



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

Disposición

Número: DI-2018-5441-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 24 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-3110-3626/17-7

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3626/17-7 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 de los Productos para diagnóstico de uso "in vitro" denominados: 1) ADVIA CENTAUR THEO 2; y 2) Calibrator 27.

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° 6694 de los productos para diagnóstico de

uso in vitro denominados: 1) ADVIA CENTAUR THEO 2; y 2) Calibrator 27; autorizado según Disposición N° 2628/11.

ARTICULO 2°.- Acéptese NUEVOS NOMBRES COMERCIALES: 1) **ADVIA CENTAUR Theophylline 2**; 2) **ADVIA CENTAUR Calibrator 27 (THEO 2)** y NUEVA INDICACIÓN DE USO: Para ser usado en los distintos modelos de los sistemas ADVIA Centaur.

ARTICULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-17654144-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación de la presente disposición al Certificado de Inscripción N° 6694.

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° 1-47-3110-3626/17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.24 10:43:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledc
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.24 10:43:34 -03'00'



SIEMENS

ADVIA Centaur[®]
ADVIA Centaur[®] XP
ADVIA Centaur[®] XPT
 Immunoassay Systems

Teofilina 2 (THEO 2)

Revisión actual y fecha ^a	Rev. J, 2014-08	
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur [®] THEO 2 (250 pruebas)	REF 08838753 (128380)
	Ensayo ADVIA Centaur THEO 2 (50 pruebas)	REF 03009619 (128379)
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales requeridos pero no suministrados	ADVIA Centaur Calibrator 27	REF 08501406 (128304)
Tipos de muestras	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA	
Rango del ensayo	0,5–40 µg/ml (2,8–222 µmol/l)	
Conservación de los reactivos	2–8°C	
Estabilidad de los reactivos en el sistema	14 días	

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

Uso previsto

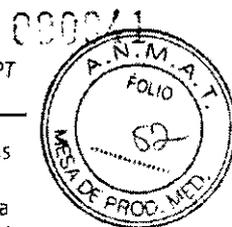
Para uso como diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de teofilina en suero o en plasma con los sistemas ADVIA Centaur[®], ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT.

Resumen y explicación

La teofilina (1,3-dimetilxantina) es un potente broncodilatador y estimulante respiratorio empleado con frecuencia como tratamiento profiláctico para controlar los síntomas del asma crónico^{1,2}. La teofilina también se emplea para tratar episodios asmáticos graves, apnea neonatal, respiración de Cheyne-Stokes y el edema pulmonar grave³.

La teofilina tiene un rango terapéutico reducido en suero de 10 a 20 µg/ml (55,5 a 111 µmol/l)⁴. Puede darse toxicidad cuando los niveles de teofilina en suero superan los 20 µg/ml (111 µmol/l). Los efectos secundarios tóxicos van de dolor de cabeza y leve sensación de náusea a daños en el sistema nervioso central o muerte^{1–5}. Además, los niveles de teofilina en suero por debajo de 10 µg/ml (55,5 µmol/l) pueden resultar ineficaces para tratar el asma crónico^{1–5}.

Bióc. Ignacio Oscar Fresa
 IF-2018-17634144-2018-DNPM#ANMAT
 Director Técnico
 Siemens Healthcare S.A.



El nivel óptimo de teofilina para cada paciente lo determina el médico tras una serie de pruebas y la evaluación del paciente. La capacidad de una persona para absorber y metabolizar la teofilina se ve afectada por diversos factores, incluidos el sexo, el peso, la genética, la edad, la dieta, el consumo de tabaco, el consumo de drogas, la exposición a sustancias ambientales, el uso con otros fármacos, el funcionamiento hepático y renal y el estado patofisiológico^{2,3,6}. En neonatos y adultos con insuficiencia cardíaca congestiva, puede prolongarse la semivida (20 a 30 horas)⁶. Es esencial supervisar y mantener los niveles de teofilina del paciente mediante la supervisión del fármaco terapéutico para reducir el riesgo de sobre o infra medicación para una terapia continua eficaz^{2,3,6}.

