



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

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2088-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Sábado 9 de Marzo de 2019

**Referencia:** 1-47-3110-8056/17-1

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-8056/17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización de modificación del registro de los Productos para diagnóstico de uso "in vitro" inscriptos bajo certificado N° 6306.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y que 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

**DISPONE:**

ARTÍCULO 1°.- Autorícese la modificación del Certificado N° 6306, emitido según Disposición N° 6705/08.

ARTICULO 2°.- Acéptese la modificación con los datos característicos que figuran al pie de la presente; además de los ya autorizados.

ARTICULO 3°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 6306 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados. 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) HBsAg II; 2) PreciControl HBsAg II.**

**NUEVA FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) A) (N° de referencia: 7914482) Envases por 200 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos (HBSAGII), Cal 1 (1 vial x 1,3 ml), Cal 2 (1 vial x 1,3 ml); B) (N° de referencia: 4687787) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos (HBSAGII), Cal 1 (2 viales x 1,3 ml), Cal 2 (2 viales x 1,3 ml); 2) No modifica.**

**NUEVO PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1) 12 (DOCE) meses, conservado a 2 y 8°C; 2) No modifica.**

Expediente N° 1-47-3110-8056/17-1

av

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.03.09 09:33:05 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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.03.09 09:33:06 -03'00'





Rótulos internos:

**HBSAGII**  
Elecsys **900**  
04687787  
M 6.5 mL  
R1 8 mL  
R2 7 mL  
1  
LOT 00000000  
2000-01-31  
2-8 °C  
IVD  
0101 Roche

**HBSAGII**  
**250**  
1  
LOT 00000000  
2000-01-31  
0101 Roche

HBSAGII Cal1 04687787  
2000-01-31  
100001000000  
9001000001

HBSAGII Cal2 04687787  
2000-01-31  
200001000000  
9002000001

HBSAGII Cal1 04687787  
2000-01-31  
100001000000  
9001000001

HBSAGII Cal2 04687787  
2000-01-31  
200001000000  
9002000001

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT



**PROYECTO DE ROTULO**

**Material N° 7914482 – HBsAg II (Por 200 determinaciones)**

Rótulos externos:

**HBsAg II**

Elecsys and  
**cobas e analyzers**

**REF** 07914482 190  
**GTIN** 07613336147009

COBAS, COBAS E  
and ELECSYS are  
trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68306 Mannheim

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN

Made in Germany 001

**CONTENT** 200

M	12 mL
R1	14 mL
R2	12 mL

Cal1 1 x 1.3 mL  
Cal2 1 x 1.3 mL

**LOT** 00000000

2000-01-31

**IVD** CE 0123 2-8 °C

**REF** 07914482 190  
<http://roche-labdoc.roche.com>

**cobas**

**HBsAg II**

**REF** 07914482 190

For USA: **CONTENT**

**M** Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL  
**R1** Two biotinylated monoclonal anti-HBsAg antibodies (mouse) > 0.5 mg/L  
**R2** Monoclonal anti-HBsAg antibody (mouse), polyclonal anti-HBsAg antibodies (sheep) labeled with ruthenium complex > 1.5 mg/L

Cal1 Human serum  
Cal2 HBsAg approximately 0.5 IU/mL in human serum

Rx only 001

**HBSAGII2**

**REF** 07914482 190  
**GTIN** 07613336147009

**LOT** 00000000

2000-01-31

001

Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT 6306  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT



Rótulos internos:

**HBSAGII2**  
Elecsys 1630  
07914482  
M 12 mL  
R1 14 mL  
R2 12 mL  
1  
LOT 00000000  
2000-01-31  
2-8 °C  
IVD  
0101

**HBSAGII2**  
664  
1  
LOT 00000000  
2000-01-31  
0101

HBSAGII2 Cal1 07914482  
2000-01-31 LOT 00000000  
1630100001  
1630100001

HBSAGII2 Cal1 07914482  
2000-01-31 LOT 00000000  
1630100001  
1630100001

HBSAGII2 Cal2 07914482  
2000-01-31 LOT 00000000  
1630200001  
1630200001

HBSAGII2 Cal2 07914482  
2000-01-31 LOT 00000000  
1630200001  
1630200001

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT



PROYECTO DE ROTULO

**Material N° 4687876 – PreciControl HBsAg II**

Rótulos externos:

**PreciControl HBsAg II**

Elecsys and  
**cobas e analyzers**

**REF** 04687876 190      **CONTENT**  
PC HBSAGII1 8 x 1.3 mL  
PC HBSAGII2 8 x 1.3 mL

COBAS, COBAS E,  
PRECICONTROL and ELECSYS  
are trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 118  
D-68306 Mannheim

**IVD** **CE** 0123 **2-8 °C**

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN

Made in Germany      001      04687876190  
<http://e-labdoc.roche.com>

**cobas**<sup>®</sup>

**PreciControl HBsAg II**

For USA: **CONTENT**

PC HBSAGII1 Human serum, negative for  
HBsAg

PC HBSAGII2 HBsAg (human) approx.  
0.2 IU/mL in human serum

**REF** 04687876 190  
**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
**GTIN** 04015630921706

Rx only      001     

Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT 6306  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

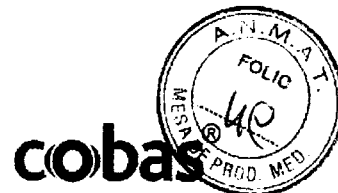
Uso profesional exclusivo

  
IF-2019-05955339-APN-INDNPM#ANMAT





# HBsAg II



REF		SYSTEM
07914482 190	200	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

## Español

### Información del sistema

Analizador **cobas e 411**: número de test 1630  
Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:  
código de aplicación 664

### Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y **cobas e**.

### Aprobación regulatoria

El presente test ha obtenido el marcado CE cumpliendo con la Directiva 98/79/CE. El funcionamiento del test ha sido establecido y certificado por un organismo de notificación según las especificaciones técnicas comunes (CTS) para el uso diagnóstico y el cribado de donaciones de sangre.

