



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6266-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-3110-3369/17-1

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3369/17-1 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" denominado: 1) ADVIA CENTAUR CP DIGOXINA, 2) Calibrador B, y 3) Multidiluyente 4.

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 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la modificación del Certificado N° 5926 producto para diagnóstico de uso in

vitro denominado: 1) ADVIA CENTAUR CP DIGOXINA; 2) Calibrador B; y 3) Multidiluyente 4.

ARTICULO 2°.- Acéptese NUEVO NOMBRE COMERCIAL: 1) ADVIA CENTAUR DIGOXIN; 2) ADVIA CENTAUR Multidiluyente 4 y NUEVA INDICACIÓN DE USO: Para ser utilizados en los diferentes modelos de los sistemas ADVIA Centaur.

ARTICULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-21520352-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 5926 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbese 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.

Expediente N° 1-47-3110-3966/17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.15 09:30:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
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
30715117554
Date: 2018.06.15 09:31:01 -0300'



SIEMENS

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

Digoxina (DIG)

Fecha y revisión actual ^a	Rev. M, 2015-02	
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur® Digoxin (250 pruebas)	REF 05207094 (110772)
	Ensayo ADVIA Centaur Digoxin (50 pruebas)	REF 06794163 (110771)
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales necesarios pero no suministrados	ADVIA Centaur Calibrator B (6 cartuchos)	REF 00652707
	ADVIA Centaur Calibrator B (2 cartuchos)	REF 00649625
Tipos de muestras	Suero	
Intervalo de ensayo	0,1–5,0 ng/ml (0,128–6,4 nmol/l)	
Almacenamiento de reactivos	2–8°C	
Estabilidad de reactivos en el sistema	Uso de volumen alto:	3 días
	Uso de volumen bajo:	28 días

^a 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 la digoxina en suero con los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT.

Resumen y explicación

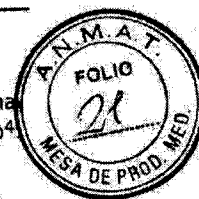
La digoxina pertenece a la clase de compuestos conocidos como glucósidos digitálicos y es el fármaco prescrito con mayor frecuencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La digoxina fortalece la contracción del músculo cardíaco y reduce la frecuencia cardíaca, mejorando el gasto cardíaco. Además, el tratamiento con digoxina está también indicado en la mayoría de los casos de fibrilación auricular y aleteo auricular, tanto si hay o no insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)¹.

Desde el punto de vista terapéutico, la digoxina es eficaz dentro de un estrecho rango de concentraciones séricas. Es importante conocer la concentración sérica para establecer las dosis óptimas para el paciente y para diagnosticar la toxicidad por digoxina. Cuando la función renal está deteriorada, pueden alcanzarse concentraciones tóxicas con dosis repetidas, dado que entre el 60% y el 90% de la digoxina se excreta en la orina sin transformarse¹. Otras complicaciones que contribuyen a la toxicidad por digoxina son, entre otras^{1–3}:

- Variación de la absorción gastrointestinal
- Variación de la excreción no renal
- Historia inexacta de dosificación

La toxicidad por digoxina es una complicación frecuente del tratamiento con digoxina. En pacientes con ICC, los síntomas de toxicidad por digoxina a menudo se asemejan a los síntomas de la propia ICC. En otras palabras, las concentraciones altamente tóxicas de digoxina a menudo se asemejan a las concentraciones subterapéuticas, lo que complica el tratamiento⁴.

Algunos pacientes requieren o toleran dosis que resultan sumamente tóxicas para otros pacientes. Los pacientes que sufren efectos tóxicos son a menudo sujetos ancianos y sujetos con insuficiencia renal. Por lo tanto, debe interpretarse cada concentración sérica tomando en consideración el estado clínico del paciente.



Principios del procedimiento

El ensayo ADVIA Centaur Digoxin es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La digoxina presente en la muestra del paciente compete con la digitoxina unida de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida por una cantidad limitada del anticuerpo monoclonal de ratón anti-digoxina marcado con éster de acridinio presente en el reactivo Lite.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ReadyPack® ADVIA Centaur DIG; reactivo Lite	2,5 ml/cartucho de reactivo anticuerpo antidigoxina monoclonal de ratón (~26,4 ng/ml) marcado con éster de acridinio en tampón salino con proteínas con azida sódica (0,11%) y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja En el sistema: Uso de volumen alto: 3 días Uso de volumen bajo: 28 días
Cartucho de reactivo primario ReadyPack ADVIA Centaur DIG; reactivo de fase sólida	12,5 ml/cartucho de reactivo digitoxina (~ 2 ng/ml) unida de forma covalente a partículas paramagnéticas en solución salina tamponada con proteínas con azida sódica (0,11%) y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja En el sistema: Uso de volumen alto: 3 días Uso de volumen bajo: 28 días
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack ADVIA Centaur; Multidiluyente 4 ^a MDL 4	5,0 ml/cartucho de reactivo plasma humano desfibrinado con azida sódica (0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho En el sistema: 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar
ADVIA Centaur Multi-Diluent 4 ^a MDL 4 (Multidiluyente 4)	10,0 ml/vial plasma humano desfibrinado con azida sódica (0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Consultar Reactivos opcionales.