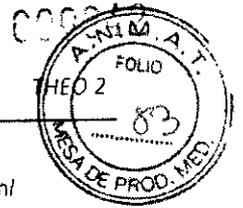
Principios del análisis

El ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La teofilina presente en la muestra del paciente compete con la teofilina marcada con éster de acridinio presente en el reactivo Lite por una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal de ratón anti-teofilina unido a anticuerpo monoclonal de captura de ratón, que está covalentemente unido a partículas paramagnéticas de la fase sólida.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Conservación	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur THEO 2 ReadyPack [®] ; reactivo Lite	5,0 ml/cartucho de reactivo teofilina marcada con éster de acridinio (~0,3 ng/ml) en tampón salino con albúmina de suero bovino y azida de sodio (0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 14 días
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur THEO 2 ReadyPack; reactivo de fase sólida	22,5 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal de ratón anti-teofilina (~3 mg/ml) unido a anticuerpo monoclonal de captura de ratón (~14 mg/ml) unido de forma covalente a partículas paramagnéticas en tampón salino con albúmina de suero bovino y azida sódica (0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 14 días
Cartucho de reactivo auxiliar ADVIA Centaur ReadyPack; Multi-Diluent 3 ^a [MOD. 3] (Multi-diluyente 3)	5,0 ml/cartucho de reactivo plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase En el sistema: 28 días consecutivos después de acceder al cartucho de reactivo auxiliar
ADVIA Centaur Multi-Diluent 3 ^a [MOD. 3] (Multi-diluyente 3)	50 ml/vial plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Véase *Materiales opcionales*



Advertencias y precauciones

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en www.siemens.com/agnostics.



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 establecidas⁷⁻⁹.



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 eliminarlos, enjuague los reactivos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas. La eliminación en los sistemas de drenaje debe estar en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

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

Para uso en el diagnóstico *in vitro*.

Preparación de reactivos

Todos los reactivos son líquidos y están listos para usarse.



PRECAUCIÓN

Mezclar manualmente todos los cartuchos de reactivos primarios antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente la parte inferior del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y vuelvan a estar en suspensión. Para obtener más información sobre la preparación de reactivos para su utilización, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.



PRECAUCIÓN

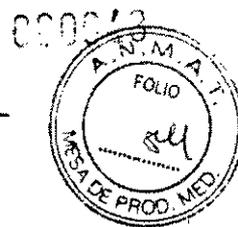
Desechar los cartuchos de reactivo primario al finalizar el intervalo de estabilidad en el instrumento. No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Conservación y estabilidad

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

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

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



Recogida y manipulación de muestras

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

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

Los efectos de los anticoagulantes sobre el ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 se evaluaron usando seis series de sangre de donantes compatibles dispensadas en tubos de recogida de suero con tapón rojo y tubos con heparina y EDTA. Se añadió a cada muestra teofilina [en una concentración de 15 µg/ml (83,3 µmol/l)] y se determinó el porcentaje de recuperación. Se procesaron cinco repeticiones de cada una de las muestras. Se observó que el porcentaje de recuperación de las muestras recogidas en tubos de heparina y EDTA era equivalente al de las muestras recogidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo.

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ofrece las siguientes recomendaciones para la manipulación y conservación de las muestras de sangre¹⁰:

- Todas las muestras de sangre deben recogerse 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.

El objetivo de incluir información sobre el manejo y el almacenamiento es proporcionar una guía a los usuarios. Es responsabilidad de cada laboratorio utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios si establecen criterios de estabilidad diferentes para satisfacer necesidades específicas.

Procedimiento

Materiales suministrados

Se proporcionan los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
08838753 (128380)	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack que contienen reactivo Lite y fase sólida para ADVIA Centaur THEO 2 Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur THEO 2 Master Curve	250
03009619 (128379)	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo Lite y fase sólida para ADVIA Centaur THEO 2 Lite Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur THEO 2 Master Curve	50



Materiales requeridos pero no suministrados

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

Componente	Descripción	
REF 08501406 (128304)	ADVIA Centaur Calibrator 27	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H

Materiales opcionales

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

Componente	Descripción	
REF 05389133 (110315)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 3 (Multi-diluyente 3)	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho <input type="checkbox"/> MDIL 3
REF 06223468 (672192)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 3 (Multi-diluyente 3)	50 ml/vial <input type="checkbox"/> MDIL 3
REF 128399	ADVIA Centaur THEO 2 Master Curve Material	7 x 1 ml

Principio del análisis

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

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- Dispensa 20 µl de muestra en una cubeta.
- Dispensa 450 µl de fase sólida y 100 µl de reactivo Lite e incuba durante 7,5 minutos a 37°C.
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua de grado reactivo.

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

- Dispensa 300 µl de reactivo ácido y 300 µl de reactivo base para iniciar la reacción quimioluminiscente.
- Informa de 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 teofilina 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.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar ADVIA Centaur Multi-Diluent 3 en la entrada para reactivos auxiliares.



Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 20 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 más información sobre la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Nota El volumen de muestra necesario para realizar diluciones en el sistema es diferente del volumen de muestra necesario para realizar una única determinación. Para obtener información detallada, consultar *Diluciones*.

