



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1103-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 29 de Enero de 2019

**Referencia:** 1-47-3110-3627/17-0

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3627/17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por los presentes actuados la firma SIEMENS HEALTHCARE S.A solicita autorización de modificación del registro del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" inscripto bajo certificado N° 4509.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

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

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

Por ello;

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

**D I S P O N E:**

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la modificación del Certificado N° 4509, autorizado según Disposición N° 1150/02.

ARTICULO 2º.- Acéptese la modificación con los datos característicos que figuran al pie de la presente;

además de los ya autorizados.

ARTICULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-00916421-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 4509 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscribise en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

#### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

**NUEVO NOMBRE COMERCIAL: 1) ADVIA CENTAUR PHENYTOIN; 2) ADVIA CENTAUR PHENYTOIN CALIBRATOR (PHTN).**

**NUEVA INDICACIÓN DE USO: 1) Ensayo diseñado para la determinación cuantitativa de fenitoína en suero o plasma humano mediante los diferentes sistemas ADVIA CENTAUR; 2) Para ser utilizado en la calibración del ensayo ADVIA CENTAUR PHENYTOIN.**

**FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) No modifica; 2) Envases conteniendo: Calibrador Bajo (2 o [6] viales x 2 ml) y Calibrador Alto (2 o [6] viales x 2 ml).**

**PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1) 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C y 2) 14 (CATORCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.**

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: 1) y 2) SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC. 333 Coney Street, East Walpole, MA 02032. (USA) para SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC. 511 Benedict Avenue, Tarrytown, NY 10591-5097 (USA).**

Expediente N° 1-47-3110-3627/17-0

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.01.29 09:08:24 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

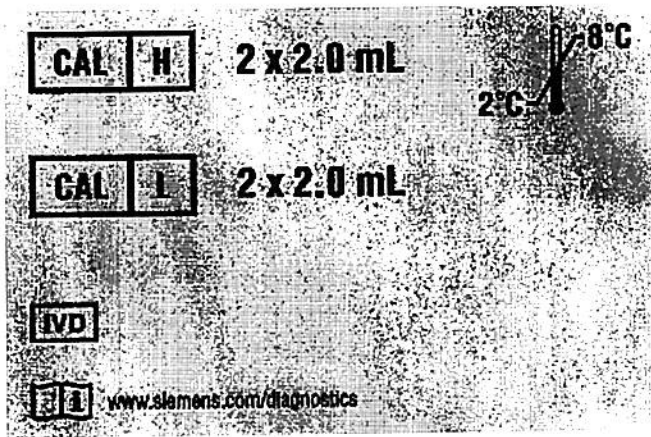
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.29 09:06:29 -0300



IF-2019-00916421-APN-DNPM#ANMAT  
PROYECTO DE ROTULOS

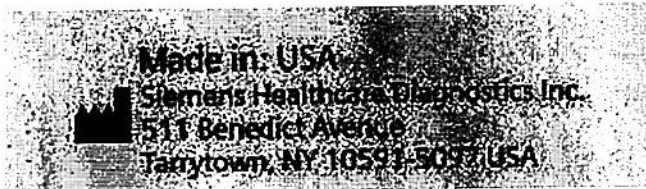
PROYECTO RÓTULO EXTERNO

# SIEMENS ADVIA Centaur® Calibrator PHTN



REF

LOT



**Ver instrucciones de uso**

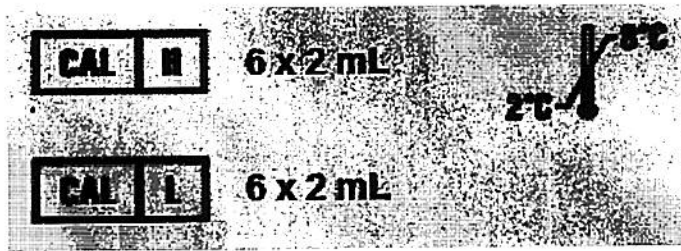
Importado por: SIEMENS Healthcare S.A. Deposito: Calle 122 (ex Gral Roca) 4785/4817,  
Localidad de Villa Ballester, Partido de San Martin Prov. de Buenos Aires. Legajo Nº 1074  
- Director Técnico: Ignacio Oscar Fresa - Autorizado por ANMAT - Certificado \_\_\_\_\_

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



ANMAT#2019-00916421-APN-DNPM#ANMAT  
PROYECTO DE ROTULOS

# SIEMENS ADVIA Centaur® Calibrator PHTN



REF

LOT



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

*Ver instrucciones de uso*

Importado por: SIEMENS Healthcare S.A. Deposito: Calle 122 (ex Gral Roca) 4785/4817,  
Localidad de Villa Ballester, Partido de San Martín Prov. de Buenos Aires. Legajo Nº 1074  
- Director Técnico: Ignacio Oscar Fresa - Autorizado por ANMAT - Certificado \_\_\_\_\_

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





IF-2019-00916421-APN-DNP#ANMAT

ROTULO INTERNO

**CAL PHTN**

IVD

CAL L

2.0 mL

2°C 8°C



Siemens  
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

LOT XI

**CAL PHTN**

IVD

CAL H

2.0 mL

2°C 8°C



Siemens  
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

LOT XI

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

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

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



## Fenitoína (PHTN)

Revisión actual y fecha <sup>a</sup>	Rev. H, 2014-08	
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur® Phenytoin (250 pruebas)	REF 08765276 (120539)
	Ensayo ADVIA Centaur Phenytoin (50 pruebas)	REF 06204560 (120538)
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales requeridos pero que no se proveen	ADVIA Centaur PHTN Calibrator (6 cartuchos)	REF 01303587 (570404)
	ADVIA Centaur PHTN Calibrator (2 cartuchos)	REF 02709471 (570403)
Tipos de muestras	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA	
Rango del ensayo	0,5–40 µg/ml (1,98–158,4 µmol/l)	
Almacenamiento de reactivos	2–8°C	
Estabilidad de reactivos en el sistema	28 días	

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

### Uso previsto

Para uso como diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de fenitoína en suero o en plasma con los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT.

### Resumen y explicación

La fenitoína es el anticonvulsivo que más se receta. La fenitoína está considerada el medicamento preferente para tratar crisis motoras importantes (epilepsia del tipo grand mal) y focales<sup>1,2</sup>. También se puede emplear para tratar crisis parciales elementales (focales) o parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal)<sup>1,2</sup>. La fenitoína se une en alto grado a la proteína en plasma y presenta actividad farmacológica en la forma libre, sin unir<sup>3–5</sup>. Aproximadamente el 10% de la fenitoína aparece en la forma sin unir en individuos con niveles de albúmina normales y funcionamiento renal normal<sup>3–6</sup>.



La fenitoína presenta características de eliminación inusuales que dificultan la estimación de la relación dosis/concentración. Hay constancia de diferencias interindividuales importantes en la absorción, el metabolismo y la eliminación de la fenitoína<sup>7,8</sup>. Una ruta metabólica importante de la fenitoína es la hidroxilación a para-hidroxifenilfenilo-hidantoína (HPPH), seguida de glucuronidación y eliminación en orina<sup>9,10</sup>. Cuando la dosis diaria supera la capacidad metabólica hay saturación. En este punto, la concentración sérica de fenitoína empieza a aumentar a una velocidad mucho mayor que el aumento proporcionado en la dosis<sup>4,6</sup>. Las concentraciones por encima del rango terapéutico de 10 a 20 µg/ml (39,6 a 79,2 µmol/l)<sup>11-14</sup> pueden dar lugar a efectos tóxicos, entre ellos nistagmo, ataxia, somnolencia, temblores, confusión y alteraciones psiquiátricas<sup>7-10</sup>. La relación dosis-actividad farmacológica del medicamento se complica aún más con los estados patológicos, la medicación y el cumplimiento de las normas por parte del paciente. Es necesaria una monitorización de rutina de las concentraciones de fenitoína en suero para mantener la eficacia terapéutica y evitar la toxicidad.



## Principios del procedimiento

El ensayo ADVIA Centaur Phenytoin es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La fenitoína de la muestra del paciente compite con el análogo de la fenitoína, que se une de forma covalente a las partículas paramagnéticas de la fase sólida para unirse así a un anticuerpo murino monoclonal contra la fenitoína marcado con éster de acridinio en el reactivo Lite.

