



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-3110-572-18-2

VISTO el expediente N° 1-47-3110-572-18-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma WM ARGENTINA S.A. solicita autorización de modificación del registro del Producto para diagnóstico de uso “in vitro” denominado: 1) LIAISON® XL MUREX HBsAg QUANT; 2) LIAISON® XL MUREX CONTROL HBsAg QUANT; 3) LIAISON® XL MUREX HBsAg SPECIMEN DILUENT.

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 el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la modificación del Certificado N° 6193 del producto para diagnóstico de uso

®

®

in vitro denominado: 1) LIAISON XL MUREX HBsAg QUANT; 2) LIAISON XL MUREX CONTROL HBsAg QUANT; 3) LIAISON[®] XL MUREX HBsAg SPECIMEN DILUENT, autorizado según Disposición N° 4967/14.

ARTICULO 2°.- Acéptese la modificación solicitada la nueva indicación de uso del producto: 3) LIAISON[®] XL MUREX HBsAg SPECIMEN DILUENT, será: “SE UTILIZA PARA DILUIR LAS MUESTRAS QUE CONTIENEN CONCENTRACIONES DE HBsAg POR ENCIMA DEL INTERVALO DE ENSAYO (superiores a 150 UI/ml)”, y en el periodo de la vida útil de los productos: 2) LIAISON[®] XL MUREX CONTROL HBsAg QUANT; 3) LIAISON[®] XL MUREX HBsAg SPECIMEN DILUENT que en lo siguiente será: DIECIOCHO (18) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C; asimismo se aceptan los nuevos manuales de instrucciones.

ARTICULO 3°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-70780484-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 6193 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbase 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. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-572-18-2

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.24 11:53:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.24 11:53:04 -0300'

Modificaciones: §11;
 Supresiones: -

LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant (REF 310250)

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

El ensayo LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant emplea la tecnología de la quimioluminiscencia (CLIA) en un ensayo inmunológico para la determinación cuantitativa del antígeno de superficie de la hepatitis viral B (HBsAg) en muestras de suero o plasma humano.

El ensayo debe realizarse sólo en la serie de instrumentos LIAISON® XL Analyzer.

2. SUMARIO Y EXPLICACIÓN DEL TEST

La hepatitis es una enfermedad inflamatoria con etiología tanto no infecciosa como infecciosa, bacteriana o viral, que puede causar daños severos al hígado (5).

La hepatitis viral B es endémica en todo el mundo (11, 13, 20). La infección se propaga sobre todo por vía parenteral, por ejemplo mediante transfusiones de sangre o hemoderivados no controlados para la presencia de HBV, o bien por el uso comunitario de agujas entre drogadictos (2, 5, 11). El virus de la hepatitis B (HBV) se encuentra también en prácticamente todos los líquidos biológicos humanos y puede propagarse mediante el contacto oral y el genital (2, 5, 11, 22). El virus HBV puede ser transmitido también de la madre al hijo por vía perinatal (2).

El período de incubación de la hepatitis viral B es de 90 días en promedio (entre 40 y 180 días). Entre los síntomas más comunes se encuentran el agotamiento, la fiebre, la gastroenteritis y la ictericia (6). La infección por HBV puede causar las siguientes condiciones patológicas: (a) hepatitis ictericia; (b) hepatitis anictérica subclínica; (c) hepatitis fulminante; (d) hepatitis crónica activa o persistente. Aproximadamente el 70% de los pacientes con hepatitis B aguda presenta hepatitis subclínica o anictérica, mientras que el 30% desarrolla hepatitis ictericia. La hepatitis fulminante causada por lisis inmune mediata masiva de los hepatocitos infectados se observa raramente, en aproximadamente 0,1-0,5% de los pacientes (5, 7, 11, 12, 15, 18, 21). En los pacientes que han superado la infección por HBV aguda se observa la normalización de los niveles de alanina aminotransferasa sérica (ALT) en un lapso de tiempo de uno a cuatro meses. Niveles séricos de ALT persistentemente elevados durante más de seis meses indican la progresión de la enfermedad a la hepatitis crónica B. La tendencia a la progresión de la hepatitis B de aguda a crónica depende de la edad en la cual se ha producido la infección. La tendencia alcanza el 90% cuando la infección se contrae en el período perinatal, es del 20-50% cuando la infección se contrae entre un y cinco años de edad y es inferior al 5% en las infecciones contraídas durante la edad adulta.