### Características

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, un polipéptido de tamaño variable, es un componente de la envoltura externa de la partícula del virus de la hepatitis B (HBV).<sup>1</sup> La sangre de personas infectadas con HBV contiene, adicionalmente a las partículas infecciosas intactas del HBV, un exceso de partículas más pequeñas "vacías" no infecciosas que también contienen el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.<sup>2</sup> Todas las partículas tienen en común al determinante **a** del HBsAg, contra el cual se dirige principalmente la respuesta inmune. Bajo la denominación de determinante **a** se agrupan varios subtipos de HBsAg denominados **d**, **y**, **w1-w4**, **r** y **q**.<sup>3</sup> En un ambiente de presión selectiva (causada por un tratamiento antiviral o por el sistema inmunológico mismo), el virus puede expresar diferentes tipos de mutantes de HBsAg viables (los así llamados mutantes de escape). Algunos mutantes pueden hacer que los análisis HBsAg de uso comercial pierdan su capacidad de detección.<sup>4</sup> El test Elecsys HBsAg II fue especialmente concebido para detectar una multitud de estos mutantes.

La detección del HBsAg en suero o plasma humanos indica una infección por el virus de la hepatitis B. El HBsAg constituye el primer marcador inmunológico y generalmente está presente días o incluso semanas antes de que aparezcan los síntomas clínicos. El HBsAg se observa en personas con infecciones de hepatitis B agudas y crónicas.

La determinación del HBsAg se aplica en el proceso diagnóstico para identificar a personas infectadas por el virus de la hepatitis B así como para evitar su transmisión mediante la sangre y los hemoderivados.

Las pruebas de HBsAg también se emplean para controlar el curso de la enfermedad en personas con una infección aguda o crónica por el HBV<sup>5</sup> y, en su caso, para controlar la eficacia del tratamiento antiviral.<sup>6</sup>

Adicionalmente, las pruebas de HBsAg se recomiendan como parte del cuidado prenatal, a fin de iniciar medidas apropiadas para prevenir en lo posible la transmisión de una infección de HBV al recién nacido.<sup>7,8</sup>

El test Elecsys HBsAg II emplea anticuerpos monoclonales y policlonales anti-HBs (de ratón y oveja) para la determinación del HBsAg.

### Principio del test

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1.ª incubación: 50 µL de muestra, dos anticuerpos monoclonales biotinilados anti-HBsAg y una mezcla de anticuerpo monoclonal anti-HBsAg y anticuerpos policlonales anti-HBsAg marcados con quelato de rutenio<sup>9</sup> forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia obtenida del producto de reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como HBSAGII.

**M** Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 12 mL:  
micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL;  
conservante.

**R1** Anticuerpo anti-HBsAg-biotina (tapa gris), 1 frasco, 14 mL:  
Dos anticuerpos monoclonales biotinilados anti-HBsAg (ratón)  
> 0.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.5; conservante.

**R2** Anticuerpo anti-HBsAg-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tapa negra), 1 frasco, 12 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-HBsAg (ratón), anticuerpos policlonales anti-HBsAg (de oveja) marcados con quelato de rutenio > 1.5 mg/L;  
tampón fosfato 100 mmol/L, pH 8.0; conservante.

**HBSAGII Cal1** Calibrador 1 negativo (tapa blanca), 1 frasco de 1.3 mL:  
Suero humano, conservante.

**HBSAGII Cal2** Calibrador 2 positivo (tapa negra), 1 frasco de 1.3 mL:  
HBsAg aproximadamente 0.5 UI/mL en suero humano,  
conservante.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso.

Los calibradores han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentaron anticuerpos anti-HCV, anti-HIV ni HBsAg (sólo HBSAGII Cal1).

Los métodos analíticos emplearon pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

El suero que contiene HBsAg (HBSAGII Cal2) fue inactivado utilizando β-propiolactona y rayos ultravioleta.

Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.<sup>9,10</sup>

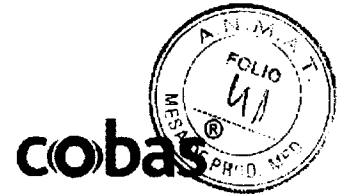
Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

### Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche están listos para el uso y se suministran en los frascos propios del sistema.

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT

# HBsAg II



Analizador **cobas e 411**: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos tan pronto como fuera posible y conservar a 2-8 °C en posición vertical.

Para evitar posibles efectos de evaporación, no deberían efectuarse más de 5 procedimientos de calibración por juego de frascos de calibradores.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**: Si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, trasvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar un solo procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

**Advertencia:** las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente al sistema **cobas 8000**. Si utiliza el sistema **cobas 8000**, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera habitual.

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del pack de reactivos	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, <b>cobas e 601</b> y <b>cobas e 602</b>	4 semanas
en el analizador <b>cobas e 411</b>	4 semanas
en el analizador <b>cobas e 411</b>	6 semanas, si se conserva alternadamente en el refrigerador y en los analizadores (hasta un total de 42 horas a 20-25 °C)

Estabilidad de los calibradores	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en el analizador <b>cobas e 411</b> , a 20-25 °C	hasta 5 horas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, <b>cobas e 601</b> y <b>cobas e 602</b> a 20-25 °C	emplear una sola vez

Conservar los calibradores en posición vertical a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

## Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado en suficiente número y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico, ACD, CPD, CP2D, CPDA y citrato de sodio así como plasma recogido en tubos que contienen gel de separación.

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

Estabilidad: 5 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C. Las muestras pueden congelarse hasta 4 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras o sistemas seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y calibradores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del test Elecsys HBsAg II ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o fluidos corporales que no sean suero y plasma.

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 6 etiquetas para los frascos

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04687876190, PreciControl HBsAg II para 16 x 1.3 mL
  - [REF] 11820648122, HBsAg Confirmatory Test, 2 x 1.0 mL de reactivo de confirmación y reactivo de control
  - [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
  - Equipo usual de laboratorio
  - Analizador MODULAR ANALYTICS E170 o analizador **cobas e**
- Accesorios para el analizador **cobas e 411**:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
  - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
  - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
  - [REF] 11933159001, Adaptador para SysClean
  - [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
  - [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
  - [REF] 11800507001, Clean-Liner

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de su uso
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y tras cambio de reactivos
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Accesorios para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT



## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente (excepto el analizador **cobas e 602**).

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Después de usar, volver a guardar los calibradores a 2-8 °C o desecharlos (analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**).

## Calibración

**Trazabilidad:** Este método ha sido estandarizado frente al estándar del NIBSC (número de código: 00/588; Segundo Estándar Internacional de la OMS para HBsAg, subtipo adw2, genotipo A; UI/mL).