## Reactivos

Reactivo	Descripción	Conservación	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur PHTN ReadyPack <sup>®</sup> ; reactivo Lite	5,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo murino monoclonal contra la fenitoína (~0,04 µg/ml) marcado con éster de acridinio en tampón salino con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	<b>Sin abrir:</b> Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja <b>En el sistema:</b> 28 días
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para ADVIA Centaur PHTN; reactivo de fase sólida	20,0 ml/cartucho de reactivo análogo de la fenitoína (~0,6 µg/ml) acoplado a partículas paramagnéticas en tampón con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	<b>Sin abrir:</b> Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja <b>En el sistema:</b> 28 días
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack para ADVIA Centaur; Multi-Diluent 5 <sup>a</sup>  (Multi-diluyente 5)	5,0 ml/cartucho de reactivo plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	<b>Sin abrir:</b> Hasta la fecha de caducidad indicada en el cartucho <b>En el sistema:</b> 28 días consecutivos después de acceder al cartucho de reactivo auxiliar
ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 <sup>a</sup>  (Multi-diluyente 5)	20,0 ml/vial plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	<b>Sin abrir:</b> Hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Véase Materiales opcionales



## Advertencias y precauciones

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) se encuentran en [www.siemens.com/diagnostica](http://www.siemens.com/diagnostica)



### PRECAUCIÓN PELIGRO BIOLÓGICO

Contiene material de origen humano. Si bien cada unidad donada de suero o plasma humano usado en la fabricación de este producto se analizó con métodos aprobados por la FDA y no se detectaron reactivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de hepatitis C (HCV) y anticuerpos de VIH-1/2, todos los productos que se fabriquen usando materiales de origen humano deben manipularse como potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas<sup>15-17</sup>.



### PRECAUCIÓN

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

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

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

Para uso en diagnóstico *in vitro*.

## Preparación de reactivos

Todos los reactivos son líquidos y están listos para usarse.

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

### Nota

- Deseche los cartuchos de reactivo al final del intervalo de estabilidad en el sistema.
- No utilice los reactivos después de la fecha de caducidad.

## Conservación y estabilidad

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

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

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

**Recolección y manejo de muestras.** Nota Las referencias literarias disponibles presentan recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de los tubos con barra de gel para las muestras de vigilancia de fármacos terapéuticos. Cada laboratorio debe ponerse en contacto con su fabricante de tubos específico para obtener información adicional y recomendaciones sobre los análisis de vigilancia de fármacos terapéuticos con los sistemas ADVIA Centaur.



Los tipos de muestras recomendados para este ensayo son el suero, el plasma heparinizado o el plasma EDTA.

Los efectos de los anticoagulantes sobre el ensayo ADVIA Centaur Phenytoin se evaluaron usando 10 series de sangre de donantes compatibles dispensadas en tubos de recogida de suero con tapón rojo, separador de gel de suero y tubos con heparina y EDTA. Se añadió a cada muestra fenitonia [en una concentración de 8 a 23 µg/ml (31,7 a 91,1 µmol/l)] y se determinó el porcentaje de recuperación. Se procesaron seis repeticiones de cada una de las muestras. Se observó que el porcentaje de recuperación de las muestras recogidas en tubos separadores de gel de suero de vidrio, heparina y EDTA era equivalente a las muestras recogidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo.

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ofrece las siguientes recomendaciones para la manipulación y conservación de las muestras de sangre<sup>18</sup>:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Dejar que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Los tubos deben mantenerse siempre tapados y en posición vertical.
- No deben utilizarse muestras que hayan sido almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2–8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- No congelar las muestras más de una vez y mezclarlas bien una vez descongeladas.
- Las muestras pueden permanecer congeladas un máximo de 1 mes en congeladores sin mecanismo antiestancia.

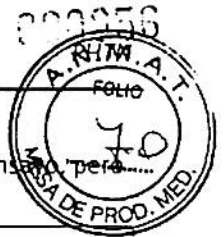
La finalidad de la información sobre manipulación y conservación es orientar a los usuarios. Cada laboratorio es responsable de utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios cuando se establezcan criterios de estabilidad alternativos para satisfacer necesidades específicas.

## Procedimiento

### Materiales suministrados

Se proporcionan los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
08765276 (120539)	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack que contienen reactivo Lite y fase sólida para ADVIA Centaur PHTN Tarjeta de curva maestra para ADVIA Centaur PHTN	250
06204560 (120538)	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contienen reactivo Lite y fase sólida para ADVIA Centaur PHTN Tarjeta de curva maestra para ADVIA Centaur PHTN	50



### Materiales requeridos pero que no se proveen

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

Elemento	Descripción	
REF 01303587 (570404)	ADVIA Centaur PHTN Calibrator	6 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 6 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H
REF 02709471 (570403)	ADVIA Centaur PHTN Calibrator	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H

### Materiales opcionales

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

Elemento	Descripción	
REF 04311114 (110317)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 <input type="checkbox"/> MDIL 5 (Multi-diluyente 5)	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
REF 08839946 (570055)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 <input type="checkbox"/> MDIL 5 (Multi-diluyente 5)	20 ml/vial
REF 570402	ADVIA Centaur PHTN Master Curve Material	6 x 1 ml

### Procedimiento para el ensayo

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

El sistema efectúa automáticamente los pasos siguientes:

- Dispensa 10 µl de muestra en una cubeta.
- Dispensa 400 µl de reactivo de fase sólida e incuba durante 2,5 minutos a 37°C.
- Dispensa 100 µl de reactivo Lite e incuba durante 5,0 minutos a 37°C.
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua de grado reactivo.

**Nota** Para obtener información sobre agua de calidad reactivo, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

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

Existe una relación inversa entre la cantidad de fenitoina presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (URL) detectadas por el sistema.

### Preparación del sistema

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

Cargar los cartuchos de reactivos ReadyPack en el área de reactivos primarios usando las flechas como guía. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 en la entrada para reactivos auxiliares.





## Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 10 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen inutilizable en el contenedor de muestra ni el volumen adicional requerido cuando se realizan duplicados u otras pruebas sobre la misma muestra. Para obtener información detallada sobre la determinación del volumen mínimo requerido, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

**Nota** El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Para obtener información detallada, consulte *Diluciones*.

Antes de colocar las muestras en el sistema, comprobar que:

- Las muestras no contienen fibrina u otras materias en partículas.
- Las muestras no contienen burbujas.

## Estabilidad en el sistema

Los reactivos para ensayos ADVIA Centaur PHTN son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 28 días.

## Cómo realizar la calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur PHTN, utilizar el ADVIA Centaur PHTN Calibrador. Realice la calibración según se describe en las instrucciones de uso del calibrador.

## Frecuencia de la calibración

Calibre el ensayo al finalizar el intervalo de calibración de 28 días.

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

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

## Calibración de curva maestra

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

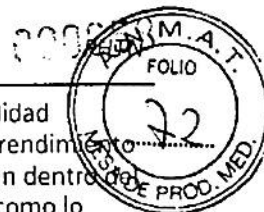
## Realizar el control de calidad

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

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

Para controlar el funcionamiento del sistema y generar gráficas de tendencias, como requisito mínimo deben analizarse dos niveles de material de control de calidad cada día en que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.





LVWNV#WJND-Nv-1C791700-11

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con un mínimo de 2 niveles (bajo y alto). El nivel satisfactorio de rendimiento se obtiene cuando los valores de analito obtenidos para cada control se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro del rango del laboratorio, tal como lo determina un esquema adecuado de control de calidad interno del laboratorio.

### Acciones correctivas

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no comunique los resultados. Adopte las siguientes medidas:

- Compruebe que los materiales no hayan caducado.
- Compruebe que se haya realizado el mantenimiento requerido.
- Compruebe que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Vuelva a realizar el ensayo con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, pida ayuda a su proveedor de asistencia técnica o distribuidor local.

## Resultados

### Cálculo de los resultados

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

El sistema presenta los resultados de fenitoína en  $\mu\text{g/ml}$  (unidades de masa) o  $\mu\text{mol/l}$  (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es  $1 \mu\text{g/ml} = 3,96 \mu\text{mol/l}$ .

