o sea 6,6% pH 9,2) + azida sódica 1 g/l (300 µl).

**\* Reactivo IRRITANTE :**

- **R 36** : irrita los ojos.
  - **S 26** : en caso de contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua abundante y acudir a un médico.
- Para más información, consultar la ficha de datos de seguridad disponible bajo pedido.



## MATERIALES Y DESECHABLES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

- Pipeta con puntas desechables que permite la distribución de 100µl, 150µl, 1 ml.
- Guantes sin talco de uso único.
- Para otros materiales y desechables específicos, consultar el Manual de Utilización del instrumento.
- Instrumento de la familia VIDAS®

## PRECAUCIONES DE UTILIZACIÓN

- Únicamente para diagnóstico *in vitro*.
- Exclusivamente para uso profesional.
- Este equipo contiene productos de origen humano. Dado que ninguno de los métodos de análisis actualmente conocidos puede garantizar la ausencia de agentes patógenos transmisibles, se recomienda manipularlos con las precauciones de utilización relativas a los productos potencialmente infecciosos (consultar el Manual de bioseguridad en el laboratorio – OMS - Ginebra - última edición).
- Este equipo contiene productos de origen animal. Puesto que el control sobre la procedencia y/o el estado sanitario de los animales, no nos permite garantizar de forma absoluta que estos productos no contengan algún agente patógeno transmisible, por lo que se recomienda manipularlos mediante las precauciones de utilización relativas a los productos potencialmente infecciosos: (no ingerir, ni inhalar).
- No utilizar los conos cuya bolsa esté dañada.
- No utilizar los cartuchos visiblemente alterados (hoja de aluminio o plástico dañada).
- No emplear los reactivos pasada su fecha de caducidad indicada en la etiqueta del equipo.
- No mezclar reactivos (o consumibles) de lotes diferentes.
- No utilizar guantes con talco, ya que este producto puede falsear los resultados en ciertas pruebas inmunoenzimáticas.
- Los reactivos del equipo contienen un conservante (azida sódica), susceptible de reaccionar con las tuberías de plomo o de cobre, formando azidas metálicas explosivas. Se recomienda enjuagar con agua todos los vertidos para evitar su acumulación.
- El substrato (pocillo 10 del cartucho), contiene un agente irritante (dietanolamina 6,6%). Tome nota de las frases de riesgo "R" y de los consejos de prudencia "S" citados más arriba.
- Las salpicaduras deben limpiarse con un líquido detergente o con una solución de lejía, que contenga al menos un 0,5% de hipoclorito sódico. Consultar el Manual del Usuario para eliminar las salpicaduras sobre o en el interior del instrumento. No someter a autoclave productos con lejía.
- El instrumento se debe limpiar y descontaminar regularmente (Consultar el Manual del Usuario).

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- Conservar el equipo VIDAS® HBe/Anti-HBe a 2-8°C.
- **No congelar los reactivos.**
- **Mantener a 2-8°C los reactivos no utilizados y que contengan el calibrador S1 después de la reconstitución.**
- Al abrir el equipo, verificar su integridad y el buen cierre de la o las bolsas de conos, y en caso contrario, no utilizar los mismos.
- Después de cada utilización, cerrar bien la bolsa con su deshidratante, para conservar la estabilidad de los conos, y llevar de nuevo todo el equipo a 2-8°C.
- Todos los componentes son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del equipo cuando son conservados en las condiciones recomendadas.

## MUESTRAS

### Naturaleza y toma de muestras:

Suero o plasma con heparina de litio, citrato sódico o EDTA.

Se recomienda a cada laboratorio validar el tipo de tubo de toma de muestras utilizado.

El uso de sueros inactivados por calor no ha sido validado. No calentar las muestras.

Para este análisis no se ha observado ninguna influencia significativa:

- de hemólisis, (tras sobrecargar las muestras con hemoglobina hasta 5,6 mg/ml (monómero)),
- de la lipemia, (tras sobrecargar las muestras con lípidos hasta 10 mg/ml de un equivalente en triglicéridos),
- de la bilirrubinemia (tras sobrecargar las muestras con bilirrubina hasta 490 µmol/l).