También se analizaron los siguientes materiales de referencia del Instituto Paul Ehrlich de Langen, Alemania, (resultados expresados en U/mL) y se compararon con el estándar de la OMS:

Estándar AD del Instituto Paul Ehrlich (IPE): ficha informativa 1985, subtipo AD; 1000 U/mL; inactivado

Estándar AY del IPE: ficha informativa 1985, subtipo AY; 1000 U/mL; inactivado

(1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.34 U/mL del estándar AY del IPE y 1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.44 U/mL del estándar AD del IPE)

### Intervalo de calibraciones:

Efectuar la calibración una vez por lote de reactivos empleando los calibradores HBSAGII Cal1, HBSAGII Cal2 y reactivo fresco (registrado como máximo 24 horas antes en el analizador).

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio puede asegurar una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (al emplear el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario; p.ej. si el control de calidad PreciControl HBsAg II está fuera del intervalo definido

Intervalo de las señales de electroquimioluminiscencia (counts/cuentas) para los calibradores:

Calibrador negativo (HBSAGII Cal1): 600-1700

Calibrador positivo (HBSAGII Cal2): 3000-11000

### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl HBsAg II.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

### Nota:

Por razones técnicas, los valores diana reasignados y válidos únicamente para una combinación específica de un reactivo y un lote de control deben ser introducidos manualmente en todos los analizadores (excepto en el analizador **cobas e 602**). Para ello, se recomienda consultar la ficha de

valores incluida en el pack de reactivos o en el estuche PreciControl para asegurarse de utilizar los valores diana correctos.

Si se emplea un nuevo lote de reactivo o de control, el analizador utilizará los valores originales codificados en los códigos de barras del control.

### Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en las mediciones de HBSAGII Cal1 y HBSAGII Cal2.

El resultado de una muestra se indica como reactivo o no reactivo así como en forma de índice de corte (señal de la muestra/punto de corte).

### Interpretación de los resultados

Las muestras con un índice de corte < 0.90 son no reactivas en el test Elecsys HBsAg II. Estas muestras se consideran negativas para el HBsAg y no requieren análisis posteriores.

Las muestras con un índice de corte dentro del intervalo  $\geq 0.90$  a < 1.0 se consideran limítrofes en el test Elecsys HBsAg II.

Las muestras con un índice de corte  $\geq 1.0$  se consideran reactivas.

Se recomienda volver a analizar por duplicado con el test Elecsys HBsAg II todas las muestras inicialmente reactivas o limítrofes. Si en ambos casos se obtienen valores < 0.90 para el índice de corte, la muestra se considera negativa para HBsAg. Las muestras inicialmente reactivas o limítrofes con un índice de corte  $\geq 0.90$  en cualquiera de las redeterminaciones se consideran repetidamente reactivas. Las muestras repetidamente reactivas deben confirmarse empleando un ensayo independiente de neutralización (Elecsys HBsAg Confirmatory Test).

Las muestras confirmadas por neutralización con anticuerpos humanos anti-HBs se consideran positivas para HBsAg.

### Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

#### Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 684 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 40 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 1.24 \text{ mmol/L}$ o $\leq 2000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 2000 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 164 \text{ nmol/L}$ o $\leq 40 \text{ ng/mL}$
Factores reumatoides	$\leq 6210 \text{ UI/mL}$

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

Hasta una concentración de 1.5 millones de UI/mL, no se detectó ningún resultado falsamente negativo debido al efecto prozona con el test Elecsys HBsAg II.

No se registraron indicios de una pérdida significativa de la sensibilidad o especificidad en muestras con concentraciones elevadas de IgM de hasta 3678 mg/dL, de IgA hasta 3250 mg/dL y de IgG hasta 3817 mg/dL.

No se detectaron interferencias significativas con 21 fármacos de uso común.

Los conocimientos científicos actuales aún no permiten comprobar siempre y sin excepción todas las muestras o personas infectadas con HBsAg con los métodos de ensayo disponibles. Un resultado de test negativo no descarta con absoluta seguridad la posibilidad de una exposición o una infección por el virus de la hepatitis B. Resultados negativos para muestras de personas expuestas al virus pueden deberse a concentraciones de antígenos inferiores al límite de detección o a la falta de reactividad de los antígenos frente a los anticuerpos empleados en este ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:

Garantice que el test Elecsys HBsAg II sea incorporado a la lista de "Lavados especiales" (Utilidades → Lavados especiales → Inmuno) en combinación con todos los test incluyendo el propio test Elecsys HBsAg II.

# HBsAg II



Del test	Paso	Al test	Paso 0	Paso 1	Paso 2
HBsAg II	1	HBsAg II	x	x	x
HBsAg II	1	cada test más	x	x	x

Actualice siempre la lista de "Lavados especiales" al incorporar nuevos test.

Asegúrese de activar "Paso 1" y "Paso 2" para realizar el test Elecsys Anti-HBs:

Del test	Paso	Al test	Paso 0	Paso 1	Paso 2
Anti-HBs	1	HBsAg II	-	x	x

Añada las indicaciones descritas introduciéndolas manualmente a la lista de "Lavados especiales". Consulte el manual del operador.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

## Límites e intervalos

### Límite de detección

La sensibilidad fue obtenida midiendo la concentración del HBsAg correspondiente a la señal de medición del valor de corte en curvas estándar de diluciones seriadas de estándares de HBsAg (ad y ay) en suero humano negativo para el HBV.

Muestra	Estándares del Instituto Paul Ehrlich				Estándar 00/588 de la OMS	
	Subtipo ad, 1985		Subtipo ay, 1985		Subtipo ad	
	COI <sup>b)</sup>	U/mL	COI	U/mL	COI	U/mL
1	88.4	1.999	566	10.0	39.4	2.00
2	44.7	1.005	289	5.04	19.9	0.998
3	3.09	0.047	12.7	0.200	1.64	0.052
4	0.396	0.000	0.421	0.000	0.409	0.000
Sensibilidad de corte (punto de corte = 0.9)	≤ 0.04 U/mL		≤ 0.04 U/mL		≤ 0.1 U/mL	

b) COI = índice de corte

### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

### Precisión

La precisión ha sido determinada a partir de reactivos Elecsys, sueros humanos y controles.