### Diluciones

El volumen de muestra necesario para realizar diluciones en el sistema es diferente del volumen de muestra necesario para realizar una única determinación. Consulte la información siguiente para conocer el volumen de muestra necesario para realizar diluciones en el sistema:

Dilución	Volumen de muestra ( $\mu\text{l}$ )
1:2	100

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Las muestras de suero con niveles de fenitoína superiores a  $40 \mu\text{g/ml}$  ( $158,4 \mu\text{mol/l}$ ) deben diluirse y volver a analizarse para obtener resultados exactos.
- Las muestras de pacientes pueden ser diluidas automáticamente por el sistema o preparadas manualmente.
- Para diluciones automáticas, asegúrese de que esté cargado ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 y configure los parámetros del sistema de la siguiente manera:

Punto de dilución:  $\leq 40 \mu\text{g/ml}$  ( $158,4 \mu\text{mol/l}$ )

Factor de dilución: 2

Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multi-Diluent 5 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.

LMNV#MNCINAV1291000810231

Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.



## Interpretación de los resultados

Los resultados de este ensayo siempre deben ser interpretados en conjunto con el historial clínico del paciente, la presentación clínica y otros resultados.

## Limitaciones

Este ensayo no ha sido validado para la realización de pruebas en recién nacidos.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*<sup>19</sup>. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.

## Valores previstos

Se ha comunicado previamente un rango terapéutico de 10 a 20 µg/ml (39,6 a 79,2 µmol/l) para la fenitoína<sup>11-14</sup>.

Por encima de los 20 µg/ml (79,2 µmol/l), la frecuencia y la gravedad de la toxicidad de la fenitoína aumenta de forma dependiente de la dosis. Se ha observado que los pacientes con disfunción renal presentan un riesgo mayor de toxicidad<sup>20</sup>. Las muestras de pacientes con disfunción renal pueden arrojar resultados falsos en ensayos de fenitoína menos específicos. El ensayo ADVIA Centaur Phenytoin se ha desarrollado de forma que se reduzca al mínimo esta interferencia.

Al igual que con todos los ensayos de fármacos terapéuticos, cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente<sup>21</sup>.

## Características del rendimiento

### Intervalo de medición analítico

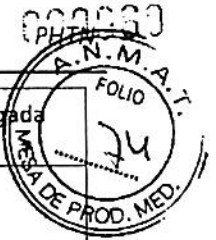
El ensayo ADVIA Centaur PHTN mide las concentraciones de fenitoína a partir de 0,5–40 µg/ml (1,98–158,4 µmol/l).

### Especificidad

Cuando a una acumulación de pacientes con niveles de fenitoína de aproximadamente 15 µg/ml (59,4 µmol/l) se le agregaron los siguientes compuestos, la reactividad cruzada fue inferior o igual al 1%, según el resultado de la ecuación siguiente<sup>22, 23</sup>:

$$\% \text{ de reactividad cruzada} = \frac{(\text{concentración de muestra enriquecida} - \text{concentración de muestra no enriquecida})}{\text{concentración del reactante cruzado}} \times 100$$

Compuesto	Cantidad agregada (µg/ml)	Compuesto	Cantidad agregada (µg/ml)
2-fenil-2-etilmalonamida (PEMA)	200	Glutetimida	60
5-etil-5-fenilhidantoína	100	HPPH	100
Amitriptilina	200	Imipramina	2,5
Amobarbital	100	Mefenitoína	250
Barbital	400	Metsuximida	100



LVWNV#WpDND-NpV-1Z421-ApN-DND#VANNMAY

Compuesto	Cantidad agregada (µg/ml)	Compuesto	Cantidad agregada (µg/ml)
Carbamazepina	120	Pentobarbital	100
Carbamazepina 10,11-epóxido	120	Fenobarbital	150
Clorazepato	500	p-Hydroxyphenobarbital	200
Clordiazepóxido	100	Primadona	100
Clorpromazina	50	Prometazina	10
Diazepam	20	Secobarbital	50
Etosuximida	300	Ácido valproico	500
Etotoína	250		

**Sensibilidad**

El ensayo ADVIA Centaur Phenytoin mide concentraciones de fenitoína de hasta 40 µg/ml (158,4 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 0,5 µg/ml (1,98 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de fenitoína que corresponde al valor de URL de dos desviaciones estándar menor que la media de URL de 20 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo Cortisol.

**Precisión**

Se analizaron tres muestras 6 veces en 12 ensayos, en cada uno de 6 sistemas (n = 72 para cada muestra), durante un periodo de 5 días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV % durante análisis	CV % entre análisis	CV % total
4,57	18,10	3,97	2,85	4,89
15,05	59,60	2,63	2,42	3,57
22,28	88,23	2,64	2,37	3,55

**Comparación Exactitud/Método**

Para 320 muestras (de pacientes adultos) con concentraciones dentro del rango de 1,19 a 34,25 µg/ml (4,73 a 135,63 µmol/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur Phenytoin y el ensayo ACS:180<sup>s</sup> Phenytoin se define por la siguiente ecuación:

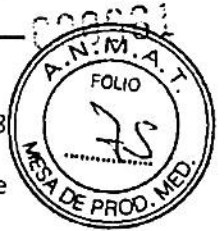
$$\text{ADVIA Centaur Phenytoin} = 1,02 (\text{ACS:180 Phenytoin}) - 0,01 \text{ µg/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,99

**Interferencias**

Las muestras de suero que están o son ...	Muestran un cambio < 5% en resultados de hasta ...
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	1000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	20 mg/dl de bilirrubina

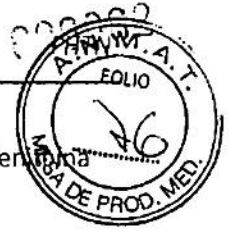
*[Handwritten Signature]*  
Bjog. Ignacio Oscar Fresca  
M.N. 10.209  
Director Técnico  
Siemens Healthcare S.A



### Recuperación de dilución

Se diluyeron cinco muestras de suero humano con concentraciones dentro del rango de 21,43 a 31,91 µg/ml (84,86 a 126,36 µmol/l) de fenitoína, a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multi-Diluent 5 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 99,9% y el 108,6%, con una media del 103,6%.

Muestra	Dilución	Observada (µg/ml)	Esperada (µg/ml)	Observada (µmol/l)	Esperada (µmol/l)	Recuperación %
1	—	28,68		113,57		
	1:2	14,32	14,34	56,71	56,79	99,9
	1:4	7,22	7,17	28,59	28,39	100,7
	1:8	3,62	3,59	14,34	14,20	101,0
	Media					100,5
2	—	28,95		114,64		
	1:2	15,20	14,48	60,19	57,32	105,0
	1:4	7,47	7,24	29,58	28,66	103,2
	1:8	3,75	3,62	14,85	14,33	103,6
	Media					103,9
3	—	21,43		84,86		
	1:2	10,86	10,72	43,01	42,43	101,4
	1:4	5,48	5,36	21,70	21,22	102,3
	1:8	2,81	2,68	11,13	10,61	104,9
	Media					102,8
4	—	31,91		126,36		
	1:2	16,32	15,96	64,63	63,18	102,3
	1:4	8,58	7,98	33,98	31,59	107,6
	1:8	4,33	3,99	17,15	15,80	108,6
	Media					106,1
5	—	26,76		105,97		
	1:2	14,32	13,38	56,71	52,98	107,0
	1:4	6,91	6,69	27,36	26,49	103,3
	1:8	3,44	3,35	13,62	13,25	102,8
	Media					104,4
Media					103,6	



**Recuperación por adición**

Se añadieron varias cantidades de fenitoina a seis muestras de suero con niveles de fenitoina endógenos que oscilaban entre < 0,5 y 12,93 µg/ml (< 1,98 a 51,20 µmol/l). Las recuperaciones oscilaron entre el 89,6% y el 109,4% con una media del 99,1%.