Advertencias y precauciones

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



PRECAUCIÓN PELIGRO BIOLÓGICO

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 establecidas⁵⁻⁷.



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, en 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 usar.



PRECAUCIÓN

Mezclar manualmente todos los cartuchos de reactivos primarios 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.

El ensayo ADVIA Centaur Digoxin puede realizarse utilizando las opciones de uso de volumen bajo o de volumen alto. Si se usa la opción de volumen bajo, es necesario modificar los parámetros de definición de la prueba para el ensayo. Para obtener información detallada sobre la modificación de definiciones de pruebas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

- Uso de volumen alto = uso de más de un cartucho de reactivo primario dentro del periodo de estabilidad en el sistema indicado en la tabla para *Uso de volumen alto*.
- Uso de volumen bajo = uso de menos de un cartucho de reactivo primario dentro del periodo de estabilidad en el sistema indicado en la tabla para *Uso de volumen bajo*.

Uso de volumen alto



PRECAUCIÓN

Desechar los cartuchos de reactivos primarios al final del intervalo de estabilidad en el sistema para *Uso de volumen alto*.

No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Uso de volumen bajo**PRECAUCIÓN**

Desechar el cartucho de reactivo primario al final del intervalo de estabilidad en el sistema para Uso de volumen bajo. Cuando la opción Primary Reagent Stability (Estabilidad del reactivo primario) está definida en USE BEYOND (Usar después de), el sistema no muestra un aviso cuando el reactivo excede la estabilidad en el sistema.

No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

**Almacenamiento y estabilidad**

Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2-8°C.

Mantener protegidos los cartuchos de reactivos de toda fuente de luz y calor. Los cartuchos de reactivos cargados en el instrumento están protegidos de la luz. Conservar los cartuchos de reactivos no usados a una temperatura entre 2-8°C protegidos de toda fuente de luz y calor.

Todos los reactivos son estables a una temperatura de entre 2-8°C hasta la fecha de caducidad del embalaje.

Recolección y manejo de especímenes

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.

Para este ensayo, el tipo de muestra recomendado es suero.

El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre^B:

- 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.

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 provistos

Se proveen los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
05207094 (110772)	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack que contienen reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur DIG Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur DIG	250
06794163 (110771)	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur DIG Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur DIG	50

Materiales necesarios pero no suministrados

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

Elemento	Descripción	
REF 00652707	ADVIA Centaur Calibrator B	6 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 6 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H
REF 00649625	ADVIA Centaur Calibrator B	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 proveen:

Elemento	Descripción	
REF 08302543 (110316)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 4 <input type="checkbox"/> MDL 1 (Multidiluyente 4)	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 miccartucho
REF 02210485 (672193)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 4 <input type="checkbox"/> MDL 4 (Multidiluyente 4)	10 ml/vial
REF 672426	ADVIA Centaur DIG Master Curve Material	6 x 1 ml

Procedimiento para el ensayo

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo realizar el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- Dispensa 50 µl de muestra en una cubeta.
- Dispensa 50 µl de reactivo Lite e incuba la solución durante 5,0 minutos a 37°C.
- Dispensa 250 µl de fase sólida e incuba la solución durante 2,5 minutos a 37°C.
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua de calidad 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 digoxina 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, consultar 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, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Nota Para el uso de volumen bajo, cargar en el sistema solo un cartucho de reactivo primario cada vez.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar ADVIA Centaur Multi-Diluent 4 en la entrada para reactivos auxiliares.

Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 50 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.

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

- Las muestras no contienen fibrina ni otra materia particulada.
- Las muestras no contienen burbujas.

Estabilidad en el sistema

Los reactivos para ensayos ADVIA Centaur DIG son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 3 días para uso de volumen alto o 28 días para uso de volumen bajo.

Cómo realizar la calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur DIG, utilizar el ADVIA Centaur Calibrator B. Realizar la calibración según las instrucciones de uso del calibrador.

Frecuencia de la calibración

Calibrar el ensayo al final del intervalo de calibración de 28 días para el uso de volumen alto y cada 3 días para el uso de volumen bajo.

Nota Realizar una calibración para uso de volumen bajo cada vez que se cargue un cartucho de reactivo primario sin usar.

Además, el ensayo ADVIA Centaur DIG 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 Digoxin 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 curva maestra, consultar 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, consultar 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.

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 análisis 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.

Tomar 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 informe los resultados. Lleve a cabo lo siguiente:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Comprobar 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 proveedor local de asistencia técnica.