Analizador cobas e 411						
Muestra	Repetibilidad <sup>c)</sup>			Precisión intermedia <sup>d)</sup>		
	Media COI	DE COI	CV %	Media COI	DE COI	CV %
SH <sup>e)</sup> , negativo	0.333	0.026	7.7	0.429	0.043	10.1
SH, ligeramente positivo	3.95	0.088	2.2	1.43	0.082	5.7
SH, positivo	55.7	2.19	3.9	113	1.28	1.1
PC <sup>f)</sup> HBsAg II 1	0.505	0.042	8.3	0.380	0.044	11.7
PC HBsAg II 2	3.77	0.055	1.5	3.41	0.113	3.3

c) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)

d) Precisión intermedia = entre series (n = 10)

e) SH = suero humano

f) PC = PreciControl

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602						
Muestra	Repetibilidad <sup>g)</sup>			Precisión intermedia <sup>g)</sup>		
	Media COI	DE COI	CV %	Media COI	DE COI	CV %
SH, negativo	0.412	0.036	8.7	0.346	0.082	23.8
SH, ligeramente positivo	2.42	0.048	2.0	2.34	0.141	6.0
SH, positivo	284	3.27	1.2	280	11.2	4.0
PC HBsAg II 1	0.455	0.038	8.5	0.439	0.049	11.2
PC HBsAg II 2	3.59	0.075	2.1	3.61	0.126	3.49

g) Precisión intermedia = dentro del laboratorio (protocolo modificado (EP5-A) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 veces al día durante 10 días (n = 60)

### Especificidad analítica

Se han analizado 1596 muestras que contienen sustancias potencialmente interferentes con el test Elecsys HBsAg II:

- con anticuerpos contra los virus de HA, HC, IH, TLH, CM, EB, HS, la rubéola, el parvovirus, el virus varicela-zoster, el parásito *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *borelia* y *listeriosis*
- con autoanticuerpos (ANA, LES), títulos elevados de factor reumatoide o anticuerpos HAMA
- positivas para paperas, sarampión, malaria
- tras vacunación contra el HBV y la influenza
- de pacientes con gammopatía monoclonal y mieloma/linfoma múltiple, pacientes bajo diálisis o pacientes con hepatopatías por alcoholismo
- de embarazadas

No se registraron resultados falsos positivos. 14 muestras fueron positivas para HBsAg (1 de cada grupo de pacientes con resultados positivos para los anticuerpos contra el virus de HA, IH, HTL y EB; 1 de un paciente bajo diálisis y 9 de embarazadas). 2 muestras (1 tras vacunación contra el HBV y 1 con FR elevados) fueron inicialmente positivas, pero negativas tras realizar la segunda medición. La especificidad general fue del 100 % (límite inferior de confianza del 95 %, unilateral: 99.81 %).

### Sensibilidad clínica

Con el test Elecsys HBsAg II se analizó un total de 1025 muestras confirmadas positivas para HBsAg de varias etapas de la enfermedad. 1024 muestras fueron identificadas correctamente (1 muestra fue repetidamente negativa (COI de 0.81-0.88), neutralizada positiva con el test Elecsys HBsAg Confirmatory Test; negativa en un tercer análisis de HBsAg, negativa para anticuerpos anti-HBs, negativa para anticuerpos anti-HBe, negativa para el HBeAg y positiva para los anticuerpos anti-HBc). La sensibilidad en este grupo de 1025 muestras fue del 99.9 %.

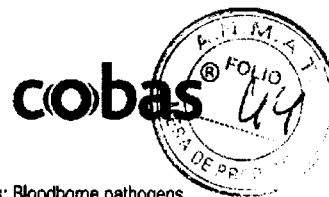
Un total de 156 muestras genotipizadas (genotipo A (30), B (8), C (11), C/E (1), D (68), E (17), F (17), G (3), sin asignar (1)) y todos los subtipos conocidos del HBsAg (CNIS "Centre National de la Transfusion Sanguine", n = 9 paneles de subtipos) fue analizado con el test Elecsys HBsAg II. Todas las muestras fueron positivas excepto 6 (2 del genotipo A, 1 del genotipo D y 3 del genotipo E) de ADN del HBV negativo o bajo (también negativas en los otros test de HBsAg). Un total de 115 muestras que comprenden diferentes mutaciones del HBsAg fueron analizadas con el test Elecsys HBsAg II y comparadas con otras 3 pruebas de HBsAg registradas.

Panel de mutantes	Analizado/positivo con Elecsys HBsAg II
Panel 1 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando sustituciones de aminoácidos relacionadas a resistencia contra las vacunas, resistencia contra el tratamiento con inmunoglobulina humana contra la HB o reactividad menoscabada del HBsAg)	41/40 <sup>h)</sup>

IF-2019-05955319-APN-DNPM#ANMAT

2017-10, V.1.0 Español

# HBsAg II



Panel de mutantes	Analizado/positivo con Elecsys HBsAg II
Panel 2 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando alteraciones de otros aminoácidos)	24/24
Panel 3 de muestras nativas mutantes	19/17 <sup>h)</sup>
Panel de muestras mutantes recombinantes	31/31
Total	115/112

h) muestra (mutación G145R) negativa en todos los análisis (COI de 0.1-0.8); todas las mediciones fueron efectuadas con una dilución a 1:40 (SFB: suero fetal bovino)

i) muestras (mutación M133L/M143T/G145R y mutación T45S/I49R/I133T/I14N/I186P, respectivamente) negativas en todas las pruebas, la primera mutación fue analizada con 3 pruebas (COI de 0.03-0.76), la segunda mutación fue analizada con 4 pruebas (COI de 0.03-0.76)

El test Elecsys HBsAg II mostró una muy buena concordancia con los datos indicados en la información del producto de 8 paneles de funcionamiento (Boston Biomedica, Inc.), con 140 muestras positivas de 150 muestras analizadas. Todas las muestras declaradas como positivas fueron positivas en el test Elecsys HBsAg II dando una sensibilidad del 100 %.

### Especificidad clínica

La especificidad del test Elecsys HBsAg II comprobada en un grupo de 6360 donantes de sangre dio los siguientes resultados: muestras inicialmente reactivas (IR) 99.91 %; muestras repetidamente reactivas (RR) 99.98 %.

En un grupo de 3593 muestras de rutina diaria (pacientes hospitalizados, pacientes ambulatorios, pacientes preoperatorios, profesionales sanitarios y voluntarios anónimos), la especificidad (IR y RR) fue del 99.88 %.