Muestra	Cantidad agregada (µg/ml)	Observada (µg/ml)	Añadida (µmol/l)	Observada (µmol/l)	Recuperación %	
1	—	< 0,5	—	< 1,98		
	5,00	5,17	19,80	20,47	103,4	
	10,00	10,27	39,60	40,67	102,7	
	20,00	19,85	79,20	78,61	99,3	
	30,00	30,38	118,80	120,30	101,3	
	Media					101,7
2	—	< 0,5	—	< 1,98		
	5,00	4,54	19,80	17,97	90,8	
	10,00	9,78	39,60	38,73	97,8	
	20,00	17,92	79,20	70,96	89,6	
	30,00	29,12	118,80	115,32	97,1	
	Media					93,9
3	—	< 0,5	—	< 1,98		
	5,00	4,79	19,80	18,97	95,8	
	10,00	9,69	39,60	38,37	96,9	
	20,00	19,86	79,20	78,64	99,3	
	30,00	28,93	118,80	114,56	96,4	
	Media					97,1
4	—	4,20	—	16,63		
	5,00	9,67	19,80	38,29	109,4	
	10,00	13,94	39,60	55,20	97,4	
	20,00	25,34	79,20	100,34	105,7	
	Media					104,2
	5	—	6,81	—	26,97	
5,00		11,94	19,80	47,28	102,6	
10,00		16,21	39,60	64,19	94,0	
20,00		27,37	79,20	108,38	102,8	
Media						99,8
6		—	12,93	—	51,20	
	5,00	18,14	19,80	71,83	104,2	
	10,00	22,00	39,60	87,12	90,7	
	20,00	33,74	79,20	133,61	104,1	
	Media					99,7
	Media					99,7

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

## Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur Phenytoin puede contrastarse con una norma interna que utiliza material altamente purificado. Se evaluaron materiales de referencia estándar (SRM 900) del NIST (National Institute of Standards and Technology), y mostraron una recuperación media del 100% de la concentración asignada. Los valores asignados de los calibradores son conformes a esta estandarización.



## Asistencia técnica

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

[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics)

## Referencias

1. Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. Diphenylhydantoin: relation of anticonvulsant effect to concentration in serum. In: Woodbury DM, Penry JK, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press; 1972:193-209.
2. Bekele G, Abebe Y, T'Haimanot R. Plasma level distribution, effect and toxicity of anti-epileptic drugs among Ethiopian epileptics. *Ethiop Med J*. 1990;28:23-30.
3. Finn AL, Olanow CW. Phenytoin: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Application of Drug Monitoring*, Vol 2. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc.; 1981:63-85.
4. Porter RJ, Layzer RB. Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man. *Arch of Neurol*. 1975;32:298-303.
5. Rivello JJ, Roe EJ, Epin JJ, et al. Timing of maintenance phenytoin therapy after intravenous loading dose. *Pediatr Neurol*. 1991;7(4):262-265.
6. Donovan PJ, Cline D. Phenytoin administration by constant intravenous infusion: selective rates of administration. *Ann Emerg Med*. 1991;20:139-142.
7. Penry JK, Newmark ME. The use of antiepileptic drugs. *Ann Intern Med*. 1979;90:207-18.
8. Stilman N, Masdeu JC. Incidence of seizures with phenytoin toxicity. *Neurology*. 1985;35:1769-1772.
9. Kutt H, Winters W, Kokenge R, McDowell F. Diphenylhydantoin, metabolism, blood levels and toxicity. *Arch of Neurol*. 1964;11:642-8.
10. Naidu S, Moodley J, Botha J, et al. The efficacy of phenytoin in relation to serum levels in severe pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:881-886.
11. Buchthal F, Svensmark O. Serum concentrations of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Pschiatr Neurol Neurochir*. 1971;74:117-36.
12. Kutt H. Diphenylhydantoin: relation of plasma levels to clinical control. In: Woodbury DM, Penry JK, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press; 1972:211-8.
13. Naglo A-S, Nergårdh A, BorËus LO. Monitoring of phenytoin in epileptic children: value of the single morning sample. *J Neurol*. 1990;237:186-190.
14. Tomson T, Lindborn U, Ekqvist B, et al. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia*. 1994;35(1):122-130.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document M29-A3.





16. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR* 37:377-82, 387-8.
17. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard. 29 CFR 1910.1030.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
19. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988;34:27-33.
20. Hyman GA, Sommers SC. The development of Hodgkins disease and lymphoma during anticonvulsant therapy. *Blood*. 1966;28:416-427.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP7-A2.
23. Holmes EW, Wyngaarden JB. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease I*. NY: McGraw Hill; 1989:1089.

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





## Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

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



LVMNV#W...  
**Marcas comerciales**

ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS:180 son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

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

Made in: USA



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



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

**Global Siemens  
Headquarters**  
Siemens AG  
Wittelsbacherplatz 2  
80333 Muenchen  
Germany

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

**Global Division**  
Siemens Healthcare  
Diagnostics Inc.  
511 Benedict Avenue  
Tarrytown, NY 10591-5097  
USA  
[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics)

IF-2019-00916421-APN-DNPM#ANMAT



10629886 ES Rev. H, 2014-08  
Bioq. Ignacio Oscar Fresa  
M.N. 10.209  
Director Técnico  
Siemens Healthcare S.A



ADVIA Centaur CP  
Immunoassay System

## Fenitoína (PHTN)

### Resumen del ensayo

Tipo de muestra	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA
Volumen de la muestra	10 µl
Calibrador	PHTN
Sensibilidad y rango del ensayo	0,5 – 40 µg/ml (1,98 – 158,4 µmol/l)

### Contenido

REF	Contenido	Número de pruebas
08765276 (120539)	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack® que contienen reactivo lite y fase sólida para PHTN de ADVIA Centaur®  Tarjetas de curva maestra para PHTN de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	250
o bien		
06204560 (120538)	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo lite y fase sólida para PHTN de ADVIA Centaur  Tarjetas de curva maestra para PHTN de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	50

### Uso previsto

Para uso diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de fenitoína en suero o plasma usando el sistema ADVIA Centaur CP.

### Material necesario pero no suministrado

REF	Descripción	Contenido
01303587 (570404)	Calibrador para PHTN	6 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 6 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H
o bien		
02709471 (570403)	Calibrador para PHTN	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H

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

Reactivos opcionales  
 IF-2019-000000-0102-II



REF	Descripción	Contenido
04311114 (110317)	Multidiluyente 5 para ADVIA Centaur <small>M DIL 5</small>	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
08839946 (570055)	Multidiluyente 5 <small>M DIL 5</small>	20 ml/vial
570402	Material de curva maestra para PHTN	6 x 1 ml

## Resumen y explicación de la prueba

La fenitoína es el fármaco anticonvulsivo recetado con mayor frecuencia. La fenitoína se considera el fármaco de elección para las crisis generalizadas motoras (epilepsia de gran mal) y para las crisis focales<sup>1,2</sup>. También se puede utilizar en el tratamiento de las crisis parciales simples (focales) o complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal).<sup>1,2</sup> La fenitoína presenta una gran unión a proteínas plasmáticas y es farmacológicamente activa en su forma libre no unida.<sup>3-6</sup> Aproximadamente el 10% de la fenitoína se encuentra en su forma libre en los sujetos con niveles normales de albúmina y función renal normal.<sup>3-6</sup>

La fenitoína presenta características de eliminación poco habituales que dificultan la estimación de la relación dosis/concentración. Se han observado diferencias individuales significativas en la absorción, el metabolismo y la eliminación de la fenitoína<sup>7,8</sup>. Una de las principales vías metabólicas de la fenitoína es la hidroxilación a para-hidroxifenilfenilhidantoína (HPPH), seguida de la glucuronidación y de la eliminación en la orina<sup>9,10</sup>. Cuando la dosis diaria excede la capacidad metabólica, se produce saturación. En esta situación, la concentración sérica de fenitoína comienza a aumentar a una velocidad mucho mayor que el incremento proporcional de la dosis.<sup>4,6</sup> Las concentraciones superiores al rango terapéutico de 10 a 20 µg/ml (39,6 a 79,2 µmol/l)<sup>11-14</sup> causan efectos tóxicos, como nistagmo, ataxia, somnolencia, temblores, confusión y alteraciones psiquiátricas.<sup>7-10</sup> La dosificación frente a la actividad farmacológica para este fármaco se ve complicada adicionalmente por el estado de la enfermedad, la medicación y el cumplimiento del paciente. Es necesario realizar una vigilancia sistemática de las concentraciones séricas de fenitoína para mantener la eficacia terapéutica y evitar la toxicidad.

## Principio del ensayo

El ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La fenitoína presente en la muestra del paciente compete con un análogo de fenitoína, que está unido de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida, por la unión a un anticuerpo monoclonal de ratón anti-fenitoína marcado con éster de acridinio y presente en el reactivo lite.