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

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

Estabilidad en el sistema

Los reactivos para ensayos ADVIA Centaur Theophylline 2 son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 14 días.

Realización de una calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2, utilice el ADVIA Centaur Calibrator 27. Realizar la calibración siguiendo las instrucciones de uso del calibrador.

Intervalo de calibración

Calibrar el ensayo al final del intervalo de calibración de 14 días.

Además, el ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 requiere una calibración a dos puntos:

- Cuando cambien los lotes 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 la curva maestra

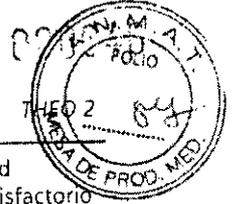
El ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo Lite y fase sólida. Para cada número de lote nuevo de reactivo Lite y de fase sólida, usar el lector de código de barras o el teclado para introducir los valores de la curva maestra en el sistema. La tarjeta de la curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Realización del control de calidad

Seguir las regulaciones gubernamentales o los requisitos de autorización con respecto a la periodicidad del control de calidad.

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 después de una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras de control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.



Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad disponibles en el mercado con al menos 2 niveles (bajo y alto). Se alcanza un nivel satisfactorio de rendimiento cuando los valores de analito obtenidos permanecen dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, según se determine mediante un plan interno de control de calidad del laboratorio.

Aplicación de acciones correctivas

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores esperados o dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informar los resultados. Realizar las siguientes acciones:

- Comprobar que los materiales no hayan caducado.
- Comprobar que se haya realizado el mantenimiento requerido.
- Comprobar que el procedimiento se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Volver a realizar la prueba con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, solicitar ayuda a su proveedor de asistencia técnica o distribuidor local.

Resultados

Efecto de la temperatura ambiente en los resultados



PRECAUCIÓN

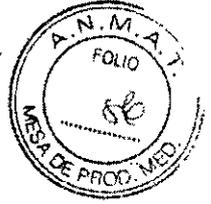
El rango de funcionamiento del ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 es de 20–25°C (68–77°F). No notifique los resultados del ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 si la temperatura del laboratorio está por debajo de los 20°C (68°F) o por encima de los 25°C (77°F). El ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 es susceptible a los cambios de temperatura ambiente, los cuales pueden afectar a las recuperaciones de las muestras de pacientes y los controles. Las recuperaciones de las muestras de pacientes y los materiales de control pueden cambiar más o menos un 3,4% por cada grado Celsius de cambio en el rango de temperatura ambiente de 20–25°C (68–77°F).

Los resultados del control de calidad en este ensayo reflejarán todos los efectos de la temperatura en los resultados del ensayo. Para garantizar el rendimiento óptimo del ensayo, cada laboratorio debe determinar la frecuencia con la que debe procesarse material de control de calidad a partir de las condiciones de temperatura ambiente del laboratorio correspondiente.

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 teofilina en µg/ml (unidades de masa) o µmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 µg/ml = 5,55 µmol/l.



Diluciones

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

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	100

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Las muestras con niveles de teofilina superiores a 40 µg/ml (222 µmol/l) deben diluirse y volver a analizarse para obtener resultados exactos.
- Las muestras de pacientes pueden ser diluidas automáticamente por el sistema o preparadas manualmente.
- Para diluciones automáticas, asegúrese de que esté cargado el ADVIA Centaur Multi-Diluent 3 y configure los parámetros del sistema de la siguiente manera:
Punto de dilución: ≤ 40 µg/ml (222 µmol/l)
Factor de dilución: 2
Para obtener información detallada sobre diluciones automáticas, consultar las instrucciones de uso del sistema.
- Diluir de forma manual las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usar dilución automática, o cuando el protocolo de laboratorio requiere una dilución manual.
- Utilizar Multi-Diluent 3 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 sean matemáticamente correctos para 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.

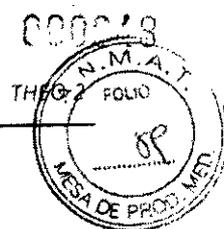
Limitaciones

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir con los inmunoensayos *in vitro*¹¹. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.

Valores esperados

Se ha comunicado previamente un rango terapéutico de 10 a 20 µg/ml (55,5 a 111 µmol/l) para la teofilina⁴.

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 paciente¹².



Características analíticas

Rango de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 mide las concentraciones de teofilina a partir de 0,5–40 µg/ml (2,8–222 µmol/l).