Grupo	Número	Inicialmente reactivo	Repetidamente reactivo	Confirmado positivo
Donantes de sangre	6360	8	3	2
Pacientes hospitalizados	3593	181	176 <sup>j)</sup>	122 <sup>k)</sup>

j) 5 muestras no pudieron reanalizarse debido a que el volumen de muestra no era suficiente

k) 55 muestras no pudieron ser neutralizadas debido a que el volumen de muestra no era suficiente, 1 muestra fue negativa con el test Elecsys HBsAg II

### Paneles de seroconversión

La sensibilidad de seroconversión del test Elecsys HBsAg II ha sido demostrada en el análisis de 56 paneles comerciales de seroconversión y comparada con pruebas HBsAg registradas. El test Elecsys HBsAg II demostró detectar la seroconversión en todos los paneles de forma equivalente o más temprana que otros test de HBsAg.

### Referencias bibliográficas

- Gerlich W. Viral Hepatitis. Section 2, Churchill Livingstone, Ed. Zuckermann AJ, Thomas HC, 1993:83-113.
- Hollinger FB. Hepatitis B virus. In Fields BN, Knipe DM (eds). Virology ed. 2 New York Raven Press 1990;2:2171-2236.
- Couroucé-Pauty AM, Plancon A, Soulier JP. Distribution of HBsAg Subtypes in the World. Vox Sang 1983;44:197-211.
- Gerlich W. Diagnostic Problems Caused by HBsAg Mutants – A Consensus Report of an Expert Meeting. Intervirology 2004;47:310-313.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic Diagnosis of Acute and Chronic Viral Hepatitis. Seminars in Liver Disease 1991;11(2):73-83.
- Frosner G, Schomerus H, Wiedmann KH, et al. Diagnostic significance of quantitative HBsAg determination in acute and chronic hepatitis B infection. Eur J Clin Microbiol 1982;1:52-58.
- CDC. Prevention of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus: Prenatal Screening of all Pregnant Women for Hepatitis-B-Surface Antigen: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1988;37:341-355.
- Stiko Recommendations, Bundesgesundheitsbl. 1996;1/96:32-42.

9 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

10 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

### Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

<b>CONTENT</b>	Contenido del estuche
<b>SYSTEM</b>	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
<b>REAGENT</b>	Reactivo
<b>CALIBRATOR</b>	Calibrador
<b>→</b>	Volumen tras reconstitución o mezcla
<b>GTIN</b>	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

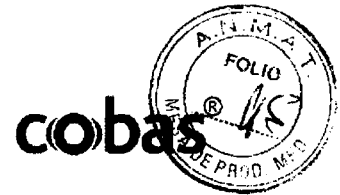
© 2016, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com



# HBsAg II



REF



SYSTEM

04687787 190

100

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

## Español

### Información del sistema

Analizador cobas e 411; número de test 900  
Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602;  
código de aplicación 250

### Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas e.

### Aprobación regulatoria

El presente test ha obtenido el marcado CE cumpliendo con la Directiva 98/79/CE. El funcionamiento del test ha sido establecido y certificado por un organismo de notificación según las especificaciones técnicas comunes (CTS) para el uso diagnóstico y el cribado de donaciones de sangre.

### Características

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, un polipéptido de tamaño variable, es un componente de la envoltura externa de la partícula del virus de la hepatitis B (HBV).<sup>1</sup> La sangre de personas infectadas con HBV contiene, adicionalmente a las partículas infecciosas intactas del HBV, un exceso de partículas más pequeñas "vacías" no infecciosas que también contienen el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.<sup>2</sup> Todas las partículas tienen en común al determinante a del HBsAg, contra el cual se dirige principalmente la respuesta inmune. Bajo la denominación de determinante a se agrupan varios subtipos de HBsAg denominados d, y, w1-w4, r y q.<sup>3</sup> En un ambiente de presión selectiva (causada por un tratamiento antiviral o por el sistema inmunológico mismo), el virus puede expresar diferentes tipos de mutantes de HBsAg viables (los así llamados mutantes de escape). Algunos mutantes pueden hacer que los análisis HBsAg de uso comercial pierdan su capacidad de detección.<sup>4</sup> El test Elecsys HBsAg II fue especialmente concebido para detectar una multitud de estos mutantes.

La detección del HBsAg en suero o plasma humanos indica una infección por el virus de la hepatitis B. El HBsAg constituye el primer marcador inmunológico y generalmente está presente días o incluso semanas antes de que aparezcan los síntomas clínicos. El HBsAg se observa en personas con infecciones agudas y crónicas por la hepatitis B.

La determinación del HBsAg se aplica en el proceso diagnóstico para identificar a personas infectadas por el virus de la hepatitis B así como para evitar su transmisión mediante la sangre y los hemoderivados.

Las pruebas de HBsAg también se emplean para controlar el curso de la enfermedad en personas con una infección aguda o crónica por el HBV<sup>5</sup> y, en su caso, para controlar la eficacia del tratamiento antiviral.<sup>6</sup>

Adicionalmente, las pruebas de HBsAg se recomiendan como parte del cuidado prenatal, a fin de iniciar medidas apropiadas para prevenir en lo posible la transmisión de una infección de HBV al recién nacido.<sup>7,8</sup>

El test Elecsys HBsAg II emplea anticuerpos monoclonales y policlonales anti-HBs (de ratón y oveja) para la determinación del HBsAg.

### Principio del test

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1.ª incubación: 50 µL de muestra, dos anticuerpos monoclonales biotinilados anti-HBsAg y una mezcla de anticuerpo monoclonal anti-HBsAg y anticuerpos policlonales anti-HBsAg marcados con quelato de rutenio<sup>9</sup> forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia obtenida del producto de reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como HBSAG II.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:

Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Anticuerpos anti-HBsAg-biotina (tapa gris), 1 frasco, 8 mL:

Dos anticuerpos biotinilados monoclonales anti-HBsAg (ratón) > 0.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.5; conservante.

R2 Anticuerpo anti-HBsAg-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tapa negra), 1 frasco, 7 mL:

Anticuerpo monoclonal anti-HBsAg (ratón), anticuerpos policlonales anti-HBsAg (oveja) marcados con quelato de rutenio > 1.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 8.0; conservante.

HBSAG II Cal1 Calibrador 1 negativo (tapa blanca), 2 frascos de 1.3 mL c/u:

Suero humano, conservante.

HBSAG II Cal2 Calibrador 2 positivo (tapa negra), 2 frascos de 1.3 mL c/u:

HBsAg aproximadamente. 0.5 UI/mL en suero humano, conservante.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso.