El virus completo de la hepatitis B (HBV) es un virión de 42 nm de diámetro, que está compuesto por una envoltura externa que contiene el antígeno de superficie de la hepatitis viral B (HBsAg) (1, 10, 16). La envoltura rodea un núcleo que contiene el antígeno del núcleo (core) del virus de la hepatitis B (HBcAg) (3, 8, 14). Dentro del núcleo se encuentra el genoma (HBV-DNA). Otro antígeno, el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) es una proteína del núcleo viral que se encuentra en el torrente sanguíneo durante la replicación viral activa (19). El HBsAg se encuentra en tres variantes diferentes: HBsAg grande (large o LHs), HBsAg medio (middle o MHs), HBsAg pequeño (small o SHs), que representa el componente principal de la envoltura viral. Además de las partículas infecciosas completas, en el suero de las personas afectadas por HBV se observan también unas partículas esféricas y tubulares de 22 nm de diámetro y longitud variable, presentes en una relación de 10^3 - 10^6 partículas incompletas para cada virus maduro. Estas partículas incompletas están formadas sólo por una envoltura de HBsAg sin nucleocápside viral (HBcAg) y sin ácido nucleico (HBV-DNA).

El HBsAg es un antígeno heterogéneo. El determinante principal se denomina *a* y es común para todos los tipos de HBsAg; la región contiene ocho residuos de cisteína que forman puentes disulfuro que mantienen la estructura cuaternaria correcta en la región interna de HBsAg. Otros determinantes importantes del antígeno son los pares *d/y* y *w/r*, que se excluyen mutuamente, es decir, sólo son posibles las combinaciones *adw*, *adr*, *ayw* y *ayr* (16, 17).

La mayor parte de los anticuerpos circulantes son específicos para los epitopos situados en la región interna *a* de HBsAg. Las mutaciones que se producen en esta región (sustitución, inserción y delección de aminoácidos) pueden causar una modificación conformacional que reduce la interacción entre antígeno y anticuerpo, disminuyendo la eficacia de la vacuna. En estos casos la infección también se produce en presencia de anticuerpos anti-HBs (vaccine escape mutants, mutantes capaces de eludir la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna). Por lo tanto, los anticuerpos dirigidos contra el determinante común *a* de la hepatitis *wild-type* usados en los métodos de diagnóstico convencionales pueden no ser capaces de detectar la infección por HBV (diagnostic escape mutants, mutantes capaces de eludir la detección de HBsAg).

El diagnóstico de la hepatitis B se ha basado en la detección de los marcadores serológicos, que ayuda a determinar la presencia de infección por HBV pasada o presente, la fase aguda o crónica de la enfermedad, la respuesta a la terapia y/o el estado inmunitario del paciente (4, 5, 9). El HBsAg es el primer marcador serológico presente en la circulación, mucho antes de la aparición de la sintomatología clínica y es el componente viral que se encuentra generalmente en concentraciones más altas en el suero de los pacientes infectados por el HBV (2, 5). El uso de ensayos cuantitativos para HBsAg y HBeAg ha sugerido recientemente que estos marcadores serológicos pueden ser útiles para identificar los pacientes en condiciones de responder a los tratamientos anti-HBV. Los niveles séricos de HBsAg están correlacionados tanto con HBV-DNA(ccc) circular, cerrado por enlaces covalentes (covalently-closed circular DNA), como con HBV-DNA intrahepático. El significado de la presencia de HBsAg en el suero se determina mediante su evaluación con respecto a la presencia o a la ausencia de los otros marcadores del HBV, a la presentación clínica y a la anamnesis del paciente. Sin embargo, el ensayo del HBsAg es muy importante para la selección de las donaciones de sangre, para reducir la incidencia de la hepatitis post-transfusional por HBV.

WM ARGENTINA S.A.
 MARIA FRETES
 DIRECTORA TECNICA
 M. N. 6129

3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

El método para la determinación cuantitativa de HBsAg es un ensayo de tipo *sandwich* directo, de dos incubaciones, basado en el principio de la quimioluminiscencia (CLIA). El uso de anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos contra epítomos altamente conservados de la región interna de HBsAg asegura una sensibilidad análoga en la detección de mutantes y genotipos diferentes. Estos anticuerpos están en condiciones de detectar el HBsAg cuando se utilizan con una mezcla de detergentes compleja presente en el tampón de incubación.