El sistema efectúa automáticamente los pasos siguientes:

- dispensa 10 µl de muestra en una cubeta
- dispensa 400 µl de fase sólida e incuba la solución durante 3,0 minutos a 37°C
- dispensa 100 µl de reactivo lite e incuba la solución durante 6,3 minutos a 37°C
- separa, aspira y lava las cubetas con solución de lavado 1
- dispensa 300 µl de reactivo ácido (R1) y 300 ml de reactivo base (R2) para iniciar la reacción de quimioluminiscencia
- presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema o en el sistema de ayuda en pantalla

Existencia de una relación inversa entre la cantidad de fenitoína presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema.



## Recogida y manipulación de las muestras

**NOTA:** Las referencias literarias disponibles presentan recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de los tubos con barrera de gel para las muestras de vigilancia de fármacos terapéuticos. Cada laboratorio debe ponerse en contacto con su fabricante de tubos específico para obtener información adicional y recomendaciones sobre los análisis de vigilancia de fármacos terapéuticos con los sistemas ADVIA Centaur.

Los tipos de muestra recomendados para este ensayo son el suero, el plasma heparinizado y el plasma con EDTA.

Se evaluaron los efectos de los anticoagulantes en el ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur usando 10 series de sangre de donantes compatibles recogidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo, tubos de vidrio con gel separador de suero, tubos con heparina y tubos con EDTA. Se añadió a cada muestra fenitoína en una concentración de 8 a 23 µg/ml (31,7 a 91,1 µmol/l) y se determinó el porcentaje de recuperación. Se procesaron seis repeticiones de cada una de las muestras. Se comprobó que el porcentaje de recuperación para las muestras recogidas en los tubos de vidrio con gel separador de suero, con heparina y con EDTA fue equivalente al de las muestras obtenidas en los tubos de recogida de suero con tapón rojo. Los datos se obtuvieron en el sistema ADVIA Centaur.

El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, antes NCCLS) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre<sup>15</sup>:

- Todas las muestras de sangre deben extraerse de conformidad con las precauciones universales de venopunción.
- Debe dejarse que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Mantener los tubos tapados y en posición vertical en todo momento.
- No deben utilizarse muestras que hayan estado almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2°C y 8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- No congelar las muestras más de una vez y mezclarlas bien una vez descongeladas.
- Las muestras pueden permanecer congeladas un máximo de 1 mes en congeladores sin mecanismo antiescarcha.

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

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



Reactivos  
 LVIW10040029-NJN-17491600-6107-II EF-2019-00916421-APN-0029



Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2°C a 8°C.  
 Mezclar todos los cartuchos de reactivos primarios manualmente antes de cargarlos en el sistema.  
 Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el Manual del usuario.

Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Conser- vación	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para PHTN de ADVIA Centaur	Reactivo lite	5,0 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-fenitoína (~0,04µg/ml) marcado con éster de acridinio en solución tampón con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.</i>
	Fase sólida	20,0 ml/ cartucho de reactivo	análogo de la fenitoína (~0,6 µg/ml) unido de forma covalente a partículas paramagnéticas en solución tampón con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.</i>
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack de ADVIA Centaur <small>M DIL 5</small>	Multidiluyente 5	5,0 ml/ cartucho de reactivo	plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics).



**¡PRECAUCIÓN! PELIGRO BIOLÓGICO POTENCIAL:** Contiene material de origen humano. Aunque cada unidad donante de suero o plasma humano utilizada en la fabricación de este producto ha sido probada y ha resultado no reactiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (VHC) y el anticuerpo del VIH-1/2 por métodos aprobados por la FDA, todos los productos fabricados utilizando material de origen humano deben ser manipulados como si fueran potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas<sup>16-18</sup>.

**PRECAUCIÓN:** Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

**NOTA:** La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Cuando se eliminan los reactivos, enjuagar con agua abundante para evitar la acumulación de azidas, si la eliminación es a través de los desagües sanitarios de acuerdo con la normativa vigente.

Para uso diagnóstico *in vitro*.





## Carga de reactivos

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

Mezclar todos los cartuchos de reactivos primarios manualmente antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el Manual del usuario.

Cargar los cartuchos de reactivos primarios en el área de reactivos primarios. Las flechas de la etiqueta del extremo se pueden usar como guía para la colocación. No obstante, la colocación de los cartuchos de reactivos primarios en la izquierda, en la derecha y en el centro no es necesaria, ya que en el sistema ADVIA Centaur CP sólo hay una aguja de reactivo. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar Multidiluyente 5 de ADVIA Centaur en el área para reactivos auxiliares.

## Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración

Estabilidad en el instrumento	Intervalo de calibración
60 días	28 días

Además, el ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur CP requiere una calibración a dos puntos:

- cuando cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios
- cuando se reemplacen componentes del sistema
- cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango
- cuando se cargue un cartucho de reactivo primario sin usar una vez terminado el intervalo de calibración de 28 días.

### NOTA:

- Si el cartucho de reactivo primario se sustituye antes de que termine el intervalo de calibración de 28 días, no es necesario volver a realizar la calibración siempre que el cartucho de reactivo pertenezca al mismo lote.
- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el instrumento.
- No usar los reactivos después de la fecha de caducidad.

## Calibración de curva maestra

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



Control de calidad IF-2019-0091600-6107-II

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Para supervisar el funcionamiento y los gráficos de tendencias del sistema, como requerimiento mínimo, analizar dos niveles de material de control de calidad cada día que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con al menos 2 niveles (bajo y alto). Se consigue un nivel de rendimiento satisfactorio cuando los valores de analitos obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o cuando se encuentran dentro de su rango, determinado mediante un sistema interno adecuado de control de calidad del laboratorio.

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos o de los valores establecidos por el laboratorio, no informe de los resultados. Haga lo siguiente:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Verificar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, ponerse en contacto con el distribuidor o proveedor de asistencia técnica local.

## Volumen de la muestra

Este ensayo requiere 10 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

**NOTA:** El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Consultar en la información siguiente el volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento:

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	100

## Procedimiento del ensayo

Para obtener información detallada sobre el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

## Notas sobre procedimientos

### Cálculos

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



El sistema presenta los resultados de Fenitoína en  $\mu\text{g/ml}$  (unidades comunes) o  $\mu\text{mol/l}$  (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es  $1 \mu\text{g/ml} = 3,96 \mu\text{mol/l}$ .

### Diluciones

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras con niveles de fenitoína superiores a  $40 \mu\text{g/ml}$  ( $158,4 \mu\text{mol/l}$ ).
  - Preparar las muestras de pacientes manualmente o usar la característica de dilución automática.
  - Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el Multidiluyente 5 de ADVIA Centaur y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:  
Punto de dilución:  $\leq 40 \mu\text{g/ml}$  ( $158,4 \mu\text{mol/l}$ )  
Factor de dilución: 2
- Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.
- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
  - Utilizar Multidiluyente 5 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
  - Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

### Eliminación

Desechar los materiales peligrosos y contaminados biológicamente de acuerdo con la normativa del centro. Desechar todos los materiales de manera segura y aceptable conforme a la normativa vigente.

### Limitaciones

Este ensayo no ha sido validado para la realización de pruebas en recién nacidos.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*.<sup>19</sup> Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.

Las muestras de suero que están o son ...	Demuestran un cambio < 5% en los resultados hasta ...
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	1000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	20 mg/dl de bilirrubina

Las sustancias interferentes endógenas se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur.



## Resultados esperados

Se ha comunicado un rango terapéutico de 10 a 20 µg/ml (39,6 a 79,2 µmol/l) para la fenitoína.<sup>11-14</sup>

Por encima de 20 µg/ml (79,2 µmol/l), la frecuencia y la gravedad de la toxicidad de la fenitoína aumenta dependiendo de la dosis. Se ha descrito un mayor riesgo de toxicidad en los pacientes con disfunción renal.<sup>20</sup> Las muestras de pacientes con disfunción renal pueden producir resultados falsos en ensayos de fenitoína menos específicos. El ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur se ha desarrollado para reducir al mínimo esta interferencia.