Los calibradores han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentaron anticuerpos anti HCV, anti-HIV ni HBsAg (sólo HBSAG II Cal1).

Los métodos analíticos fueron efectuados con pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

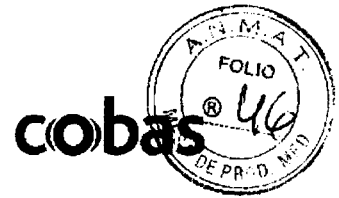
El suero que contiene HBsAg (HBSAG II Cal2) fue inactivado utilizando β-propiolactona y rayos ultravioleta.

Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.<sup>9,10</sup>

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT

# HBsAg II



## Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche están listos para el uso y se suministran en los frascos propios del sistema.

Analizador **cobas e 411**: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos tan pronto como fuera posible y conservar a 2-8 °C en posición vertical.

Para evitar posibles efectos de evaporación, no deberían efectuarse más de 5 procedimientos de calibración por juego de frascos de calibradores.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**: Si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, trasvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar un solo procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

**Advertencia:** las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente al sistema **cobas 8000**. Si utiliza el sistema **cobas 8000**, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera habitual.

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del pack de reactivos	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, <b>cobas e 601</b> y <b>cobas e 602</b>	4 semanas
en los analizadores <b>cobas e 411</b>	4 semanas
en los analizadores <b>cobas e 411</b>	6 semanas, si se conserva alternadamente en el refrigerador y en los analizadores (hasta un total de 42 horas a 20-25 °C)

## Estabilidad de los calibradores

sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
En los analizadores <b>cobas e 411</b> , a 20-25 °C	hasta 5 horas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, <b>cobas e 601</b> y <b>cobas e 602</b> , a 20-25 °C	emplear una sola vez

Conservar los calibradores en posición vertical a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

## Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico, ACD, CPD, CP2D, CPDA y citrato de sodio así como plasma recogido en tubos que contienen gel de separación.

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

Estabilidad: 5 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C. Las muestras pueden congelarse hasta 4 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras o sistemas seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y calibradores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del test Elecsys HBsAg II ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o fluidos corporales que no sean suero y plasma.

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 6 etiquetas para los frascos

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04687787190, PreciControl HBsAg II para 16 x 1.3 mL
  - [REF] 11820648122, HBsAg Confirmatory Test, 2 x 1.0 mL de reactivo de confirmación y reactivo de control
  - [REF] 11776578322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
  - Equipo usual de laboratorio
  - Analizador MODULAR ANALYTICS E170 o analizador **cobas e**
- Accesorios para el analizador **cobas e 411**:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
  - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de medida
  - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
  - [REF] 11933159001, Adapter for SysClean
  - [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
  - [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
  - [REF] 11800507001, Clean-Liner

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:

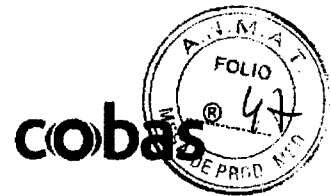
- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente al finalizar un ciclo y tras cambiar de reactivos
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Accesorios para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

IF-2019-05955339-APN-DNFM#ANMAT

# HBsAg II



## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente (excepto el analizador **cobas e 602**).

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Después de efectuar una calibración, conservar los calibradores a 2-8 °C o desecharlos (analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601 y cobas e 602**).

## Calibración

**Trazabilidad:** Este método ha sido estandarizado frente al estándar del NIBSC (número de código: 00/588; Segundo Estándar Internacional de la OMS para HBsAg, subtipo adw2, genotipo A; UI/mL).

También se analizaron los siguientes materiales de referencia del Instituto Paul Ehrlich de Langen, Alemania, (resultados expresados en UI/mL) y se compararon con el estándar de la OMS:

Estándar AD del Instituto Paul Ehrlich (IPE): ficha informativa 1985, subtipo AD; 1000 UI/mL; inactivado

Estándar AY del IPE: ficha informativa 1985, subtipo AY; 1000 UI/mL; inactivado

(1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.34 UI/mL del estándar AY del IPE y 1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.44 UI/mL del estándar AD del IPE)

### Intervalo de calibraciones:

Efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con los calibradores HBSAG II Cal1, HBSAG II Cal2 y reactivos frescos registrados como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio puede asegurar una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (al emplear el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl HBsAg II está fuera del intervalo definido
- más frecuentemente si así lo prevén las regulaciones pertinentes

Intervalo de las señales de electroquimioluminiscencia (counts/cuentas) para los calibradores:

calibrador negativo (HBSAG II Cal1): 600-1700,  
calibrador positivo (HBSAG II Cal2): 3000-11000

## Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl HBsAg II.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

### Nota:

Por razones técnicas, los valores diana reasignados y válidos únicamente

para una combinación específica de un reactivo y un lote de control deben ser introducidos manualmente en todos los analizadores (excepto en el analizador **cobas e 602**). Para ello, se recomienda consultar la ficha de valores incluida en el pack de reactivos o en el estuche PreciControl para asegurarse de utilizar los valores diana correctos.

Si se emplea un nuevo lote de reactivo o de control, el analizador utilizará los valores originales codificados en los códigos de barras del control.

## Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en la medición de HBSAG II Cal1 y HBSAG II Cal2.

El resultado de una muestra se indica como reactivo o no reactivo y también en forma de índice de cut-off (señal de la muestra/cut-off).

## Interpretación de los resultados

Las muestras con un índice de cut-off < 0.90 son no reactivas en el test Elecsys HBsAg II. Estas muestras se consideran negativas para el HBsAg y no requieren análisis posteriores.

Las muestras con un índice de cut-off dentro del intervalo  $\geq 0.90$  a < 1.0 se consideran limitrofes en el test Elecsys HBsAg II.

Las muestras con un índice de cut-off  $\geq 1.0$  se consideran reactivas.

Se recomienda volver a analizar por duplicado con el test Elecsys HBsAg II todas las muestras inicialmente reactivas o limitrofes. Si en ambos casos se obtienen valores < 0.90 para el índice de cut-off, la muestra se considera negativa para HBsAg. Las muestras inicialmente reactivas o limitrofes con un índice de cut-off  $\geq 0.90$  en cualquiera de las redeterminaciones se consideran repetidamente reactivas. Las muestras repetidamente reactivas deben confirmarse empleando un ensayo independiente de neutralización (Elecsys HBsAg Confirmatory Test).