Sin embargo se recomienda no utilizar muestras visiblemente hemolizadas, lipémicas y llevar a cabo, en el caso de ser posible, una nueva toma de la muestra.

### Estabilidad de las muestras

Las muestras pueden almacenarse durante 1 semana como máximo a 2-8°C en tubos con tapón; para periodos más largos, congelar los sueros o plasmas a -25 ± 6°C.

Evitar las congelaciones y descongelaciones sucesivas. Un estudio realizado con muestras congeladas durante dos meses no ha mostrado ninguna influencia sobre la calidad de los resultados.

## MODO OPERATIVO

Para instrucciones completas, consultar el Manual de Usuario.

### Introducción de datos MLE

A la apertura de un nuevo lote, las especificaciones (o datos de fabricación) deben introducirse en el instrumento con la ayuda de los datos MLE. Si esta operación no se realiza **antes de comenzar las pruebas**, el instrumento no podrá editar los resultados. Estas especificaciones se introducen una sola vez por lote.

Es posible introducir los datos MLE manualmente o de forma automática según el instrumento (consultar el Manual de Usuario).

El instrumento podrá verificar el valor de los controles, únicamente si el control positivo Ag HBe está identificado como C1, el control negativo Ag HBe/Anti-HBe como C2, el control positivo Anti-HBe como C3 y los calibradores como S1 (Ag HBe) y como S2 (Anti-HBe).



**Calibración**

La calibración, mediante los calibradores incluidos en el equipo, debe efectuarse a la apertura de cada nuevo lote después de introducir las especificaciones del mismo y de forma regular cada 14 días. Esta operación permite ajustar la calibración a cada aparato y a la eventual evolución del reactivo a lo largo del tiempo.

Los calibradores, identificados como S1 (Ag HBe) y S2 (Anti-HBe), serán analizados por duplicado (ver Manual del Usuario). El valor del calibrador debe estar comprendido entre los límites de RFV (Valor de Fluorescencia Relativa) fijados, y el coeficiente de variación en duplicado debe ser inferior al valor normal indicado en la tarjeta MLE. En caso contrario, volver a efectuar la calibración.

**Realización de la prueba HBe**

1. Sacar únicamente los reactivos que se vayan a usar, y dejarlos atemperar 30 minutos a temperatura ambiente antes de su empleo.
2. Utilizar un cartucho " HBE " y un cono " HBE " por cada muestra, control o calibrador a analizar. Verificar que la bolsa de conos se ha cerrado correctamente después de extraer los conos necesarios para cada uso.
3. La prueba se identifica con el código " HBE " en el sistema. El calibrador se identificará obligatoriamente como "S1", y debe analizarse por duplicado y colocarse imperativamente al comienzo de la serie. Si se analiza el control positivo, será identificado como "C1". Si se analiza el control negativo, será identificado como "C2".
4. Homogeneizar bien el calibrador, los controles y las muestras con la ayuda de un agitador tipo vórtex (para suero o plasma separado de pellet).
5. Para esta prueba, el volumen de muestra, control y calibrador es 150 µl.
6. Colocar en el instrumento los conos " HBE " y los cartuchos " HBE ". Verificar la correcta concordancia de los códigos (colores y letras) entre el cono y el cartucho.
7. Iniciar el análisis. (Consultar el Manual del Usuario). Todas las etapas son ahora gestionadas automáticamente por el aparato.
8. Volver a cerrar los viales y volverlos a poner a 2-8°C después de pipetear.
9. La duración de la prueba es de unos 90 minutos. Al final del análisis, retirar los conos y los cartuchos del instrumento.
10. Eliminar los conos y los cartuchos usados en un recipiente apropiado.

**RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA HBe**

Una vez finalizado el análisis, el sistema informático calcula automáticamente los resultados. El aparato realiza dos medidas de fluorescencia en el pocillo de lectura para cada análisis. La primera lectura tiene en cuenta el ruido de fondo en la cubeta de sustrato antes de que se ponga en contacto el sustrato con el cono. La segunda lectura se efectúa después de la incubación del sustrato con la enzima presente en el cono. El cálculo del RFV (Valor de Fluorescencia Relativa) es el resultado de la diferencia de las dos mediciones. Aparece en la hoja de resultados.