Resultados

Cálculo de los resultados

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

El sistema presenta los resultados de digoxina en suero en ng/ml (unidades comunes) o nmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es $1 \text{ ng/ml} = 1,28 \text{ nmol/l}$.

Diluciones

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Las muestras de suero con niveles de digoxina superiores a 5,0 ng/ml (6,4 nmol/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 las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el ADVIA Centaur Multi-Diluent 4 y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:
Punto de dilución: $\leq 5,0$ ng/ml (6,4 nmol/l)
Factor de dilución: 2
Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar 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 Multidiluyente 4 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.

Interpretación de los resultados

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Limitaciones

El tratamiento con el fármaco Digibind afecta a los resultados del inmunoensayo de digoxina. Interprete con precaución los resultados de digoxina de pacientes a los que se haya administrado Digibind.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*⁹. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.

El rango terapéutico de 0,80 a 2,00 ng/ml (1,02 a 2,56 nmol/l)¹⁰ incluye las concentraciones séricas eficaces para una amplia variedad de poblaciones de pacientes. Se ha observado que las concentraciones más bajas de 0,5 a 1,2 ng/ml (0,64 a 1,54 nmol/l) resultan más adecuadas en determinadas poblaciones, como los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica^{11,12}. La toxicidad de la digoxina normalmente está asociada a niveles séricos $> 2,0$ ng/ml (2,6 nmol/l), pero puede producirse con concentraciones inferiores. Se ha observado un considerable solapamiento de los valores tóxicos y no tóxicos. Por tanto, el análisis de las concentraciones séricas por sí solo no basta para optimizar el tratamiento con digoxina. También deben considerarse otros factores, como la edad, el estado del tiroides, el equilibrio hidroelectrolítico, las funciones hepática y renal, así como otros síntomas clínicos¹³.

Cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este intervalo para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente.



Valores previstos

Se ha presentado previamente un rango terapéutico de 0,8 a 2,0 ng/ml (1,024 a 2,56 nmol/l) para la digoxina ^{14,15}.

Es importante subrayar que no se puede distinguir entre la digitalización adecuada y la toxicidad en los pacientes basándose exclusivamente en la concentración de digoxina. Los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta esta limitación.

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. ¹⁶

Características del desempeño

Rango de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur DIG mide concentraciones de digoxina de 0,1–5,0 ng/ml (0,128–6,4 nmol/l).

Especificidad

La reactividad cruzada del ensayo ADVIA Centaur Digoxin con una sustancia puede expresarse como la razón entre:

- la cantidad de digoxina necesaria para desplazar de la fase sólida el 50% del anticuerpo anti-digoxina marcado unido máximamente y
- la cantidad del reactante cruzado que produce el mismo desplazamiento del 50%.

La cantidad de digoxina necesaria para producir un desplazamiento del 50% en el ensayo ADVIA Centaur Digoxin es de 1,3 ng/ml (1,7 nmol/l).

Reactante cruzado	Reactividad cruzada (%)
Deslanosido	60
Digoxina	100
Digoxigenina bisdigitoxósido	94
Lanatosido C (Cedelanid-C)	65
α -acetil digoxina	70
Digoxigenina monodigitoxósido	68
β -metil digoxina	68
Digitoxina	< 1
Digoxigenina	< 1,5
Dihidrodigoxina	< 1
Uabaina	< 1

Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur Digoxin mide concentraciones de digoxina en suero de hasta 5,0 ng/ml (6,4 nmol/l) con una concentración detectable mínima (sensibilidad analítica) de 0,1 ng/ml (0,128 nmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de digoxina 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 Digoxina.



Precisión

Se analizaron seis muestras más de 3 veces en 20 series en 6 sistemas (n = 72 para cada muestra), durante un periodo de 2 días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (ng/ml)	Media (nmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
0,54	0,69	5,6	7,2	9,2
0,83	1,06	4,0	3,9	5,6
1,75	2,24	2,6	2,0	3,3
2,04	2,61	3,2	1,6	3,6
3,12	3,99	3,2	1,8	3,7
4,68	5,99	3,2	4,4	5,5

Comparación Exactitud / Método

Para 323 muestras dentro del rango de 0,17 a 4,60 ng/ml (0,22 a 5,89 nmol/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur Digoxin y el ensayo ACS:180® Digoxin se define por la ecuación:

$$\text{ADVIA Centaur Digoxin} = 0,99 (\text{ACS:180 Digoxin}) + 0,02 \text{ ng/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,99

Interferencias

Las muestras de suero que están o son ...	Tienen un efecto insignificante sobre el ensayo hasta ...
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	1000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	20 mg/dl de bilirrubina

Además, se añadieron a una muestra única de suero varios compuestos esteroideos naturales y sintéticos. Para determinar si estos compuestos tienen un efecto sobre la medición de la digoxina, se añadieron a la muestra de suero concentraciones de al menos 10 veces el nivel fisiológico presente normalmente.