Una mezcla de anticuerpos monoclonales de ratón se emplea para recubrir las partículas magnéticas (fase sólida) y una mezcla diferente de anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos contra epítomos diferentes está enlazada a un derivado del isoluminol (conjugado anticuerpo-isoluminol). Durante la primera incubación, el HBsAg presente en los calibradores, en las muestras o en los controles enlaza la fase sólida. Durante la segunda incubación, el anticuerpo conjugado reacciona con el HBsAg ya enlazado a la fase sólida. Después de cada incubación, se elimina el material no enlazado mediante un ciclo de lavado.

A continuación, se añaden los reactivos starter que inducen una reacción de quimioluminiscencia. La señal luminosa, y por lo tanto la cantidad de conjugado anticuerpo-isoluminol, se mide con un fotomultiplicador en unidades relativas de luz (RLU, relative light units) y es directamente proporcional a la concentración de HBsAg presente en los calibradores, en las muestras o en los controles.

4. MATERIALES SUMINISTRADOS

Integral de reactivos

Partículas magnéticas (2,5 mL)	[SORB]	Partículas magnéticas recubiertas con anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos contra el HBsAg de reactividad equilibrada para los subtipos <i>ad</i> y <i>ay</i> , albúmina sérica bovina biotinilada, estreptavidina, albúmina sérica bovina, tampón PBS, < 0,1% azida sódica.
Calibrador 1 (3,0 mL)	[CAL1]	Bajos niveles de HBsAg recombinante (obtenido en <i>Hansenula polymorpha</i>) de reactividad equilibrada respecto a los subtipos <i>ad</i> y <i>ay</i> , albúmina sérica bovina, tampón fosfato, EDTA, detergentes, 0,2% ProClin® 300 y un colorante amarillo inactivo. Las concentraciones de los calibradores (UI/mL) están calibradas contra el estándar NIBSC (código 00/588), Segundo Estándar Internacional para el HBsAg de la Organización Mundial de la Salud, subtipo <i>adw2</i> , genotipo A (WHO Second International Standard for HBsAg, subtype <i>adw2</i> , genotype A).
Calibrador 2 (3,0 mL)	[CAL2]	Altos niveles de HBsAg recombinante (obtenido en <i>Hansenula polymorpha</i>) de reactividad equilibrada respecto a los subtipos <i>ad</i> y <i>ay</i> , albúmina sérica bovina, tampón fosfato, EDTA, detergentes, 0,2% ProClin® 300 y un colorante azul inactivo. Las concentraciones de los calibradores (UI/mL) están calibradas contra el estándar NIBSC (código 00/588), Segundo Estándar Internacional para el HBsAg de la Organización Mundial de la Salud, subtipo <i>adw2</i> , genotipo A (WHO Second International Standard for HBsAg, subtype <i>adw2</i> , genotype A).
Tampón J (28 mL)	[BUFJ]	IgG policlonal de ratón no específica, caseína, urea, tampón TRIS, EDTA, detergentes, 0,1% ProClin® 300.
Conjugado (2 x 21 mL)	[CONJ]	IgG monoclonal de ratón dirigida contra el HBsAg de reactividad equilibrada respecto a los subtipos <i>ad</i> y <i>ay</i> , conjugada con un derivado del isoluminol, suero/plasma humano no reactivo para todos los marcadores de la hepatitis viral B, suero de oveja, suero bovino, IgG policlonal de ratón no específica, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, detergentes, 0,2% ProClin® 300, conservantes.
Número de ensayos		200

Todos los reactivos se suministran listos para su uso. El orden de los reactivos refleja el orden con el que se han ensamblado los contenedores en el integral de reactivos.

Materiales requeridos, pero no suministrados

- LIAISON® XL Cuvettes ([REF] X0016).
- LIAISON® XL Disposable Tips ([REF] X0015).
- LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200).
- LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100).
- LIAISON® XL Waste Bags ([REF] X0025).

Otros materiales requeridos

- Controles LIAISON® XL MUREX BsAg Quant (negativo y positivo) ([REF] 310251).
- Diluyente de muestras MUREX LIAISON® XL HBsAg Quant Specimen Diluent ([REF] 310252).

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sólo para uso diagnóstico *in vitro*.