Especificidad

Se enriquecieron muestras de suero con una concentración de teofilina de 15 µg/ml (83,25 µmol/l) los compuestos enumerados a continuación en los niveles indicados. Se compararon los resultados del ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 de las muestras enriquecidas con los resultados de muestras de control no enriquecidas. Estos compuestos mostraron un efecto no significativo (NS) en la medición de teofilina ($p \geq 0,05$, prueba t), o una reactividad cruzada inferior al 5% determinado mediante la siguiente ecuación^{13,14}:

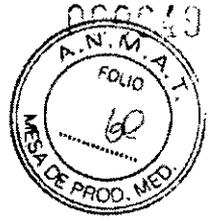
$$\text{Reactividad cruzada} = \frac{\text{concentración de muestra enriquecida} - \text{concentración de muestra no enriquecida}}{\text{concentración del reactivo cruzado}} \times 100$$

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Acetaminofeno	200,0	Amobarbital	100,0
Cafeína	100,0	Difenidramina	11,2
Difilina	150,0	Efedrina	10,0
Epinefrina	120	7-(2-hidroxi-etil) teofilina	300,0
Hipoxantina	10,0	Norepinefrina	7,2
Pentofilina	160,0	Fenobarbital	150,0
Fenilbutazona	1000,0	L-Fenilefrina	20
Fenitoina	100,0	Prednisolona	10
Prednisona	12,0	Ácido salicílico	500,0
Teobromina	120,0	1,3,7-Ácido trimetilúrico	100,0
Ácido úrico	200,0	Xantina	10,0
1-Ácido metilúrico	100,0	1-Metilxantina	100,0
3-Ácido metilúrico	100,0	7-Metilxantina	100,0
1,7-Ácido dimetilúrico	100,0	1,3-Ácido dimetilúrico	100,0
1,7-Dimetilxantina	100,0	8-Cloroteofilina	300,0
3-metilxantina	100,0	Ibuprofeno	20,0
Isoproterenol	200,0		

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-P del CLSI¹⁵.

Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 mide concentraciones de teofilina de hasta 40 µg/ml (222 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 0,5 µg/ml (2,8 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de teofilina 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 Theophylline 2.



Precisión

Se analizaron cinco muestras cuatro veces en doce ensayos, en los tres sistemas (n = 144 para cada muestra), durante un periodo de cuatro días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	% de CV intraserie	CV % entre análisis	% de CV total
6,0	33,3	5,3	3,3	9,6
10,0	55,5	3,7	2,8	8,8
17,3	96,0	4,5	0,8	6,7
20,8	115,4	4,1	1,6	6,3
34,8	193,1	3,8	2,2	6,1

Comparación Exactitud/Método

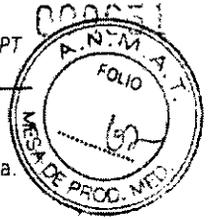
Para 223 muestras dentro del rango de 0,6 a 37,6 µg/ml (3,3 a 208,7 µmol/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 y un método de fluorescencia alternativo se describe con la ecuación siguiente:

$$\text{ADVIA Centaur Theophylline 2} = 1,04 (\text{método FPIA alternativo}) - 0,4 \mu\text{g/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,99

Interferencias

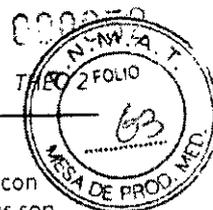
Las muestras de suero que están o son ...	Muestran un cambio < 5% en resultados de hasta ...
hemolizadas	100 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	3000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	10 mg/dl de bilirrubina



Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de teofilina a cinco muestras de suero normales sin teofilina. Las recuperaciones oscilaron entre el 88,2% y el 105,4% con una media del 98,3%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Observada (µmol/l)	% de recuperación
1	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,8	32,7	32,2	98,3
	11,9	10,5	66,0	58,3	88,2
	22,1	21,2	122,7	117,7	95,9
	32,7	31,7	181,5	175,9	96,9
	Media				
2	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,6	32,7	31,1	94,9
	11,9	12,0	66,0	66,6	100,8
	22,1	23,3	122,7	129,3	105,4
	32,7	32,4	181,5	179,8	99,1
	Media				
3	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,9	32,7	32,7	100,0
	11,9	11,5	66,0	63,8	96,6
	22,1	22,4	122,7	124,3	101,4
	32,7	31,8	181,5	176,5	97,2
	Media				
4	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,7	32,7	31,6	96,6
	11,9	11,5	66,0	63,8	96,6
	22,1	21,7	122,7	120,4	98,2
	32,7	32,3	181,5	179,3	98,8
	Media				
5	—	0,0	—	0,0	
	5,9	6,0	32,7	33,3	101,7
	11,9	11,8	66,0	65,5	99,2
	22,1	22,8	122,7	126,5	103,2
	32,7	31,8	181,5	176,5	97,2
	Media				
Media					98,3



Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur Theophylline 2 es conforme a un estándar interno fabricado con material U.S.P. (United States Pharmacopeia). Los valores asignados de los calibradores son conformes a esta estandarización.