Se analizaron los siguientes compuestos:

- Aldosterona
- Ácido canrenoico
- Cortisol
- Cortisona
- Estradiol
- Desoxicorticosterona
- Prednisona
- Prednisona
- Progesterona
- Espironolactona
- Testosterona

Estos compuestos no tuvieron un efecto significativo sobre la medición de digoxina ($p \geq 0,05$, prueba de la t).

Muestras de factor inmunorreactivo de tipo digoxina

Se evaluaron muestras de pacientes no digitalizados de la categoría de factor inmunorreactivo de tipo digoxina (DLIF, por su nombre en inglés) para determinar el grado de reactividad cruzada con el ensayo ADVIA Centaur Digoxin.

Categoría	N	Media (ng/ml)	Rango observado (ng/ml)	Media (nmol/l)	Rango observado (nmol/l)
Neonatos	25	0,01	0,0-0,06	0,013	0,0-0,07
Enfermedad hepática	42	0,13	0,0-0,27	0,166	0,0-0,34
Insuficiencia renal	42	0,06	0,0-0,22	0,077	0,0-0,2816
Cordón	25	0,00	0,0-0,04	0,00	0,0-0,051

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-P del CLSI¹⁷.

Recuperación por dilución

Se diluyeron cinco muestras de suero humano con concentraciones dentro del rango de 3,95 a 5,03 ng/ml (5,06 a 6,44 nmol/l) de digoxina, a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multidiluyente 4 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 87,1% y el 112,5%, con una media de 102,9%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Recuperación (%)
1	—	3,95	5,06	5,06	5,06	100,0
	1:2	2,15	1,97	2,75	2,52	109,0
	1:4	1,06	0,99	1,36	1,27	107,8
	1:8	0,46	0,49	0,59	0,63	93,9
	Media					103,6
2	—	4,34	5,56	5,56	5,56	100,0
	1:2	2,29	2,17	2,93	2,78	105,3
	1:4	1,21	1,09	1,55	1,40	111,5
	1:8	0,58	0,54	0,74	0,69	107,2
	Media					108,0
3	—	4,34	5,56	5,56	5,56	100,0
	1:2	2,18	2,17	2,79	2,78	100,6
	1:4	1,15	1,09	1,47	1,40	105,6
	1:8	0,54	0,54	0,69	0,69	99,1
	Media					101,8

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES
Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

ORIGINAL



Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (nmol/l)	Cantidad observada (nmol/l)	Recuperación (%)
4	—	0,03	—	0,04	
	1,36	1,29	1,74	1,65	93
	2,37	2,62	3,03	3,35	109
	3,37	3,43	4,31	4,39	101
	4,43	4,39	5,67	5,62	98
	Media				
5	—	0,07	—	0,09	
	1,36	1,30	1,74	1,66	90
	3,37	3,27	4,31	4,19	95
	4,43	4,42	5,67	5,66	98
	Media				
Media					99

Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur Digoxin es conforme a un estándar interno fabricado con material USP (Farmacopea de Estados Unidos). Los valores asignados de los calibradores son conformes a esta estandarización.

Asistencia técnica

Para obtener asistencia al cliente, no dude en comunicarse con el distribuidor o proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. Moe GK, Farah AE. Digitalis and allied cardiac glycosides. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al., eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: F Macmillan; 1975:653-79.
2. Chen IW, Heminger LA. Digoxin and digitoxin. In: Pesce AJ, Kaplan LA, eds. *Methods in Clinical Chemistry*. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby; 1989:897-902.
3. Moyer TP, Pippenger C, Blanke R, et al. Therapeutic drug monitoring. In: Tietz NW, ed. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1987:855-6.
4. Chen IW, Heminger LA. Digoxin. In: Pesce AJ, Kaplan LA, eds. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. St. Louis: CV Mosby; 1989:1352-55.
5. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*, 1988;37:377-82, 387-8.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document M29-A3.
7. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard. 29 CFR 1910.1030.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. CLSI Document H18-A3.



9. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988;34:27-33.
10. LANOXIN (digoxin) Tablets, USP, insert sheet, GlaxoSmithKline, Greenville, NC 27834, 2006.
11. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of patients with heart failure 2008. *Eur J Heart Failure.* 2008;10:933-989.
12. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation, *Circulation*, 2009; 119: e391-e479.
13. Dec WG. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin N Am.* 2003;87:317-337.
14. Taggart AJ, McDevitt DG. Digitalis: Its place in modern therapy. *Drugs.* 1980;20:398-404.
15. Graves SW, Valdes R, Brown BA, et al. Endogenous digoxin-immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrin Metab.* 1984;58:748-51.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Defining Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. CLSI Document C28-A3.
17. 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.



Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>	REF	Número de referencia
	Fabricante legal		Representante autorizado en la Unión Europea
	Símbolo de la CE		Marca 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



Marcas comerciales

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

Digibind es una marca comercial de GlaxoSmithKline LLC.