Todas las unidades de suero y plasma utilizadas para la fabricación de los componentes de este kit se han analizado y se han encontrado no reactivas para la presencia de HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 y anti-HIV-2, excepto el control positivo, que es reactivo para HBsAg. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B ha sido tratado mediante calentamiento (60°C por 10 horas) durante el proceso productivo. A pesar de ello, no es seguro que la inactivación sea completa. Sin embargo, visto que ningún método de análisis puede asegurar que los agentes patógenos estén ausentes, todo el material de origen humano se deberá considerar potencialmente infeccioso y manipularlo como tal.

6. NORMAS DE SEGURIDAD

No coma, beba, fume ni se maquille en el laboratorio donde se realiza el ensayo.

No utilice la pipeta con la boca.

Evite el contacto con material potencialmente infectado mediante el uso de vestuario de laboratorio, protectores oculares y guantes desechables. Lávese cuidadosamente las manos al terminar el ensayo.




Evite las salpicaduras y la formación de aerosoles. Las gotas de reactivo biológico deben eliminarse con una solución de hipoclorito sódico que contenga un 0,5% de cloro activo, y los materiales empleados deben tratarse igual que los desechos infectados.

Todas las muestras y los reactivos que contienen materiales biológicos usados en el ensayo deben considerarse posibles transmisores de agentes infecciosos. Los residuos deben manipularse con cuidado y eliminarse de conformidad con el protocolo del laboratorio y las disposiciones legales vigentes en cada país. El material que se vaya a reutilizar tendrá que esterilizarse correctamente de acuerdo con las normas y leyes locales. Compruebe la eficacia del ciclo de esterilización y descontaminación.

No utilice ningún kit o componente después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

De acuerdo con el Reglamento CE 1272/2008 (CLP), los reactivos peligrosos se han clasificado y etiquetado como sigue:



REACTIVOS:	[CAL1], [CAL2], [CONJ]	[BUFJ]
CLASIFICACIÓN:	Skin sens. 1 H317	Acute Tox. 3 H331 Eye Dam. 1 H318 Skin Irrit. 2 Skin sens. 1 H317
PALABRA DE ADVERTENCIA:	Advertencia	Peligro
SÍMBOLOS/PICTOGRAMAS:	 GHS07 Signo de exclamación	  GHS05 Corrosión, GHS06 Calavera y tibias cruzadas
INDICACIONES DE PELIGRO:	H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.	H331 Tóxico en caso de inhalación; H318 Provoca lesiones oculares graves; H315 Provoca irritación cutánea; H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
INDICACIONES DE PRECAUCIÓN:	P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/ los vapores/el aerosol. P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.	P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P304+340 EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la víctima al exterior y mantenerla en reposo en una posición confortable para respirar. P310 Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.
CONTIENE: (solamente sustancias prescritas con arreglo al Artículo 18 del Reglamento CE 1272/2008)	Masa de reacción: 5-cloro-2-metil-4-isotiazol-3-ona [CE N.º 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [CE N.º 220-239-6] (en proporción 3:1) (ProClin® 300)	N-Lauroylsarcosine sodium salt mezcla de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona [Nº CE 247-500-7]; 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [Nº CE 220-239-6] (3:1) (ProClin® 300); t-Octylphenoxy polyethoxy ethanol.

De acuerdo con el Reglamento CE 1272/2008 (CLP), [SORB] se ha etiquetado como EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad.

Para obtener más información, consulte las fichas de datos de seguridad que se encuentran disponibles en el sitio www.diasorin.com.

7. PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

INTEGRAL DE REACTIVOS

Observe escrupulosamente las siguientes precauciones importantes para manipular los reactivos:

Resuspensión de las partículas magnéticas

Las partículas magnéticas deben estar completamente resuspendidas antes de colocar el integral en el instrumento. Siga los pasos indicados a continuación para garantizar la suspensión completa de las partículas:

Antes de quitar la protección de los contenedores, gire hacia adelante y hacia atrás la ruedecilla dentada situada por debajo del contenedor de las partículas magnéticas hasta que la suspensión adopte una coloración morena. Agite horizontalmente el integral de reactivos con delicadeza y sumo cuidado para favorecer la suspensión de las partículas magnéticas (evite la formación de espuma). Controle visualmente el fondo del contenedor de las partículas magnéticas para cerciorarse de que no hayan quedado partículas magnéticas sedimentadas. Seque con sumo cuidado la superficie de cada pared para eliminar el líquido residual.