Las muestras confirmadas por neutralización con anticuerpos humanos anti-HBs se consideran positivas para HBsAg.

## Limitaciones del análisis - interferencias

El test no se ve afectado por ictericia (bilirubina < 684  $\mu\text{mol/L}$  o < 40 mg/dL), hemólisis (Hb < 1.24 mmol/L o < 2 g/dL), lipemia (Intralipid < 22.8 mmol/L o < 2000 mg/dL) ni biotina < 164 nmol/L o < 40 ng/mL.

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración de 6210 UI/mL.

Con el test Elecsys HBsAg II, no se detectó ningún resultado falsamente negativo causado por el efecto prozona hasta una concentración de 1.5 millones de UI/mL.

No se registraron indicios de una pérdida significativa de la sensibilidad o especificidad en muestras con concentraciones elevadas de IgM de hasta 3678 mg/dL, de IgA hasta 3250 mg/dL y de IgG hasta 3817 mg/dL.

No se detectaron interferencias significativas con 21 fármacos de uso común.

Los conocimientos científicos actuales aún no permiten comprobar siempre y sin excepción todas las muestras o personas infectadas con HBsAg con los métodos de ensayo disponibles. Un resultado de test negativo no descarta con absoluta seguridad la posibilidad de una exposición o una infección por el virus de la hepatitis B. Resultados negativos para muestras de personas expuestas al virus pueden deberse a concentraciones de antígenos inferiores al límite de detección o a la falta de reactividad de los antígenos frente a los anticuerpos empleados en este ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601 y cobas e 602**:

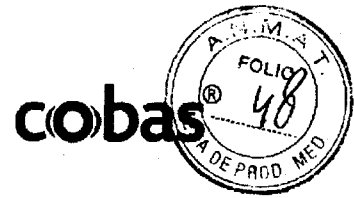
Garantice que el test Elecsys HBsAg II sea incorporado a la lista de "Lavados especiales" (Utilidades → Lavados especiales → Inmuno) en combinación con todos los test incluyendo el propio test Elecsys HBsAg II:

Del test	Paso	Al test	Paso 0	Paso 1	Paso 2
HBsAg II	1	HBsAg II	x	x	x
HBsAg II	1	cada test más	x	x	x

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT



# HBsAg II



Actualice siempre la lista de "Lavados especiales" al incorporar nuevos test.

Asegúrese de activar "Paso 1" y "Paso 2" para realizar el test Elecsys Anti-HBs:

Del test	Paso	Al test	Paso 0	Paso 1	Paso 2
Anti-HBs	1	HBsAg II	-	x	x

Añada las indicaciones descritas introduciéndolas manualmente a la lista de "Lavados especiales". Consulte el manual del operador.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

## Límites e intervalos

Límite de detección

La sensibilidad fue obtenida midiendo la concentración del HBsAg correspondiente a la señal de medición del valor de corte en curvas estándar de diluciones seriadas de estándares de HBsAg (ad y ay) en suero humano negativo para el HBV.

Muestra	Estándares del Instituto Paul Ehrlich				Estándar 00/588 de la OMS	
	Subtipo ad, 1985		Subtipo ay, 1985		Subtipo ad	
	COI	U/mL	COI	U/mL	COI	U/mL
1	88.4	1.999	566	10.0	39.4	2.00
2	44.7	1.005	289	5.04	19.9	0.998
3	3.09	0.047	12.7	0.200	1.64	0.052
4	0.396	0.000	0.421	0.000	0.409	0.000
Sensibilidad de corte (punto de corte = 0.9)	≤ 0.04 U/mL		≤ 0.04 U/mL		≤ 0.1 U/mL	

## Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

## Precisión

La precisión ha sido determinada a partir de reactivos Elecsys, sueros humanos y controles.

Analizador cobas e 411						
Muestra	Repetibilidad <sup>b)</sup>			Precisión intermedia <sup>c)</sup>		
	Media COI <sup>d)</sup>	DE COI	CV %	Media COI	DE COI	CV %
SH <sup>e)</sup> , negativo	0.333	0.026	7.7	0.429	0.043	10.1
SH, ligeramente positivo	3.95	0.088	2.2	1.43	0.082	5.7
SH, positivo	55.7	2.19	3.9	113	1.28	1.1
PreciControl HBSAG II 1	0.505	0.042	8.3	0.380	0.044	11.7
PreciControl HBSAG II 2	3.77	0.055	1.5	3.41	0.113	3.3

b) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)

c) Precisión intermedia = precisión interensayo (n = 10)

d) COI = índice de corte

e) SH = suero humano

Muestra	Repetibilidad <sup>b)</sup>			Precisión intermedia <sup>c)</sup>		
	Media COI	DE COI	CV %	Media COI	DE COI	CV %
SH, negativo	0.412	0.036	8.7	0.346	0.082	23.8
SH, ligeramente positivo	2.42	0.048	2.0	2.34	0.141	6.0
SH, positivo	284	3.27	1.2	280	11.2	4.0
PreciControl HBSAG II 1	0.455	0.038	8.5	0.439	0.049	11.2
PreciControl HBSAG II 2	3.59	0.075	2.1	3.61	0.126	3.49

f) Precisión intermedia = dentro del laboratorio (protocolo modificado (EP5-A) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute); 6 veces al día durante 10 días (n = 60)

## Especificidad analítica

Se han analizado 1596 muestras que contienen sustancias potencialmente interferentes con el test Elecsys HBsAg II:

- con anticuerpos contra los virus de HA, HC, IH, TLH, CM, EB, HS, la rubéola, el parvovirus, el virus varicela-zoster, el parásito Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, borelia y listeriosis
- con autoanticuerpos (ANA, LES), títulos elevados de factor reumatoide o anticuerpos HAMA
- positivas para paperas, sarampión, malaria
- tras vacunación contra el HBV y la influenza
- de pacientes con gammopatía monoclonal y mieloma/infoma múltiple, pacientes bajo diálisis o pacientes con hepatopatías por alcoholismo
- de embarazadas

No se registraron resultados falsos positivos. 14 muestras fueron positivas para HBsAg (1 de cada grupo de pacientes con resultados positivos para los anticuerpos contra el virus de HA, IH, HTL y EB; 1 de un paciente bajo diálisis y 9 de embarazadas). 2 muestras (1 tras vacunación contra el HBV y 1 con FR elevados) fueron inicialmente positivas, pero negativas tras realizar la segunda medición. La especificidad general fue del 100 % (límite inferior de confianza del 95 %, unilateral: 99.81 %).