© 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

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

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

SIEMENS

ADVIA Centaur® CP
Immunoassay System



Digoxina (DIG)

Resumen del ensayo

Tipo de muestra	Suero
Volumen de muestra	30 µl
Calibrador	B
Sensibilidad y rango del ensayo	0,1–5,0 ng/ml (0,128–6,4 nmol/l)

Contenido

REF	Contenido	Número de prueba
05207094 (110772)	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack® que contienen reactivo lite y fase sólida para Digoxina de ADVIA Centaur® Tarjetas de curva maestra para Digoxina de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	250
o bien		
06794163 (110771)	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo lite y fase sólida para Digoxina de ADVIA Centaur Tarjetas de curva maestra para Digoxina de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	50

Uso previsto

Para uso diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de digoxina en suero con el sistema ADVIA Centaur CP.

Material necesario pero no suministrado

REF	Descripción	Contenido
00652707	Calibrador B	6 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 6 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H
o bien		
00649625	Calibrador B	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H

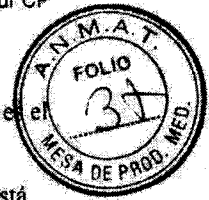
Reactivos opcionales

REF	Descripción	Contenido
08302543 (110316)	Multidiluyente 4 para ADVIA Centaur <input type="checkbox"/> MDL 4	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
02210485 (672193)	Multidiluyente 4 <input type="checkbox"/> MDL 4	10 ml/vial
01141919 (672426)	Material de curva maestra para Digoxina	6 x 1 ml

DIG

Sistema ADVIA Centaur CP

Resumen y explicación de la prueba



La digoxina pertenece a la clase de compuestos conocidos como glucósidos digitalícos y es el fármaco prescrito con mayor frecuencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La digoxina fortalece la contracción del músculo cardíaco y reduce la frecuencia cardíaca, mejorando el gasto cardíaco. Además, el tratamiento con digoxina está también indicado en la mayoría de los casos de fibrilación auricular y aleteo auricular, tanto si hay como si no hay ICC.

Desde el punto de vista terapéutico, la digoxina es eficaz dentro de un estrecho rango de concentraciones séricas. Es importante conocer la concentración sérica para establecer las dosis óptimas para el paciente y para diagnosticar la toxicidad por digoxina. Cuando la función renal está deteriorada, pueden alcanzarse concentraciones tóxicas con dosis repetidas, dado que entre el 60% y el 90% de la digoxina se excreta en la orina sin transformarla. Las complicaciones que contribuyen a la toxicidad por digoxina son, entre otras, las siguientes¹⁻³:

- variación de la absorción gastrointestinal
- variación de la excreción no renal
- historia inexacta de dosificación

La toxicidad por digoxina es una complicación frecuente del tratamiento con digoxina. En pacientes con ICC, los síntomas de toxicidad por digoxina a menudo se asemejan a los síntomas de la propia ICC. En otras palabras, concentraciones altamente tóxicas de digoxina a menudo se asemejan a las concentraciones subterapéuticas, lo cual complica el tratamiento.

Algunos pacientes requieren o toleran dosis que resultan sumamente tóxicas para otros pacientes. Los pacientes que sufren efectos tóxicos son a menudo sujetos ancianos y sujetos con insuficiencia renal. Por lo tanto, debe interpretarse cada concentración sérica tomando en consideración el estado clínico del paciente.

Principio del ensayo

El ensayo Digoxina de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La digoxina presente en la muestra del paciente compete con la digitoxina unida de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida por una cantidad limitada del anticuerpo monoclonal de ratón anti-digoxina marcado con éster de acridinio presente en el reactivo lite.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- dispensa 50 µl de muestra en una cubeta
- dispensa 50 µl de reactivo lite e incuba la solución durante 6,3 minutos a 37°C
- dispensa 250 µl de fase sólida e incuba la solución durante 3,0 minutos a 37°C
- separa, aspira y lava las cubetas con solución de lavado 1
- dispensa 300 µl de reactivo ácido (R1) y 300 µl 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

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



Recolección y manipulación de las muestras

NOTA: en las referencias bibliográficas encontrará recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de tubos con barrera de gel para la determinación de concentraciones plasmáticas de un fármaco. Cada laboratorio debe contactar con su fabricante de tubos para obtener información adicional y recomendaciones sobre las pruebas para la determinación de concentraciones plasmáticas de un fármaco en los sistemas ADVIA Centaur.

Para este ensayo, el tipo de muestra recomendado es suero.

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 sangre⁵:

- 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.
- 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 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.
- Las muestras sólo deben congelarse una vez, y deben mezclarse a conciencia después de descongelarlas.

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

- Las muestras no contengan fibrina ni otras materias particuladas.
- Las muestras no contengan burbujas.

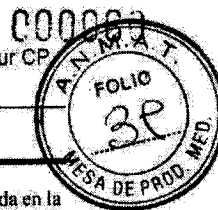
Reactivos



Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2-8°C.