Si es necesario, repita el procedimiento hasta la completa resuspensión de las partículas magnéticas.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N.º 6120

LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant (REF 310250)
ES - 200/007-026 DRAFT 06/2016-11

Formación de espuma en los reactivos

Para garantizar las mejores prestaciones del integral, se recomienda evitar la formación de espuma en los reactivos. Observe las recomendaciones siguientes para evitarla:
Antes de usar el integral, controle visualmente los reactivos, especialmente los calibradores (situados en la segunda y tercera posición del integral, después del contenedor de las partículas magnéticas) para excluir la presencia de espuma. Si se observa la presencia de espuma después de la resuspensión de las partículas magnéticas, coloque el integral en el instrumento y deje que se disuelva la espuma. Colocar el integral en el área de los reactivos del instrumento cuando se ha disuelto la espuma.

Cargar el integral en el área de los reactivos del instrumento

- LIAISON® XL Analyzer está dotado de un dispositivo magnético interno que favorece la dispersión de las micropartículas antes de colocar un integral de reactivos en el área de los reactivos del instrumento. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para los detalles técnicos.
 - a. Coloque el integral de reactivos en la ranura específica.
 - b. Deje descansar el integral de reactivos en el dispositivo magnético por al menos 30 segundos (hasta varios minutos). Si es necesario, repita la operación.
- Luego coloque el integral de reactivos en el área de los reactivos del instrumento con la etiqueta situada a la izquierda y déjelo agitar durante 15 minutos antes del uso. Durante este tiempo las partículas magnéticas serán mantenidas en agitación automáticamente para garantizar una resuspensión completa.
- Hágase referencia al manual operativo del instrumento para cargar las muestras e iniciar el ensayo.

CONTROLES

Hágase referencia a las instrucciones del juego de controles LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant para preparar y manipular los controles.

8. CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD DEL INTEGRAL DE REACTIVOS

- **Sellado:** Estable a 2-8°C hasta la fecha de caducidad.
- **Abierto en el instrumento o a 2-8°C:** Estabilidad mínima cuatro semanas. Después de este intervalo de tiempo, se puede seguir usando el integral de reactivos, siempre que los controles permanezcan dentro de los límites esperados.
- Use las gradillas suministradas con LIAISON® XL Analyzer para la conservación del integral de reactivos en posición vertical.
- No congele.
- Mantenga el integral de reactivos en posición vertical durante la conservación para facilitar la resuspensión de las partículas magnéticas.
- Mantenga protegido de la luz directa.

9. RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

El ensayo se puede efectuar en muestras de suero o plasma humano (incluido el suero recogido con tubos para la separación del suero). Se pueden utilizar anticoagulantes como el citrato sódico, el EDTA potásico, la heparina sódica o de litio, el oxalato potásico, el ACD (citrato-dextrosa ácido), el CPDA (citrato-fosfato-dextrosa-adenina). En el ensayo es fundamental utilizar el tipo adecuado de muestra. Recoja la sangre mediante punción venosa, déjela coagular y separe el suero del coágulo lo antes posible. Al utilizar recipientes para la recogida y la separación del plasma con gel, siga al pie de la letra las instrucciones del fabricante. Clarifique por filtración o centrifugación antes del ensayo las muestras que presenten material en suspensión, opalescencia, lipemia o residuos eritrocitarios. No use muestras fuertemente hemolizadas o lipémicas, ni muestras que presenten material suspendido o evidente contaminación microbiana. Elimine las eventuales burbujas de aire que pueda haber antes del ensayo. Si el ensayo se lleva a cabo dentro de los siete días sucesivos a la recogida, las muestras se pueden conservar a 2-8°C. En caso contrario, se deben subdividir en alícuotas congeladas a -20°C o a temperaturas inferiores. Si las muestras han sido descongeladas, agítelas con cuidado antes de realizar el ensayo. Dieciséis muestras de suero o plasma de diferente reactividad se han conservado durante siete días a 2-8°C y 15 se han sometido a cuatro ciclos de congelación y descongelación. Los resultados no han presentado diferencias significativas; sin embargo se aconseja evitar ciclos repetidos de congelación y descongelación. El volumen mínimo de muestra necesario para una determinación es 300 µL (150 µL de muestra + 150 µL de volumen muerto).

10. CALIBRACIÓN

El ensayo de los calibradores específicos contenidos en el integral de reactivos permite ajustar la curva predefinida memorizada por el fabricante en las unidades relativas de luz (RLU = relative light units) detectadas. Con una solución de los calibradores es posible realizar cinco calibraciones.