Al igual que con todos los ensayos de fármacos terapéuticos, cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente.<sup>21</sup>

## Características de la prueba

### Especificidad

Cuando a un pool de pacientes con niveles de fenitoína de aproximadamente 15 mg/ml (59,4 µmol/l) se les añadieron los siguientes compuestos, la reactividad cruzada fue menor o igual al 1%, tal como se determinó mediante la siguiente ecuación:<sup>22, 23</sup>

% de reactividad cruzada =

$$\frac{(\text{concentración de muestra enriquecida} - \text{concentración de muestra no enriquecida}) \times 100}{\text{concentración del reactante cruzado}}$$

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
2-fenil-2-etilmalonamida (PEMA)	200	Glutetimida	60
5-etil-5-fenilhidantoína	100	HPPH	100
Amitriptilina	200	Imipramina	2,5
Amobarbital	100	Mefenitoína	250
Barbital	400	Metosuximida	100
Carbamazepina	120	Pentobarbital	100
Carbamazepina-10,11-epóxido	120	Fenobarbital	150
Clorazepato	500	p-hidroxifenobarbital	200
Clordiazepóxido	100	Primadona	100
Clorpromazina	50	Prometazina	10
Diazepam	20	Secobarbital	50
Etosuximida	300	Ácido valproico	500
Etotoína	250		

Las interferencias se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur, de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI<sup>22</sup>.

### Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur CP mide concentraciones de fenitoína de hasta 40 µg/ml (158,4 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 0,5 µg/ml (1,98 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de fenitoína que corresponde al valor de RLU de dos desviaciones estándar menor que la media de RLU de 20 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo Fenitoína.



Comparación de métodos

Para 247 muestras (de pacientes adultos) con concentraciones dentro del rango de 0,5 a 47,2 µg/ml (1,98 a 186,9 µmol/l), la relación entre el ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur CP y el ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur se define por la ecuación:

$$\text{Fenitoína de ADVIA Centaur CP} = 0.94 (\text{Fenitoína de ADVIA Centaur}) + 0.26 \mu\text{g/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0.997

Para 47 muestras (de pacientes adultos) con concentraciones dentro del rango de 2,9 a 31,7 µg/ml (11,43 a 125,6 µmol/l), la relación entre el ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur CP y el ensayo Fenitoína de ACS:180<sup>®</sup> se define por la ecuación:

$$\text{ADVIA Fenitoína de ADVIA Centaur CP} = 1.08 (\text{Fenitoína de ACS:180}) - 0.78 \mu\text{g/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0.987

Recuperación con dilución

Se diluyeron cinco muestras de suero humano con concentraciones de fenitoína dentro del rango de 9,94 a 36,59 µg/ml (39,4 a 144,9 µmol/l) a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multidiluyente 5 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 77,85% y el 101,21%, con una media del 91,38%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	31,77		125,82		
	1:2	14,97	15,89	59,27	62,91	94,21
	1:4	7,06	7,94	27,96	31,46	88,90
	1:8	3,21	3,97	12,70	15,73	80,78
	Mean					87,96
2	—	32,16		127,34		
	1:2	15,81	16,08	62,62	63,67	98,35
	1:4	7,71	8,04	30,53	31,83	95,90
	1:8	3,56	4,02	14,11	15,92	88,63
	Media					94,29
3	—	36,59		144,89		
	1:2	17,66	18,29	69,92	72,44	96,52
	1:4	8,52	9,15	33,74	36,22	93,14
	1:8	4,27	4,57	16,91	18,11	93,38
	Mean					94,35
4	—	35,05		138,78		
	1:2	15,80	17,52	62,56	69,39	90,16
	1:4	8,10	8,76	32,09	34,70	92,50
	1:8	3,80	4,38	15,04	17,35	86,70
	Media					89,79



Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
5	—	9,94		39,36		
	1:2	5,03	4,97	19,92	19,68	101,21
	1:4	2,30	2,48	9,10	9,84	92,51
	1:8	0,97	1,24	3,83	4,92	77,85
	Mean					90,52
Media						91,38

### Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de fenitoína a seis muestras de suero con niveles endógenos de fenitoína que variaban entre < 0.5 y 12,93 µg/ml (< 1,98 y 51,20 µmol/l). Las recuperaciones variaron entre el 89,6% y el 109,4%, con una media del 99,1%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)	
1	—	< 0.5	—	< 1,98		
	5,00	5,17	19,80	20,47	103,4	
	10,00	10,27	39,60	40,67	102,7	
	20,00	19,85	79,20	78,61	99,3	
	30,00	30,38	118,80	120,30	101,3	
	Media					101,7
2	—	< 0.5	—	< 1,98		
	5,00	4,54	19,80	17,97	90,8	
	10,00	9,78	39,60	38,73	97,8	
	20,00	17,92	79,20	70,96	89,6	
	30,00	29,12	118,80	115,32	97,1	
	Mean					93,9
3	—	< 0.5	—	< 1,98		
	5,00	4,79	19,80	18,97	95,8	
	10,00	9,69	39,60	38,37	96,9	
	20,00	19,86	79,20	78,64	99,3	
	30,00	28,93	118,80	114,56	96,4	
	Media					97,1
4	—	4,20	—	16,63		
	5,00	9,67	19,80	38,29	109,4	
	10,00	13,94	39,60	55,20	97,4	
	20,00	25,34	79,20	100,34	105,7	
	Mean					104,2





Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
5	—	6,81	—	26,97	
	5,00	11,94	19,80	47,28	102,6
	10,00	16,21	39,60	64,19	94,0
	20,00	27,37	79,20	108,38	102,8
	Media				99,8
6	—	12,93	—	51,20	
	5,00	18,14	19,80	71,83	104,2
	10,00	22,00	39,60	87,12	90,7
	20,00	33,74	79,20	133,61	104,1
	Media				99,7
<b>Media</b>					<b>99,1</b>

Las pruebas de recuperación por adición se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur.

### Precisión

Se analizaron tres muestras 4 veces en 20 series en 2 sistemas (n = 160 para cada muestra), durante un periodo de 20 días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
5,41	21,42	5,9	3,2	6,7
15,16	60,03	5,4	3,6	6,5
27,57	109,2	6,1	3,4	7,0

### Comprobación de la normalización

El ensayo Fenitoína de ADVIA Centaur CP es conforme a un estándar interno fabricado con material altamente purificado. Se evaluaron materiales de referencia estándar (SRM 900) del NIST (National Institute of Standards and Technology), y mostraron una recuperación media del 100% de la concentración asignada. Los valores asignados a los calibradores son conformes a esta normalización.

### Asistencia técnica

Para obtener servicio al cliente, ponerse en contacto con el proveedor local de servicio técnico.

[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics)

### Referencias

- Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. Diphenylhydantoin: relation of anticonvulsant effect to concentration in serum. In: Woodbury DM, Penry JK, eds. Antiepileptic Drugs. New York: Raven Press. 1972:193-209.
- Bekele G, Abebe Y, T'Haimanot R. Plasma level distribution, effect and toxicity of anti-epileptic drugs among Ethiopian epileptics. Ethiop Med J 1990;28:23-30.
- Finn AL, Olanow CW. Phenytoin: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. Individualizing Drug Therapy: Practical Application of Drug Monitoring, Vol 2. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc., 1981:63-85.
- Porter RJ, Layzer RB. Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man. Arch of Neurology 1975;32:298-303.





5. Rivello JJ, Roe EJ, Epin JJ, et al. Timing of maintenance phenytoin therapy after intravenous loading dose. *Arch Pediatr Neurol* 1991;16(4):262-265.
6. Donovan PJ, Cline D. Phenytoin administration by constant intravenous infusion: selective rates of administration. *Ann Emerg Med* 1991;20:139-142.
7. Penry JK, Newmark ME. The use of antiepileptic drugs. *Ann Intern Med* 1979;90:207-18.
8. Stillman N, Masdeu JC. Incidence of seizures with phenytoin toxicity. *Neurology* 1985;35:1769-1772.
9. Kutt H, Winters W, Kokenge R, McDowell F. Diphenylhydantoin, metabolism, blood levels and toxicity. *Arch of Neurol* 1964;11:642-8.
10. Naidu S, Moodley J, Botha J, et al. The efficacy of phenytoin in relation to serum levels in severe pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:881-886.
11. Buchthal F, Svensmark O. Serum concentrations of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Pschiatr Neurol Neurochir* 1971;74:117-36.
12. Kutt H. Diphenylhydantoin: relation of plasma levels to clinical control. In: Woodbury DM, Penry JK, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press. 1972:211-8.
13. Naglo A-S, Nergårdh A, Borfuss I.O. Monitoring of phenytoin in epileptic children: value of the single morning sample. *J Neurol* 1990;237:186-190.
14. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, et al. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35(1):122-130.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens: Approved Guideline - Third edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
17. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR* 37:377-82, 387-8.
18. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard. 29 CFR 1910.1030.
19. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
20. Hyman GA, Sommers SC. The Development of Hodgkins Disease and Lymphoma During Anticonvulsant Therapy. *Blood* 1966;28:416-427
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI document EP7-A2.
23. Holmes EW, Wyngaarden JB. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease I*, NY: McGraw Hill, 1989:1089.



ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS:180 son marcas comerciales registradas de Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Reservados todos los derechos.  
US Pats 5.110.932; 5.609.822; 5.788.928

Made in: USA

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



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

**Global Siemens  
Headquarters**  
Siemens AG  
Wittelsbacherplatz 2  
80333 Muenchen  
Germany

**Global Siemens  
Healthcare Headquarters**  
Siemens AG  
Healthcare Sector  
Henkestrasse 127  
91052 Erlangen  
Germany  
Phone: +49 9131 84 0  
[www.siemens.com/healthcare](http://www.siemens.com/healthcare)

**Global Division**  
Siemens Healthcare  
Diagnostics Inc.  
511 Benedict Avenue  
Tarrytown, NY 10591-5097  
USA  
[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics)



Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

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

SIEMENS



IF-2019-00916421-APN-DNMD-AMAT

CAL

# Calibrador de fenitoína PHTN

## Contenido

2 ó 6 viales de calibrador bajo	CAL L
2 ó 6 viales de calibrador alto	CAL H
Tarjeta de valores asignados del calibrador etiquetas de códigos de barras	

## Uso previsto

Para su uso en diagnóstico *in vitro* para calibrar los ensayos de fenitoína en los sistemas ADVIA Centaur®.

## Descripción del calibrador

Consultar la tarjeta de valores asignados del calibrador para conocer el valor asignado a cada calibrador. El valor asignado puede contrastarse con la normalización del ensayo de fenitoína. Para obtener más información, consultar las instrucciones de uso del reactivo.

Volumen	Componentes	Conservación	Estabilidad
2,0 ml/vial	Niveles bajos o altos de fenitoína en plasma humano con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad de la etiqueta del vial o en el instrumento: 4 horas

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics).

**PRECAUCIÓN:** La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Al eliminarlos, enjuagar los reactivos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas, en caso de que la eliminación por el desagüe sea conforme con los requisitos estatales y locales.



**¡PRECAUCIÓN! POSIBLE PELIGRO BIOLÓGICO:** Contiene material de origen humano. Si bien cada unidad donada de suero o plasma humano usado en la fabricación de este producto se analizó con métodos aprobados por la FDA y no se detectaron reactivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de hepatitis C (HCV) y anticuerpos de VIH-1/2, todos los productos que se fabriquen usando materiales de origen humano deben manipularse como potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas<sup>1-3</sup>.

Para uso en diagnóstico *in vitro*.

## Preparación de los calibradores

- Dejar que el calibrador repose durante 5 minutos a temperatura ambiente (20-30°C) para permitir que alcance esta temperatura.
- Mezclar con cuidado los calibradores antes de usarlos.

## Uso de la tarjeta de valores asignados del calibrador

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

## Uso de las etiquetas de códigos de barras

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

Pegar las etiquetas de código de barras del calibrador alto y bajo a las copas de muestras del calibrador para que el sistema reconozca la muestra como calibrador. Colocar la etiqueta de código de barras en la copa de muestra con los caracteres legibles orientados en vertical.

## Programación de los calibradores

Consultar la frecuencia de calibración en el *Calibration Interval* (intervalo de calibración) incluido en la ficha técnica.

- Programar los calibradores en la lista de trabajo:
  - Programar el calibrador de fenitoína para la prueba de fenitoína.
  - Continuar programando el control de calidad y las muestras de pacientes de la prueba de fenitoína.
- Etiquetar las copas de muestras, una con la etiqueta del código de barras del calibrador bajo y otra con una etiqueta de código de barras de calibrador alto. Como las etiquetas de códigos de barras de los calibradores son específicas del número de lote, emplear etiquetas de códigos de barras que se correspondan con el número de lote del calibrador empleado.
- Mezclar con cuidado los calibradores alto y bajo.
- Dispensar al menos 225 µl de calibradores alto y bajo en las copas de muestras etiquetadas. Las copas de muestras estarán marcadas a intervalos de 1,0 ml para ayudar en el llenado.
- Cargar las copas de muestras con el calibrador en el sistema. La posición de la copa del calibrador bajo debe ser anterior a la posición de la copa del calibrador alto. Asegurarse de que se hayan cargado en el sistema los reactivos de fenitoína.
- Seguir cargando muestras de control de calidad y de pacientes.
- Arrancar el sistema, si hace falta.

## Limitaciones

- No devolver los calibradores a los viales después de la calibración, porque podría producirse evaporación, lo que puede afectar al rendimiento.
- Desechiar el calibrador que pueda quedar en las copas de muestras transcurridas 4 horas.
- No rellenar copas de muestras del calibrador cuando se haya agotado el contenido. Si es necesario, dispensar calibradores nuevos.

## Eliminación

Desechiar los materiales peligrosos y contaminados biológicamente según las prácticas adoptadas por su institución. Desechiar todos los materiales de manera segura y aceptable y de conformidad con todos los requisitos estatales y locales.

## Asistencia técnica

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

[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics)

## Referencias

- Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*; 1988; 37:377-382, 387, 388
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections-second edition; approved guideline. NCCLS Document M29-A2; Wayne (PA): NCCLS; 2001 Dec. 105p
- Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.

ADVIA Centaur es una marca comercial de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

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

The following symbols may appear on the product labeling: / Les symboles suivants peuvent apparaître sur les étiquettes des produits: / Die folgenden Symbole können auf dem Produktetikett verwendet werden: / Sul'etichetta del prodotto possono essere presenti i seguenti simboli: / Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto: / Os seguintes símbolos podem aparecer no rótulo dos produtos: / Følgende symboler kan forekomme på produktetiketten: / Følgende symboler kan forekomme på produktetiketten: / Τα ακόλουθα σύμβολα ενδέχεται να εμφανιστούν στην ετικέτα του προϊόντος: / 製品のラベルには次の記号が使用される場合があります。