Asistencia técnica

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

www.siemens.com/diagnostics

Referencias

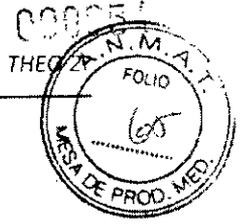
1. Webb-Johnson DC, Andrews JL. Bronchodilator therapy. In: *Drug therapy; reprints from NE J Med*. 1980;5:197-232.
2. Hendeles L, Weinberger M. Drugs in perspective: theophylline, a state of the art review. *Pharmacother*. 1983;3(1):2-44.
3. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline, therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor MJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy*. New York: Townsend and Frank; 1981:53.
4. Arky R. *Physician's Desk Reference*, 49th ed. Medical Economics Data Product Company, Montvale, NJ; 1995:644-646, 848-850, 1219-1222, 1390-1393, 1938-1940, 1942-1944, 2635-2637.
5. Piasfsky KM, Ogilvie RI. Dosage of theophylline in bronchial asthma. In: *Drug Therapy; reprints from the NE J Med*. 1976;2: 98-110.
6. Moyer TP, Pippenger CE, Blanke RV, Blouin RA. Therapeutic drug monitoring. In: Tietz NW, ed. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1987:842-868.
7. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*, 37:377-382, 387, 388.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2001. NCCLS Document M29-A2.
9. Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 1999. NCCLS Document H18-A2.
11. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988;34:27-33.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 1995. NCCLS Document C28-A.
13. Holmes EW, Wyngaarden JB. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease I*. New York, NY: McGraw Hill; 1989:1089.
14. Kawakatso K, Nishimura K, Kawai M, Chikuma M. Separation and determination of theophylline from paraxanthine in human serum by reversed-phase high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal*. 1989; 7(8):965-973.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Proposed Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 1986. NCCLS Document EP7-P.



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 del organismo notificado
	Consultar 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		Impreso con tinta de soja



Marcas comerciales

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

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,609,822; 5,788,928; 6,664,043

Made in: USA

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

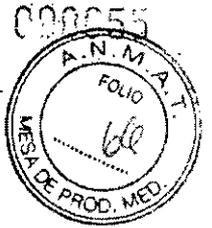


Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

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

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

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



THEO 2

Sistema ADVIA Centaur CP



Reactivos opcionales

REF	Descripción	Contenido
05389133 (110315)	Multidiluyente 3 para ADVIA Centaur MDL 3	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
06223468 (672192)	Multidiluyente 3 MDL 3	50 ml/vial
128399	Material de curva maestra para THEO 2	7 x 1 ml

Resumen y explicación de la prueba

La teofilina (1,3-dimetilxantina) es un potente broncodilatador y estimulante respiratorio que se utiliza a menudo de forma profiláctica para controlar los síntomas del asma crónica^{1,2}. También se utiliza para tratar los episodios de asma aguda, la apnea neonatal, la respiración de Cheyne-Stokes y el edema pulmonar agudo³.

La teofilina tiene un rango terapéutico estrecho en el suero de 10 a 20 µg/ml (55,5 a 111 µmol/l)⁴. Puede producirse toxicidad cuando los niveles de teofilina en el suero son superiores a 20 µg/ml (111 µmol/l). Los efectos secundarios tóxicos varían desde cefalea y náuseas leves hasta lesión del sistema nervioso central y muerte¹⁻⁵. Además, los niveles de teofilina en el suero inferiores a 10 µg/ml (55,5 µmol/l) pueden ser ineficaces en el tratamiento del asma crónica¹⁻⁵.

El nivel óptimo de teofilina para cada individuo debe ser determinado por el médico después de realizar pruebas repetidas y de evaluar al paciente. La capacidad de una persona para absorber y metabolizar la teofilina depende de varios factores, entre los cuales se encuentran el sexo, el peso, la base genética, la edad, la dieta, el hábito tabáquico, el consumo de fármacos, la exposición a sustancias ambientales, la administración concomitante de fármacos, las funciones hepática y renal y el estado fisiopatológico^{2,3,6}. En los neonatos y adultos con insuficiencia cardíaca congestiva, la semivida puede estar prolongada (20 a 30 horas)⁶. Es muy importante vigilar y mantener el nivel de teofilina del paciente mediante la vigilancia de fármacos terapéuticos para reducir los riesgos de una medicación excesiva o insuficiente con el fin de lograr un tratamiento continuado eficaz^{2,3,6}.