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

Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Almacenamiento	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para Dígoxina de ADVIA Centaur	Reactivo lite	2,5 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-dígoxina (-26,4 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina tamponada con proteínas con azida sódica (0,11%) 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	Reactivo	Volumen	Componentes	Almacenamiento	Estabilidad
	Fase sólida	12,5 ml/ cartucho de reactivo	digitoxina (~2 ng/ml) unida de forma covalente a partículas paramagnéticas en solución salina tamponada con proteínas con azida sódica (0,11%) 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 para ADVIA Centaur	Multidiluyente 4	5,0 ml/ cartucho de reactivo	plasma humano desfibrinado con azida sódica (0,1%)	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o bien 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.



¡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 establecidas⁶⁻⁸.

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 eliminen 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.

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

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Carga de reactivos

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

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

Sistema ADVIA Centaur CP

Cargar los cartuchos de reactivos primarios en el área de reactivos primarios. Las fechas de validez 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 4 de ADVIA Centaur en el área para reactivos auxiliares.



Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración

Estabilidad en el instrumento	Intervalo de calibración
28 días	3 días

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

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

NOTA:

- Realizar una calibración cada vez que se cargue un cartucho de reactivo primario sin usar.
- Desechar el cartucho de reactivo primario 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 Digoxina 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 curva maestra, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Control de calidad

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

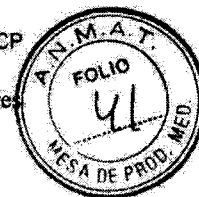
Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Para 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.

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 análisis 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.

DIG

Sistema ADVIA Centaur CP



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 realizó de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repita el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Ponerse en contacto con el distribuidor o proveedor de asistencia técnica local.

Volumen de muestra

Este ensayo requiere 50 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 requerido para realizar diluciones en el instrumento:

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	75

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 digoxina en suero en ng/ml (unidades comunes) o nmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 ng/ml = 1,28 nmol/l.

Diluciones

La información siguiente se refiere a las diluciones:

- Las muestras de suero con niveles de digoxina superiores a 5,0 ng/ml (6,4 nmol/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 las diluciones automáticas, cerciorarse de que esté cargado el Multidiluyente 4 de ADVIA Centaur y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

Punto de dilución: ≤ 5,0 ng/ml (6,4 nmol/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 4 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Cerciorarse 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.

Limitaciones

El tratamiento con el fármaco Digibind afecta a los resultados del inmunoensayo de digoxina. Interprete con precaución los resultados de digoxina de pacientes a los que se haya administrado Digibind.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*⁹. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.

Las muestras de suero que están o son ...	Tienen un efecto insignificante sobre el ensayo hasta ...
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	1000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	20 mg/dl de bilirubina

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI¹⁰.

El rango terapéutico de 0,80 a 2,00 ng/ml (1,02 a 2,56 nmol/l)¹¹ incluye concentraciones de suero efectivas para un amplio rango de poblaciones de pacientes. Las concentraciones más bajas, de 0,5 a 1,2 ng/ml (0,64 a 1,54 nmol/l), son más adecuadas en ciertas poblaciones como los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica^{12,13}. La toxicidad por digoxina se asocia normalmente a niveles de suero > 2,0 ng/ml (2,6 nmol/l), pero también puede producirse a niveles inferiores. Se ha presentado un solapamiento significativo de valores tóxicos y no tóxicos. En consecuencia, el análisis de la concentración de suero únicamente no es suficiente para la optimización del tratamiento con digoxina. Deben tenerse en cuenta otros factores como la edad, la condición de la tiroides, el equilibrio de electrolitos, las funciones hepática y renal, y otros síntomas clínicos¹⁴.

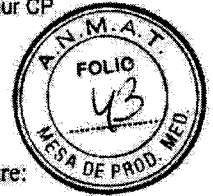
Cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente.

Resultados esperados

Se ha comunicado previamente un rango terapéutico de 0,8 a 2,0 ng/ml (1,024 a 2,56 nmol/l) para la digoxina^{15,16}.

Es importante subrayar que no se puede distinguir entre la digitalización adecuada y la toxicidad en los pacientes basándose exclusivamente en la concentración de digoxina. Los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta esta limitación.

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 paciente¹⁷.



Características de la prueba

Especificidad

La reactividad cruzada del ensayo con una sustancia puede expresarse como la razón entre:

- la cantidad de digoxina necesaria para desplazar de la fase sólida el 50% del anticuerpo anti-digoxina marcado unido máximamente y
- la cantidad del reactante cruzado que produce el mismo desplazamiento del 50%.

La cantidad de digoxina necesaria para producir un desplazamiento del 50% en el ensayo es 1,3 ng/ml (1,7 nmol/l).