El índice de la prueba se calcula al dividir el RFV de la muestra o del control por el RFV del calibrador :

$$i = \text{Índice} = \text{RFV de la muestra} / \text{RFV del calibrador S1}$$

Este índice así como la interpretación figuran en la hoja de resultados :

Índice	Interpretación
$i < 0,1$	Negativo : ausencia del antígeno HBe
$i \geq 0,1$	Positivo : presencia del antígeno HBe

La interpretación de los resultados de la prueba debe realizarse teniendo en cuenta el contexto clínico y eventualmente los resultados de otras pruebas.

Al no estar disponible ningún Estándar Internacional para el antígeno HBe, el reactivo VIDAS® ha sido calibrado respecto a sueros de seroteca.

**Realización de la prueba anti-HBe**

**Nota :** la prueba VIDAS® Anti-HBe comienza con una etapa de pre-incubación que puede realizarse en un baño-maría, una estufa o directamente en el instrumento.

**Atención :** cada reconstitución de un nuevo frasco de S1, utilizado en la prueba anti-HBe, debe ser validado con los controles C2 y C3.

**Pre-incubación**

1. Homogeneizar los calibradores S1 y S2, los controles C2 y C3 y las muestras con la ayuda de un agitador tipo vórtex.
2. Para cada muestra, calibrador (S2), y control a analizar : pipetear 100 µl de calibrador HBe (S1) en un tubo de cristal o de plástico o en la cubeta de muestra del cartucho VIDAS® " HBE ". Agregar 100 µl de la muestra, calibrador (S2), o control. Cubrir y agitar los tubos en vórtex o mezclar pipeteando varias veces en la cubeta de muestra de los cartuchos.  
**Incubar el tubo a 37 ± 2°C durante 1 hora ± 5 minutos al baño-maría o en una estufa, o en el instrumento si se emplea el cartucho.**

**Determinación mediante el instrumento**

3. Sacar los reactivos necesarios del frigorífico 30 minutos antes de finalizar la pre-incubación para que alcancen la temperatura ambiente.
4. La prueba se identifica con el código " HBET " en el sistema. El calibrador, identificado obligatoriamente como "S2" debe ser analizado por duplicado. Si se analiza el control positivo, será identificado como "C3". Si se analiza el control negativo, será identificado como "C2".
5. a) Si la pre-incubación no se ha realizado en el cartucho, distribuir 150 µl de la mezcla (preparada durante la pre-incubación) en la cubeta de muestra de los cartuchos "HBE" (Nota : las muestras y los controles se analizan en simple y el calibrador por duplicado).  
A continuación, colocar los conos "HBE" y los cartuchos "HBE" en el instrumento.
5. b) Si la pre-incubación se ha efectuado en el instrumento, no olvidar de colocar los conos.
6. Verificar la correcta concordancia de los códigos (colores y letras) entre el cono y el cartucho.
7. Iniciar el análisis. (Consultar el Manual del Usuario). Todas las etapas son ahora gestionadas automáticamente por el instrumento.
8. Los resultados se obtienen en unos 90 minutos. Al final del análisis, retirar los conos y los cartuchos del instrumento.



9. Eliminar los conos y los cartuchos usados en un recipiente apropiado.

**RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA Anti-HBe**

Una vez finalizado el análisis, el sistema informático calcula automáticamente los resultados. El aparato realiza dos medidas de fluorescencia en el pocillo de lectura para cada una de las pruebas. La primera lectura tiene en cuenta el ruido de fondo en la cubeta de substrato antes de que se ponga en contacto el substrato con el cono. La segunda lectura se efectúa después de la incubación del substrato con la enzima presente en el cono. El cálculo del RFV (Valor de Fluorescencia Relativa) es el resultado de la diferencia de las dos mediciones. Aparece en la hoja de resultados.