Principio del ensayo

El ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La teofilina presente en la muestra del paciente compete con la teofilina marcada con éster de acridinio presente en el reactivo lite por una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal de ratón anti-teofilina, que está unido de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida.

El sistema efectúa automáticamente los pasos siguientes:

- dispensa 20 µl de muestra en una cubeta
- dispensa 450 µl de fase sólida y 100 µl de reactivo lite e incuba los reactivos durante 9,66 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 teofilina presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema.

Recogida y manipulación de las muestras

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

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

Los efectos de los anticoagulantes sobre el ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur se evaluaron usando seis series de sangre de donantes compatibles dispensadas en tubos de recogida de suero con tapón rojo y tubos con heparina y EDTA. Se añadió a cada muestra teofilina en una concentración de 15 µg/ml (83.3 µmol/l) y se determinó la diferencia porcentual. Se procesaron cinco repeticiones de cada una de las muestras. Se comprobó que el porcentaje de recuperación para las muestras recogidas en los tubos con heparina y con EDTA fue equivalente al de las muestras obtenidas en los tubos de recogida de suero con tapón rojo. Los datos se obtuvieron en el sistema ADVIA Centaur.

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

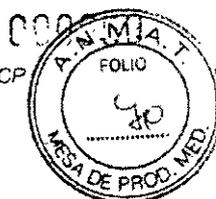
- Todas las muestras de sangre deben extraerse de conformidad con las precauciones universales de venopunción.
- Debe dejarse que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Mantener los tubos tapados y en posición vertical en todo momento.
- No deben utilizarse muestras que hayan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

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

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

THEO 2

Sistema ADVIA Centaur CP



Reactivos



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

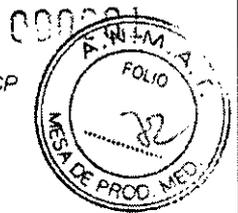
Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Conservación	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para THEO 2 de ADVIA Centaur	Reactivo lite	5,0 ml/ cartucho de reactivo	teofilina marcada con éster de acridinio (~0.3 ng/ml) en solución salina tamponada con seroalbúmina bovina y azida sódica (0,1%)	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.</i>
	Fase sólida	22,5 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-teofilina (~3 µg/ml) unido a anticuerpo monoclonal de ratón de captura (~14 µg/ml) unido covalentemente a partículas paramagnéticas en solución salina tamponada con seroalbúmina bovina y azida sódica (0,1%)	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.</i>
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack de ADVIA Centaur	Multidiluyente	35,0 ml/ cartucho de reactivo	plasma humano con azida sódica (0,1%)	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar

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



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 establecidas⁸⁻¹⁰.

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



Calibración de curva maestra

El ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur CP requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Control de calidad

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

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

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

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

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

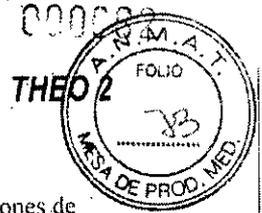
- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Verificar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario,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

Volumen de la muestra

Este ensayo requiere 20 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

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

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	100



Procedimiento del ensayo

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

Notas sobre procedimientos

Cálculos

El sistema presenta los resultados de Teofilina en $\mu\text{g/ml}$ (unidades comunes) o $\mu\text{mol/l}$ (unidades SI); dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es $1 \mu\text{g/ml} = 5,55 \mu\text{mol/l}$.

Diluciones

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras con niveles de teofilina superiores a $40 \mu\text{g/ml}$ ($222 \mu\text{mol/l}$).
- Preparar las muestras de pacientes manualmente o usar la característica de dilución automática.
- Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el Multidiluyente 3 de ADVIA Centaur y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

Punto de dilución: $\leq 40 \mu\text{g/ml}$ ($222 \mu\text{mol/l}$)

Factor de dilución: 2

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

- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 3 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Eliminación

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



Limitaciones

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*¹¹. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.

Las muestras de suero que están o son ...	Demuestran un cambio < 5% en los resultados hasta ...
hemolizadas	100 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	3000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	10 mg/dl de bilirrubina

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

Resultados esperados

Se ha comunicado un rango terapéutico de 10 a 20 µg/ml (55.5 a 111 µmol/l) para la teofilina⁴. 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 paciente¹².