Reactante cruzado	Reactividad cruzada (%)
Deslanósido	60
Digoxina	100
Digoxigenina bisdigitoxósido	94
Lanatóside C (Cedelanid-C)	65
α -acetil-digoxina	70
Digoxigenina monodigitoxósido	68
β -metil-digoxina	68
Digitoxina	< 1
Digoxigenina	< 1,5
Dihidrodigoxina	< 1
Uabaina	< 1

Además, se añadieron a una muestra única de suero varios compuestos esteroideos naturales y sintéticos. Para determinar si estos compuestos tienen un efecto sobre la medición de la digoxina, se añadieron a la muestra de suero concentraciones de al menos 10 veces el nivel fisiológico presente normalmente.

Se analizaron los siguientes compuestos:

- Aldosterona
- Ácido canrenoico
- Cortisol
- Cortisona
- Estradiol
- Desoxicorticosterona
- Prednisolona
- Prednisona
- Progesterona
- Espironolactona
- Testosterona

Estos compuestos no tuvieron un efecto significativo sobre la medición de digoxina ($p \geq 0,05$, prueba de la t).

Muestras de factor inmunorreactivo de tipo digoxina

Se evaluaron muestras de pacientes no digitalizados de la categoría de factor inmunorreactivo de tipo digoxina (DLIF, Digoxin-Like Immunoreactive Factor) para determinar el grado de reactividad cruzada con el ensayo.

Categoría	N	Media (ng/ml)	Rango observado (ng/ml)	Media (nmol/l)	Rango observado (nmol/l)
Neonatos	25	0,01	0,0-0,06	0,013	0,0-0,07
Enfermedad hepática	42	0,13	0,0-0,27	0,166	0,0-0,34
Insuficiencia renal	42	0,06	0,0-0,22	0,077	0,0-0,2816
Cordón	25	0,00	0,0-0,04	0,00	0,0-0,051

Las pruebas de interferencia se determinaron previamente para el ensayo Digoxina de ACS:180®.

000065

Sistema ADVIA Centaur CP



Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo Digoxina de ADVIA Centaur CP mide concentraciones de digoxina en suero de hasta 5,0 ng/ml (6,4 nmol/l) con una concentración detectable mínima (sensibilidad analítica) de 0,1 ng/ml (0,128 nmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de digoxina 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 Digoxina.

Comparación de métodos

Para 249 muestras con concentraciones dentro del rango de 0,10 a 4,80 ng/ml (0,13 a 6,14 nmol/l), la relación entre el ensayo Digoxina de ADVIA Centaur CP y el ensayo Digoxina de ACS:180 se define por la siguiente ecuación:

$$\text{Digoxina de ADVIA Centaur CP} = 1,08 (\text{Digoxin de ACS:180}) - 0,14 \text{ ng/ml}$$

$$\text{Coeficiente de correlación } (r) = 0,989$$

Para 248 muestras con concentraciones dentro del rango de 0,10 a 4,80 ng/ml (0,13 a 6,14 nmol/l), la relación entre el ensayo Digoxina de ADVIA Centaur CP y el ensayo Digoxina de ADVIA Centaur se define por la siguiente ecuación:

$$\text{Digoxina de ADVIA Centaur CP} = 1,03 (\text{Digoxina de ADVIA Centaur}) - 0,08 \text{ ng/ml}$$

$$\text{Coeficiente de correlación } (r) = 0,990$$

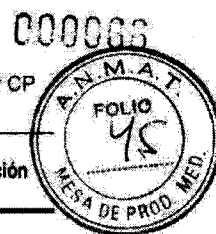
Recuperación con dilución

Se diluyeron cinco muestras de suero humano con concentraciones de digoxina dentro del rango de 4,09 a 5,06 ng/ml (5,23 a 6,48 nmol/l) a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multidiluyente 4 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 80,2% y el 101,3% con una media del 93,1%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Recuperación (%)
1	—	4,85		6,21		
	1:2	2,23	2,43	2,85	3,11	91,9
	1:4	1,16	1,21	1,48	1,55	95,3
	1:8	0,56	0,61	0,71	0,78	91,7
	Media					93,0
2	—	4,15		5,31		
	1:2	2,09	2,07	2,68	2,65	100,9
	1:4	1,06	1,04	1,36	1,33	102,7
	1:8	0,49	0,52	0,63	0,66	95,1
	Media					99,6
3	—	4,60		5,89		
	1:2	2,13	2,30	2,72	2,95	92,5
	1:4	1,00	1,15	1,28	1,47	86,9
	1:8	0,49	0,58	0,62	0,74	84,3
	Media					87,9
4	—	5,06		6,48		
	1:2	2,47	2,53	3,16	3,24	97,6
	1:4	1,20	1,27	1,54	1,62	94,7
	1:8	0,51	0,63	0,65	0,81	80,2
	Media					90,8

DIG

Sistema ADVIA Centaur CP



Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Recuperación (%)
5	—	4,09	—	5,23	—	—
	1:2	2,07	2,04	2,65	2,62	101,3
	1:4	1,01	1,02	1,29	1,31	99,0
	1:8	0,42	0,51	0,54	0,65	82,1
	Media	—	—	—	—	94,1
Media						93,1

Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de digoxina a cinco muestras con niveles de digoxina endógena inferiores a 0,07 ng/ml (0,09 nmol/l). Las recuperaciones variaron entre el 90% y el 112% con una media del 99%.