El índice de la prueba se calcula al dividir el RFV de la muestra o del control por el RFV del calibrador :

$i = \text{Índice} = \text{RFV de la muestra} / \text{RFV del calibrador S2}$

Este índice así como la interpretación figuran en la hoja de resultados. La interpretación de los resultados en función del índice es la siguiente :

Índice	Interpretación
$i < 0,4$	Positivo : presencia de anti-HBe
$0,4 \leq i < 0,5$	Dudoso
$i \geq 0,5$	Negativo : ausencia de anti-HBe

La interpretación de los resultados de la prueba debe realizarse teniendo en cuenta el contexto clínico y eventualmente los resultados de otras pruebas.

Al no estar disponible ningún Estándar Internacional para el anticuerpo HBe, el reactivo VIDAS® ha sido calibrado respecto a sueros de seroteca.

**CONTROL DE CALIDAD**

En cada equipo VIDAS® HBe/Anti-HBe se incluyen un control Ag HBe positivo (C1) y un control Anti-HBe positivo (C3), así como un control HBe/Anti-HBe negativo (C2) para su uso en las dos pruebas.

Estos controles deben ser utilizados al abrir cada nuevo lote con el fin de comprobar la ausencia de alteraciones en los reactivos. Cada calibración debe comprobarse asimismo con la ayuda de estos controles. Si el valor de uno de los controles se desvía de los valores esperados, los resultados no pueden ser validados.

**Atención :** cada reconstitución de un nuevo frasco de S1, utilizado en la prueba anti-HBe, debe ser validado con los controles C2 y C3.

**Observación**

Es responsabilidad del usuario el comprobar que el control de calidad se ha realizado conforme a la legislación local en vigor.

**LÍMITE DE LA PRUEBA**

Puede producirse una interferencia entre ciertos sueros que contengan anticuerpos dirigidos contra componentes del reactivo, razón por la cual los resultados de esta prueba deben ser interpretados teniendo en cuenta el contexto clínico y eventualmente los resultados de otras pruebas.

**PRESTACIONES DE LA PRUEBA HBe**

**Precisión**

Reproducibilidad Inter-serie, intra-instrumento

Se analizan 5 muestras en simple en 12 series diferentes en un mismo instrumento VIDAS® durante 7 semanas (la calibración se ha realizado cada 14 días según se indica en el Manual de Usuario).

Muestra	Índice medio	CV %
1	0,01	20,4
2	0,01	15
3	0,22	5,1
4	0,80	4,2
5	2,12	5,5

Reproducibilidad (inter-instrumentos)

Se analizan tres muestras en simple en 3 series y en 4 sitios diferentes.

Muestra	Índice medio	CV %
Negativo	0,00	-
Positivo débil	0,29	12,5
Positivo fuerte	1,61	8,6

**Sensibilidad - Especificidad**

**1) Análisis de una población no seleccionada**

413 muestras provenientes de donantes de sangre han sido analizadas en paralelo con VIDAS® y otra técnica inmunoenzimática (EIA).

		EIA	
		positivo	negativo
VIDAS® Ag HBe	positivo	0	0
	negativo	3*	410

\* Estas muestras se han encontrado negativas mediante la segunda técnica EIA utilizada para resolver los resultados discordantes ; además, estas muestras arrojaron resultados negativos para ADN viral.

Especificidad relativa después de la confirmación : 100% (Intervalo de confianza al 95% : 99,04% - 100%).

E

**2) Estudio de una población de diagnóstico rutinario**

Se analizaron 368 muestras de dos lugares diferentes mediante VIDAS® HBe y una técnica inmunoenzimática. 5 muestras discordantes (negativos con VIDAS® / positivos con EIA) se analizaron con un segundo método EIA y de detección de ADN viral. Los resultados finales fueron los siguientes :

		Interpretación final	
		positivo	negativo
VIDAS® Ag HBe	positivo	204	0
	negativo	4	160

Sensibilidad relativa después de la confirmación : 98,1%  
(Intervalo de confianza al 95% : 95,1% - 99,3%).