Características de la prueba

Especificidad

Se añadieron a una mezcla de muestras de suero con un nivel de teofilina de 15 µg/ml (83,25 µmol/l) los compuestos enumerados más adelante en las concentraciones indicadas. Los resultados del ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur con las muestras enriquecidas se compararon con los resultados de muestras de control no enriquecidas. Estos compuestos no tuvieron un efecto significativo sobre los valores de teofilina ($p \geq 0,05$; prueba de la t). o la reactividad cruzada fue inferior al 5%, determinada mediante la siguiente ecuación^{13,14}:

$$\text{Reactividad cruzada} = \frac{\text{concentración de muestra enriquecida} - \text{concentración de muestra no enriquecida} \times 100}{\text{concentración del reactante cruzado}}$$

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Paracetamol	200,0	Amobarbital	100,0
Cafeína	100,0	Difenhidramina	11,2
Difilina	150,0	Efedrina	10,0
Epinefrina	120	7-(2-hidroxi)etil-teofilina	300,0
Hipoxantina	10,0	Norepinefrina	7,2
Pentifilina	160,0	Fenobarbital	150,0
Fenilbutazona	1000,0	L-fenilefrina	20
Fenitoína	100,0	Prednisolona	10
Prednisona	12,0	Ácido salicílico	500,0
Teobromina	120,0	Ácido 1,3,7-trimetilúrico	100,0
Ácido úrico	200,0	Xantina	10,0



Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Ácido 1-metilúrico	100,0	1-metilxantina	100,0
Ácido 3-metilúrico	100,0	7-metilxantina	100,0
Ácido 1,7-dimetilúrico	100,0	Ácido 1,3-dimetilúrico	100,0
1,7-dimetilxantina	100,0	8-cloroteofilina	300,0
3-metilxantina	100,0	Ibuprofeno	20,0
Isoprenalina	200,0		

Las interferencias se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur, de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI¹³.

Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur CP mide concentraciones de teofilina de hasta 40 µg/ml (222 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 0.5 µg/ml (2.8 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de teofilina 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 Teofilina 2.

Comparación de métodos

Para 339 muestrás con concentraciones dentro del rango de 0,67 a 34,9 µg/ml (3,71 a 216,4 µmol/l), la relación entre el ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur CP y el ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur se define por la ecuación:

$$\text{Teofilina 2 de ADVIA Centaur CP} = 1,06 (\text{Teofilina 2 de ADVIA Centaur}) - 0,74 \mu\text{g/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,993

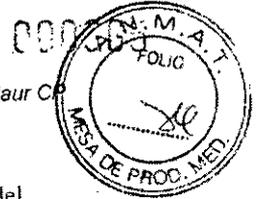
Para 67 muestrás con concentraciones dentro del rango de 1,41 a 28,4 µg/ml (7,82 a 157,7 µmol/l), la relación entre el ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur CP y el ensayo Teofilina de ACS:180® se define por la ecuación:

$$\text{Teofilina 2 de ADVIA Centaur CP} = 1,08 (\text{Teofilina de ACS:180}) - 0,17 \mu\text{g/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,993

THEO 2

Sistema ADVIA Centaur CP



Recuperación con dilución

Se diluyeron cinco muestras de suero humano con concentraciones de teofilina dentro del rango de 23,67 a 35,4 µg/ml (131,4 a 196,6 µmol/l) a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multidiluyente 3 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 94,0% y el 109,0%, con una media del 100,7%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	31,69		175,9		
	1:2	15,43	15,84	85,7	87,9	97,4
	1:4	8,20	7,92	45,5	44,0	103,5
	1:8	4,05	3,96	22,5	22,0	102,4
	Media					101,1
2	—	35,42		196,6		
	1:2	16,80	17,71	93,2	98,3	94,9
	1:4	8,35	8,85	46,3	49,1	94,3
	1:8	4,16	4,43	23,1	24,6	94,0
	Media					94,4
3	—	29,71		164,9		
	1:2	15,24	14,85	84,6	82,4	102,6
	1:4	7,98	7,43	44,3	41,2	107,5
	1:8	4,05	3,71	22,5	20,6	109,0
	Media					106,4
4	—	28,97		160,8		
	1:2	14,35	14,48	79,6	80,4	99,1
	1:4	7,50	7,24	41,6	40,2	103,6
	1:8	3,78	3,62	21,0	20,1	104,4
	Media					102,3
5	—	23,67		131,4		
	1:2	11,90	11,83	66,0	65,7	100,5
	1:4	5,70	5,92	31,6	32,8	96,3
	1:8	2,97	2,96	16,5	16,4	100,5
	Media					99,1
Media					100,7	

10/14

10629997 ES Rev. D, 2015-06

IF-2018-17654144-APN-DNPM#ANMAT
 Oscar Pineda
 M/N 10.209
 Director Técnico
 Siemens Healthcare S.A