IF-2019-00916121A-BN-DPM#ANMAT



Symbol	Definition	Symbol	Definition	Symbol	Definition
	En: In vitro diagnostic medical device Fr: Dispositif médical de diagnostic in vitro De: Medizinisches Gerät zur in vitro Diagnostik It: Dispositivo medico per diagnostica in vitro Es: Dispositivo médico para diagnóstico in vitro Pt: Dispositivo médico para diagnóstico in vitro Da: Medicinsk in vitro-diagnostiseringsenhed Sv: Medicinsk utrustning för in vitro-diagnostik El: In vitro διαγνωστική (οργανική) συσκευή No: Medisinsk utstyr til in vitro diagnostisk Ja: 体外診断用医薬品		En: Biological risk Fr: Risque biologique De: Biologisches Risiko It: Rischio biologico Es: Riesgo biológico Pt: Risco biológico Da: Biologisk risiko Sv: Biologisk risk El: Βιολογικός κίνδυνος No: Biologisk risiko Ja: 注意！バイオハザードの可能性あります。		En: Contains sufficient for (n) tests Fr: Suffisant pour (n) tests De: Es reicht für (n) tests It: Contiene materiale sufficiente per (n) tests Es: Contiene material para (n) pruebas Pt: Contém o suficiente para (n) tests Da: Indhold tilstrækkeligt til (n) tests Sv: Räcker till (n) antal tester El: Περιέχει μιστο επαρκές για (n) εξετάσεις No: inneholder nok til (n) analyser Ja: n-テスト回数分の十分な量が入っています
	En: Catalog Number Fr: Numéro de référence catalogue De: Katalog Nummer It: Numero catalogo Es: Número de referencia Pt: Número de catálogo Da: Katalognummer Sv: Katalognummret El: Αριθμός καταλόγου No: Katalognummer Ja: カタログ番号		En: Temperature limitation (X-X°C) Fr: Limites de température (X-X°C) De: Temperaturgrenze (X-X°C) It: Limiti di temperatura (X-X°C) Es: Limitación de la temperatura (X-X°C) Pt: Limites de temperatura (X-X°C) Da: Temperaturbegrensning (X-X°C) Sv: Förvaringsgränser (X-X°C) El: Περιορισμός θερμοκρασίας (X-X°C) No: Temperaturgrense (X-X°C) Ja: 限界温度 (X-X°C)		En: Green dot Fr: Point vert De: Grüner Punkt It: Punto verde Es: Punto verde Pt: Ponto Verde Da: Der Grüne Punkt Sv: Gröna punkten El: Πράσινη κουκίδα No: Grønt punkt Ja: グリーンドット
	En: Legal manufacturer Fr: Fabricant légal De: Rechtmäßiger Hersteller It: Produttore legale Es: Fabricante legal Pt: Fabricante legal Da: Lovmæssig producent Sv: Auktoriserad tillverkare El: Νομίως κατασκευαστής No: Lovlig produsent Ja: 製造業者		En: Upper limit of temperature (S-X°C) Fr: Limite supérieure de température (S-X°C) De: Obere Temperaturgrenze (S-X°C) It: Limite superiore di temperatura (S-X°C) Es: Limitación superior de temperatura (S-X°C) Pt: Limite máximo de temperatura (S-X°C) Da: Øvre temperaturbegrensning (S-X°C) Sv: Högst temperatur (S-X°C) El: Άνω θερμοκρασία (S-X°C) No: Øvre temperaturløse (S-X°C) Ja: 最高許容温度 (S-X°C)		En: Up Fr: Haut De: Oben It: Su Es: Arriba Pt: Para cima Da: Op Sv: Upp El: Πάνω No: Opp Ja: 天地辨用
	En: Authorized Representative in the European Community Fr: Représentant agréé pour l'Union européenne De: Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union It: Rappresentante autorizzato nella Comunità europea Es: Representante autorizado en la Unión Europea Pt: Representante Autorizado na Comunidade Europeia Da: Autoriseret repræsentant i EU Sv: Auktoriserad representant inom europeiska gemenskapen El: Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα No: Autorisert representant i EU Ja: ヨーロッパ地区の正規代理店		En: Lower limit of temperature (z-X°C) Fr: Limite inférieure de température (z-X°C) De: Mindesttemperatur (z-X°C) It: Limite inferiore di temperatura (z-X°C) Es: Temperatura mínima (z-X°C) Pt: Limite inferior de temperatura (z-X°C) Da: Nedre temperaturløse (z-X°C) Sv: Lagsta temperatur (z-X°C) El: Κάτω θερμοκρασία (z-X°C) No: Nedre temperaturløse (z-X°C) Ja: 最低許容温度 (z-X°C)		En: Date format (year-month) Fr: Format de la date (année-mois) De: Datumformat (Jahr-Monat) It: Formato data (anno-mese) Es: Formato de data (año-mes) Pt: Dataformat (år-månad) Sv: Datumformat (år-månad) El: Μορφή ημερομηνίας (έτος-μήνας) No: Dataformat (år-måned) Ja: 日付形式 (年-月)
	En: CE Mark Fr: Marque CE De: CE-Kennzeichen It: Marchio CE Es: Símbolo de la CE Pt: Marca CE Da: CE-mærke Sv: CE-märke El: Σημάδιον CE No: CE-merke Ja: CE マーク		En: Do not freeze (0-0°C) Fr: Ne pas congeler (0-0°C) De: Nicht einfrieren (0-0°C) It: Non congelare (0-0°C) Es: No congelar (0-0°C) Pt: Não congelar (0-0°C) Da: Må ikke nedfryses (0-0°C) Sv: Får ej frysas (0-0°C) El: Μην καταψύξετε (0-0°C) No: Må ikke fryses (0-0°C) Ja: 凍結を禁じていることを示します (0-0°C)		En: Recycle Fr: Recyclage De: Recyceln It: Riciclo Es: Reciclar Pt: Reciclar Da: Genbrug Sv: Kan återvinnas El: Ανακυκλώστε No: Kan gjenvinnnes Ja: リサイクル
	En: CE Mark with identification number of notified body Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié De: CE-Kennzeichen Identifikationsnummer der benannten Stelle It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato Es: Símbolo de la CE con número de identificación del organismo notificado Pt: Marca CE, com número de identificação do órgão notificado Da: CE-mærke med id-nummer på underrettet myndighed Sv: CE-märke med identifieringsnummer på tillståndsmyndighet El: Σημάδιον CE με αριθμό αναγνώρισης του φορέα πιστοποίησης No: CE-merke med ID-nummer for teknisk kontrollorgan Ja: 認定機関 (Notified Body) の認定番号付き CE マーク		En: Keep away from sunlight and heat Fr: Maintenir hors de portée de la lumière du soleil et de la chaleur. De: Von Sonnenstrahlung und Hitze schützen It: Non esporre alla luce del sole e al calore Es: Mantener protegido de la luz solar y del calor Pt: Manter protegido da luz solar e do calor Da: Hold væk fra sollys og varme Sv: Skyddas mot solljus och värme El: Μην επαφή με το φως του ήλιου και τη θερμότητα No: Hold unna sollys og varme Ja: 直射日光避熱		En: Printed with soy ink Fr: Imprimé avec de l'encre de soja De: Gedruckt mit Sojafarbe It: Stampato con inchiostro di soia Es: Imprimido con tinta de soja Pt: Impresso com tinta de soja Da: Trykt med sojablæk Sv: Tryckt med sojablæk El: Εκτυπώθηκε με μελάνη σόγιας No: Trykt med soyablæk Ja: 大豆インキで印刷されています
	En: Batch code Fr: Numéro de code du lot De: Chargenbezeichnung It: Codice lotto Es: Código de lote Pt: Batchcode Da: Batchkode Sv: Fyllningskod El: Κωδικός παρτίδας No: Lotnummer Ja: バッチコード		En: Use by Fr: A utiliser avant De: Verwendbar bis It: Usare entro Es: Fecha de caducidad Pt: Use até Da: Brug af Sv: Utgångsdatum El: Ημερομηνία λήξης No: Bruk før Ja: 使用期限		
	En: Consult instructions for use Fr: Consulter le mode d'emploi De: Bedienungsanweisung beachten It: Consultare le istruzioni per l'uso Es: Consulte las instrucciones de uso Pt: Consulte as instruções de utilização Da: Se den medfølgende betjeningsvejledning Sv: Läs igenom användarinstruktionerna El: Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χειρισμού No: Se brukerveisningen Ja: 取扱上の指示に従ってください				

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



**HUOM:** Natriumatsidi saattaa reagoita kupari- ja lyijyputkien kanssa ja muodostaa räjähdysnerkkiä metalliatsideja. Kun hävität aineen, estä amsidien muodostuminen huuhtelemalla reagenssit viemäriin runsaalla vedellä, jos aineen kaataminen viemäriin on osavaltion, maan tai paikallisten säädösten mukaan luvallista.

**TÄRKEÄ HUOMAUTUS! MAHDOLLINEN TARTUNTAVAARA:** Sisältää ihmisperäistä materiaalia. Jokainen tämän tuotteen valmistukseen käytetyn ihmisen näytteen on testattu FDA:n hyväksymällä menetelmällä ja laivattu ei-reaktiiviseksi hepatiitti B pinta-antigeenille (HBsAg), hepatiitti C (HCV) vasta-aineelle ja HIV-1/2 vasta-aineelle. Kaikki ihmisperäiset materiaalit on kuitenkin käsiteltävä mahdollisina infektioisina aineina, koska mikään testaus menetelmä ei takaa täysin, että tuote on hepatiitti B tai C, HIV, tai minkään muun infektioisen tekijän suhteen vapaa, tulee nämä tuotteet käsitellä GLP:n mukaisesti.<sup>1-3</sup>

Made in: USA

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

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

**Global Siemens  
Headquarters**  
Siemens AG  
Wittelsbacherplatz 2  
80333 Muenchen  
Germany

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

**Global Division**  
Siemens Healthcare  
Diagnostics Inc.  
511 Benedict Avenue  
Tarrytown, NY 10591-5097  
USA  
[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics)

Bio. Ignacio Oscar Fresco  
M/N. 10.209  
Director Técnico  
Siemens Healthcare S.A





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-00916421-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 7 de Enero de 2019

**Referencia:** 147-3110-3627-17-0

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.01.07 09:12:10 -0300

Mariano Pablo Manenti  
Jefe I  
Dirección Nacional de Productos Médicos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.07 09:12:12 -0300