Especificidad relativa después de la confirmación : 100%  
(Intervalo de confianza al 95% : 97,6% - 100%).

**3) Estudio de 203 muestras clínicas negativas**

203 muestras han sido analizadas mediante VIDAS® HBe y una técnica inmunoenzimática EIA. La resolución de los resultados discordantes se ha realizado gracias a otra técnica EIA.

		Interpretación final	
		positivo	negativo
VIDAS® Ag HBe	positivo	1	1
	negativo	0	201

Especificidad relativa después de la confirmación : 99,5%  
(Intervalo de confianza al 95% : 97,2% - 99,9%).

**REACCIONES CRUZADAS E INTERFERENCIAS**

Se han analizado 69 muestras potencialmente interferentes.

	VIDAS®	EIA 1
	negativo	negativo
Anticuerpos anti-nucleares	9	9
Anticuerpos anti-EBV	3	3
Anticuerpos anti-HCV	18	18
IgM Anti-HAV	6	6
Factor Reumatoide	33	33

**PRESTACIONES MEDIANTE LA PRUEBA ANTI-HBe****Precisión**

La precisión ha sido evaluada con el control positivo y el control negativo, analizados por duplicado, dos veces por día, durante ocho días, en tres lugares.

Muestra	Control negativo C2	Control positivo C3
Índice medio	0,99	0,20
Reproducibilidad intraserie	3,4 %	6,6 %
Reproducibilidad interserie	10,8 %	8,2 %

**Sensibilidad - Especificidad****1) Estudio de una población de diagnóstico rutinario**

Se han analizado en dos lugares diferentes 900 muestras de hepatitis aguda, crónica, o con patologías potencialmente interferente. Los resultados obtenidos con VIDAS® se compararon con los resultados de una prueba anti-HBe EIA comercializada. Las muestras dudosas no se incluyeron en el cálculo de los resultados de la prueba. Los resultados discordantes se resolvieron con la ayuda de una segunda prueba anti-HBe EIA comercializada y teniendo en cuenta el historial clínico del paciente.

		Resultados confirmados	
		positivo	negativo
VIDAS® Anti-HBe	positivo	292	3
	negativo	4	581

Sensibilidad relativa después de la confirmación : 98,65%  
(Intervalo de confianza al 95% : 96,52% - 99,48%)

Especificidad relativa después de la confirmación : 99,49%

(Intervalo de confianza al 95% : 98,47% - 99,83%)

**2) Estudio de 210 muestras de donantes de sangre**

Se analizaron 210 muestras mediante VIDAS® anti-HBe y una técnica inmunoenzimática EIA.

La resolución de los resultados discordantes se realizó gracias a otra técnica EIA.

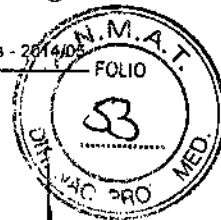
		positivo	negativo
		VIDAS® Anti-HBe	0
	negativo	0	209

Especificidad relativa después de la confirmación : 99,5%  
(Intervalo de confianza al 95% : 97,3% - 99,9%).

**REACCIONES CRUZADAS E INTERFERENCIAS**

Se analizaron 58 muestras potencialmente interferentes.

	VIDAS®	EIA
	negativo	negativo
Anticuerpos Anti-HBs	10	10
Anticuerpos anti-Nucleares	10	10
Anticuerpos anti-HCV	8	8
IgM Anti-HAV	9	9
Factor Reumatoide	11	11
Anticuerpos anti-EBV	10	10

**VALORES ESPERADOS**

La incidencia de casos de hepatitis B en Europa es de unos 20/100.000, variando desde 1/100.000 en los Países Escandinavos hasta 60/100.000 en Europa Central. En Europa la epidemia va en aumento del Norte al Sur y del Oeste al Este. En el Sudeste de Asia, en China, en África del Norte o en Sudamérica la prevalencia de esta epidemia puede superar el 10%.

El antígeno HBe sólo existe en individuos Ag HBs positivos, su presencia es un elemento de un pronóstico desfavorable ya que es el marcador de una multiplicación viral activa.