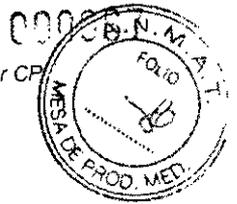
página 26 de 30

**Recuperación por adición**

Se añadieron cantidades variables de teofilina a cinco muestras de suero normal sin teofilina. Las recuperaciones variaron entre el 88,2% y el 105,4%, con una media del 98,3%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,8	32,7	32,2	98,3
	11,9	10,5	66,0	58,3	88,2
	22,1	21,2	122,7	117,7	95,9
	32,7	31,7	181,5	175,9	96,9
	Media				
2	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,6	32,7	31,1	94,9
	11,9	12,0	66,0	66,6	100,8
	22,1	23,3	122,7	129,3	105,4
	32,7	32,4	181,5	179,8	99,1
	Media				
3	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,9	32,7	32,7	100,0
	11,9	11,5	66,0	63,8	96,6
	22,1	22,4	122,7	124,3	101,4
	32,7	31,8	181,5	176,5	97,2
	Media				
4	—	0,0	—	0,0	
	5,9	5,7	32,7	31,6	96,6
	11,9	11,5	66,0	63,8	96,6
	22,1	21,7	122,7	120,4	98,2
	32,7	32,3	181,5	179,3	98,8
	Media				
5	—	0,0	—	0,0	
	5,9	6,0	32,7	33,3	101,7
	11,9	11,8	66,0	65,5	99,2
	22,1	22,8	122,7	126,5	103,2
	32,7	31,8	181,5	176,5	97,2
	Media				
Media					98,3

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



Precisión

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

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
5,71	31,7	2,7	4,3	5,1
14,50	80,5	1,9	2,7	3,3
27,31	151,6	1,6	1,8	2,4

Comprobación de la normalización

El ensayo Teofilina 2 de ADVIA Centaur es conforme a un patrón interno fabricado con material de calidad USP (United States Pharmacopeia). Los valores asignados a los calibradores son conformes a esta normalización.

Asistencia técnica

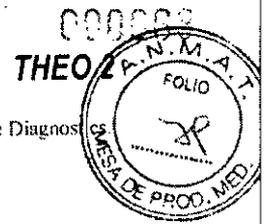
Para obtener servicio al cliente, ponerse en contacto con el proveedor local de servicio técnico.
www.siemens.com/diagnostics

Referencias

- Webb-Johnson DC, Andrews JL. Bronchodilator therapy. In: Drug therapy; reprints from NE Journal of Medicine 1980;5:197-232.
- Hendeles L, Weinberger M. Drugs in perspective: theophylline, a state of the art review. Pharmacotherapy 1983;3(1):2-44.
- Hendeles L, Weinberger M. Theophylline, therapeutic use and serum-concentration monitoring. In: Taylor MJ, Finn AL, editors. Individualizing drug therapy. New York: Townsend and Frank, 1981. p. 53.
- Arky R. Physician's Desk Reference, 49th ed. Medical Economics Data-Product Company, Montvale, NJ; 1995. pp. 644-646, 848-850, 1219-1222, 1390-1393, 1938-1940, 1942-1944, 2635-2637.
- Pinfsky KM, Ogilvie RI. Dosage of theophylline in bronchial asthma. In: Drug Therapy; reprints from the NE Journal of Medicine 1976;2: 98-110.
- Moyer TP, Pippenger CE, Blanke RV, Blouin RA. Therapeutic drug monitoring. In: Tietz NW, editor. Fundamentals of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987. pp. 842-868.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens: Approved Guideline - Third edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
- Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR, 37:377-382, 387, 388.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
- Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document EP7-A2.
- Holmes EW, Wyngaarden JB. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle, editors. The Metabolic Basis of Inherited Disease I. NY: McGraw Hill, 1989. p. 1089.

Sistema ADVIA Centaur CP

ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS:180 son marcas comerciales registradas de Siemens Healthcare Diagnostics
© 2008 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Reservados todos los derechos.
US Pats 4,918,192; 5,110,932; 5,241,070; 5,538,901; 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: 449 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

10629997_ES Rev. D, 2015-06

13 / 14

IF-2018-17654144-APN-DNPM#ANMAT
Blaq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.709
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.
página 29 de 30



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-2018-17654144-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 20 de Abril de 2018

Referencia: 1-47-3110-3626-17-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 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 30715117584
Date: 2018.04.20 15:46:15 -03'00'

Mariela Garcia
Jefe II
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
30715117584
Date: 2018.04.20 15:46:19 -03'00'