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (nmol/l)	Cantidad observada (nmol/l)	Recuperación (%)	
1	—	0,07	—	0,09	—	
	1,36	1,32	1,74	1,69	92	
	2,37	2,54	3,03	3,25	104	
	3,37	3,38	4,31	4,33	98	
	4,43	4,35	5,67	5,57	97	
	Media	—	—	—	—	98
2	—	0,05	—	0,06	—	
	1,36	1,37	1,74	1,75	97	
	2,37	2,70	3,03	3,46	112	
	3,37	3,46	4,31	4,43	101	
	4,43	4,44	5,67	5,68	99	
	Media	—	—	—	—	102
3	—	0,06	—	0,08	—	
	1,36	1,35	1,74	1,73	95	
	2,37	2,68	3,03	3,43	111	
	3,37	3,47	4,31	4,44	101	
	4,43	4,61	5,67	5,90	103	
	Media	—	—	—	—	103
4	—	0,03	—	0,04	—	
	1,36	1,29	1,74	1,65	93	
	2,37	2,62	3,03	3,35	109	
	3,37	3,43	4,31	4,39	101	
	4,43	4,39	5,67	5,62	98	
	Media	—	—	—	—	100
5	—	0,07	—	0,09	—	
	1,36	1,30	1,74	1,66	90	
	3,37	3,27	4,31	4,19	95	
	4,43	4,42	5,67	5,66	98	
	Media	—	—	—	—	94
	Media					99

Las pruebas de recuperación por adición se determinaron previamente para el ensayo Digoxina de ACS:180.

Sistema ADVIA Centaur CP



Precisión

La precisión se evaluó conforme al protocolo EP5-A2 del CLSI¹⁸. Conforme a este protocolo, el ensayo se realizó diariamente, durante entre 5 y 20 días, usando varios lotes de reactivos, en diferentes sistemas y en diversos sitios. El sistema se calibró inmediatamente antes del primer análisis del primer día. Los resultados del ensayo se calcularon usando la calibración a dos puntos. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (ng/mL)	Media (nmol/L)	Intraserie	Interserie	Total
		CV (%)	CV (%)	CV (%)
0,71	0,91	6,8	5,9	9,0
1,59	2,03	4,1	4,3	5,9
2,71	3,47	3,8	4,3	5,8

Comprobación de la normalización

El ensayo Digoxina de ADVIA Centaur CP es conforme a un estándar interno fabricado con material de calidad USP (United States Pharmacopeia). 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

Referencias

1. Moe GK, Farah AE. Digitalis and allied cardiac glycosides. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, *et al.*, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: F Macmillan, 1975. p.653-79.
2. Chen IW, Heminger LA. Digoxin and digitoxin. In: Pesce AJ, Kaplan LA, editors. *Methods in clinical chemistry*. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby, 1989. p.897-902.
3. Moyer TP, Pippenger C, Blanke R, *et al.* Therapeutic drug monitoring. In: Tietz NW, editor. *Fundamentals of clinical chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987. p.855-856.
4. Chen IW, Heminger LA. Digoxin. In: Pesce AJ, Kaplan LA, editors. *Clinical chemistry: theory, analysis, and correlation*. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby, 1989. p.1352-1355.
5. 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. CLSI Document H18-A3.
6. 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.
7. 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.
8. Federal Occupational Safety and Health Administration. *Bloodborne Pathogens Standard*. 29 CFR 1910.1030.
9. Boscalo LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
10. 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.
11. LANOXIN (digoxin) Tablets, USP, Insert sheet, GlaxoSmithKline, Greenville, NC 27834, 2006.
12. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of patients with heart failure 2008. *Eur J Heart Failure* 10: 933-989, 2008.
13. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation, *Circulation*, 2009; 119: e391-e479.
14. Dec, William G. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin N Am* 87:317-337, 2003.
15. Taggart AJ, McDevitt DG. Digitalis: its place in modern therapy. *Drugs* 1980;20:398-404.

DIG

Sistema ADVIA Centaur CP



- 16. Graves SW, Valdes R, Brown BA, et al. Endogenous digoxin-immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrin Metab* 1984;58:748-51.
- 17. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Defining Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. CLSI Document C28-A3.
- 18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. CLSI Document EP5-A2.

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

Digibind es una marca comercial de GlaxoSmithKline LLC.

© 2011 Siemens Healthcare Diagnostics. 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

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

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-21520352-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 8 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-3110-3966-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 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: 2018.05.08 17:22:03 -03'00'

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: 2018.05.08 17:22:10 -03'00'