El anticuerpo anti-HBe es un elemento de pronóstico favorable, especialmente cuando su aparición es precoz.

**ELIMINACIÓN DE LOS RESIDUOS**

Eliminar tanto los reactivos usados como los no utilizados, así como los materiales desechables contaminados siguiendo los procedimientos relativos a los productos infecciosos o potencialmente infecciosos.

Es responsabilidad de cada laboratorio la gestión de los desechos y efluentes que produce según su naturaleza y peligrosidad, garantizando (o haciendo garantizar) su tratamiento y eliminación, según las reglamentaciones aplicables.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. CHISARI F., FERRARI C. Hepatitis B virus immunopathology, Springer Semin Immunopathol, 1995, 17, 261-281.
2. ZUCKERMAN A.J., THOMAS H.C. Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management, Churchill Livingstone, 1993, 396.
3. AHTONE J., MAYNARD J.E. Laboratory Diagnosis of Hepatitis B, JAMA, 1983, 249 : 2067-2069.
4. HEIJTINK R.A., SNOBL J., KRUIJNING J., KERKHOF-LOS C., DE MAN R.A., JANSSEN H.L.A., SCHALM S.W. Quantitative measurement of HBe Ag in chronic hepatitis B. Journal of Medical Virology, 1995, 47, 245-250.
5. CHEN D.S., LAI M.Y., LEE S.C., et al : Serum HBsAg, HBeAg, anti-HBe and Hepatitis B virus DNA in Asymptomatic Carriers in Taiwan. J. Med. Virol., 1986, 19 : 87-94.
6. BONINO F., BRUNETTO M.R. Hepatitis B Virus Precore Mutants, Viral Hepatitis and Liver Disease, 1994, 256-260.

**TABLA DE SÍMBOLOS**

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Fabricante
	Límite de temperatura
	Fecha de caducidad
	Código de lote
	Consulte las instrucciones de uso
	Contenido suficiente para <n> ensayos

BIOMERIEUX, el logo azul, VIDAS y SPR son marcas utilizadas, depositadas y/o registradas pertenecientes a bioMérieux o a cada una de sus filiales, o a una de sus compañías.

Cualquier otro nombre o marca registrada pertenece a su propietario correspondiente.



bioMérieux SA  
Chemin de l'Orme  
69280 Marcy-l'Étoile / France

RCS LYON 673 620 399  
Telf. 33 (0)4 78 87 20 00  
Fax 33 (0)4 78 87 20 90  
www.biomerieux.com



Dra. Rosana Peluffo  
Directora Técnica  
bioMérieux Argentina  
APODERADO  
DNI 28.167.314



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

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

Expediente nº:1-47-3110-982/15-3

Se autoriza a la firma BIOMÉRIEUX ARGENTINA S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado VIDAS® HBe/ Anti-HBe (HBE/HBET)/ PRUEBA CUALITATIVA AUTOMATIZADA EN LOS INSTRUMENTOS DE LA FAMILIA VIDAS®, QUE PERMITE LA DETECCIÓN DEL ANTÍGENO e DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBeAg) O DE LOS ANTICUERPOS (anti-HBe) EN SUERO O PLASMA HUMANO (heparina de litio, citrato sódico o EDTA) POR EL MÉTODO ELFA, en ENVASES POR 30 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: CARTUCHOS HBE (30 unidades), CONOS HBE (30 unidades), CONTROL POSITIVO Ag HBe (1 vial x 1.5 ml), CONTROL NEGATIVO (1 vial x 1.9 ml), CONTROL POSITIVO Anti-HBe (1 vial x 1.5 ml), CALIBRADOR Ag HBe (4 viales x 1.0 ml), CALIBRADOR Anti-HBe (1 vial x 2.0 ml) y DILUYENTE DEL CALIBRADOR S1 (1 x 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: BIOMÉRIEUX, S.A. Chemin de l'Orme, 69280 Marcy l'Etoile. (FRANCIA). Periodo de vida útil: 12 (DOCE) 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: **008470**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA

MÉDICA.

Buenos Aires, **17 AGO 2016**

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

Firma y sello