## Sensibilidad clínica

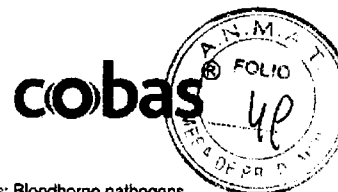
Con el test Elecsys HBsAg II se analizó un total de 1025 muestras confirmadas positivas para HBsAg de varias etapas de la enfermedad. 1024 muestras fueron identificadas correctamente (1 muestra fue repetidamente negativa (COI de 0.81-0.88), neutralizada positiva con el test Elecsys HBsAg Confirmatory Test; negativa en un tercer análisis de HBsAg, negativa para anticuerpos anti-HBs, negativa para anticuerpos anti-HBe, negativa para el HBeAg y positiva para los anticuerpos anti-HBc). La sensibilidad en este grupo de 1025 muestras fue del 99.9 %.

Un total de 156 muestras genotipizadas (genotipo A (30), B (8), C (11), C/E (1), D (68), E (17), F (17), G (3), sin asignar (1)) y todos los subtipos conocidos del HBsAg (CNTS "Centre National de la Transfusion Sanguine", n = 9 paneles de subtipos) fue analizado con el test Elecsys HBsAg II. Todas las muestras fueron positivas excepto 6 (2 del genotipo A, 1 del genotipo D y 3 del genotipo E) de ADN del HBV negativo o bajo (también negativas en los otros test de HBsAg). Un total de 115 muestras que comprenden diferentes mutaciones del HBsAg fueron analizadas con el test Elecsys HBsAg II y comparadas con otras 3 pruebas de HBsAg registradas.

Panel de mutantes	Analizado/positivo con Elecsys HBsAg II
Panel 1 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando sustituciones de aminoácidos relacionadas a resistencia contra las vacunas, resistencia contra el tratamiento con inmunoglobulina humana contra la HB o reactividad menoscabada del HBsAg)	41/40 <sup>e)</sup>

IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT

# HBsAg II



Panel de mutantes	Analizado/positivo con Elecsys HBsAg II
Panel 2 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando alteraciones de otros aminoácidos)	24/24
Panel 3 de muestras nativas mutantes	19/17 <sup>h)</sup>
Panel de muestras mutantes recombinantes	31/31
Total	115/112

g) muestra (mutación G145R) negativa en todos los análisis (COI de 0.1-0.8); todas las mediciones fueron efectuadas con una dilución a 1:40 (SFB: suero fetal bovino)

h) muestras (mutación M133L/M143T/G145R y mutación T45S/M49R/113T/114/1186P, respectivamente) negativas en todas las pruebas, la primera mutación fue analizada con 3 pruebas (COI de 0.03-0.76), la segunda mutación fue analizada con 4 pruebas (COI de 0.03-0.78)

El test Elecsys HBsAg II mostró una muy buena concordancia con los datos indicados en la información del producto de 8 paneles de funcionamiento (Boston Biomedica, Inc.), con 140 muestras positivas de 150 muestras analizadas. Dado que todas las muestras declaradas como positivas fueron positivas en el test Elecsys HBsAg II, se obtuvo una sensibilidad del 100 %.

### Especificidad clínica

La especificidad del test Elecsys HBsAg II comprobada en un grupo de 6360 donantes de sangre dio los siguientes resultados: muestras inicialmente reactivas (IR) 99.91 %; muestras repetidamente reactivas (RR) 99.98 %.

En un grupo de 3593 muestras de rutina diaria (pacientes hospitalizados, pacientes ambulatorios, pacientes preoperatorios, profesionales de la salud y voluntarios anónimos), la especificidad (IR y RR) fue del 99.88 %.

Grupo	Número	Inicialmente reactivo	Repetidamente reactivo	Confirmado positivo
Donantes de sangre	6360	8	3	2
Pacientes hospitalizados	3593	181	176 <sup>i)</sup>	122 <sup>j)</sup>

i) 5 muestras no pudieron reanalizarse debido a que el volumen de muestra no era suficiente

j) 55 muestras no pudieron ser neutralizadas debido a que el volumen de muestra no era suficiente, 1 muestra fue negativa con el test Elecsys HBsAg II

### Paneles de seroconversión

La sensibilidad de seroconversión del test Elecsys HBsAg II ha sido demostrada en el análisis de 56 paneles comerciales de seroconversión y comparada con pruebas HBsAg registradas. El test Elecsys HBsAg II demostró detectar la seroconversión en todos los paneles de forma equivalente o más temprana que otros test de HBsAg.

### Referencias bibliográficas

- Gerlich W. Viral Hepatitis. Section 2, Churchill Livingstone, Ed. Zuckermann AJ, Thomas HC, 1993:83-113.
- Hollinger FB. Hepatitis B virus. In Fields BN, Knipe DM (eds). Virology ed. 2 New York Raven Press 1990;2:2171-2236.
- Couroucé-Pauty AM, Plancon A, Soulier JP. Distribution of HBsAg Subtypes in the World. Vox Sang 1983;44:197-211.
- Gerlich W. Diagnostic Problems Caused by HBsAg Mutants – A Consensus Report of an Expert Meeting. Intervirology 2004;47:310-313.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic Diagnosis of Acute and Chronic Viral Hepatitis. Seminars in Liver Disease 1991;11(2):73-83.
- Frösner G, Schomerus H, Wiedmann KH, et al. Diagnostic significance of quantitative HBsAg determination in acute and chronic hepatitis B infection. Eur J Clin Microbiol 1982;1:52-58.
- CDC. Prevention of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus: Prenatal Screening of all Pregnant Women for Hepatitis-B-Surface Antigen: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1988;37:341-355.
- Stiko Recommendations, Bundesgesundheitsbl. 1996;1/96:32-42.

9 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

10 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

### Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

<b>CONTENT</b>	Contenido del estuche
<b>SYSTEM</b>	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
<b>REAGENT</b>	Reactivo
<b>CALIBRATOR</b>	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
<b>GTIN</b>	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com



IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT



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

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

**Número:** IF-2019-05955339-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 30 de Enero de 2019

**Referencia:** 1-47-3110-8056-17-1

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 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: 2019.01.30 13:38:12 -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: 2019.01.30 13:38:13 -03'00'