La calibración debe realizarse en triplicado cada vez que se verifique al menos una de las siguientes condiciones:

- Se usa un nuevo lote de reactivos starter.
- La calibración anterior fue realizada más de cuatro semanas antes.
- Se usa un nuevo lote de integral de reactivos.
- El instrumento ha sufrido una intervención de asistencia técnica.
- Los valores de los controles están fuera de los rangos esperados.

11. PROCEDIMIENTO OPERATIVO

Para obtener unas prestaciones analíticas ideales hay que respetar estrictamente las instrucciones del manual operativo del instrumento. Cada parámetro de la prueba se identifica mediante la información codificada en la etiqueta de identificación por radiofrecuencia (RFID) del integral de reactivos. Si el instrumento no puede leer la etiqueta, el integral no debe utilizarse. No deseche el integral de reactivos; póngase en contacto con el servicio técnico local de DiaSorin para solicitar instrucciones.

El instrumento realiza las operaciones siguientes:

1. Distribuye calibradores, controles o muestras en las cubetas de reacción.
2. Distribuye el tampón J.
3. Distribuye las partículas magnéticas recubiertas.
4. Incuba.
5. Lava con el líquido de lavado.
6. Distribuye el conjugado en las cubetas de reacción.
7. Distribuye el tampón J.
8. Incuba.
9. Lava con el líquido de lavado.
10. Añade los reactivos starter y mide la luz emitida.

Dado que los reactivos LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant contienen detergentes, puede formarse espuma en el depósito de residuos líquidos. En tal caso, para impedir que la espuma rebose del depósito de residuos, conviene vaciar este cuando el nivel del líquido alcance aproximadamente la mitad de la capacidad del depósito, o bien añadir al depósito de residuos líquidos un antiespumante con silicona cuando esté vacío y se incorpore hipoclorito.

12. CONTROL DE CALIDAD

Los controles LIAISON® XL se deben analizar individualmente para evaluar las prestaciones del test. El control de calidad se debe realizar analizando los controles LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant

(a) por lo menos una vez por cada día de trabajo,

(b) cuando se usa un nuevo integral de reactivos,

(c) cuando se calibra el kit,

(d) cuando se usa un nuevo lote de reactivos starter,

(e) cuando se determina la adecuación de las prestaciones del integral de reactivos abierto con más de cuatro semanas de anterioridad, o según las disposiciones legislativas y las reglamentaciones vigentes en cada país.

Los valores de los controles tienen que estar comprendidos entre los rangos esperados: cada vez que uno o ambos valores estén fuera de los rangos esperados habrá que volver a efectuar la calibración y probar de nuevo los controles. Si los valores experimentales de los controles están de nuevo fuera de los rangos predefinidos después de la calibración, habrá que repetir el test usando un frasco de control no abierto. Si los valores de los controles están fuera de los rangos esperados, los resultados de las muestras no deben ser notificados.

Las prestaciones de otros controles se deben evaluar para asegurar su compatibilidad con este test antes del uso. Por lo tanto es indispensable establecer los intervalos de los valores de los materiales usados para el control de calidad.

13. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El instrumento calcula automáticamente las concentraciones de HBsAg expresadas en UI/mL y clasifica los resultados. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para una información más detallada.

Intervalo de ensayo. 0,030-150 UI/mL de HBsAg.

Las muestras que contienen concentraciones de HBsAg por encima del intervalo de ensayo (superiores a 150 UI/mL) pueden diluirse automáticamente colocando diluyente de muestras LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant Specimen Diluent ([REF] 310252) en el área de reactivos auxiliar. El factor de dilución recomendado es 1:400; la dilución no debe ser superior a 1:999. El factor de dilución debe ser elegido de forma tal que el resultado después de la dilución sea superior a 0,05 UI/mL.

El valor límite que discrimina entre la presencia y la ausencia de HBsAg es 0,05 UI/mL. Los resultados de las muestras deben ser interpretados como sigue:

Las muestras con concentraciones de HBsAg por debajo de 0,05 UI/mL se deben clasificar *no reactivas*.

Las muestras con concentraciones de HBsAg iguales o por encima de 0,05 UI/mL se deben clasificar *reactivas*.

Repetir en duplicado el test de las muestras que resulten reactivas en el primer análisis. Si una muestra resulta nuevamente reactiva por lo menos en uno de los replicados, debe ser sometida a un adecuado test de confirmación mediante neutralización (HBsAg Confirmatory Test, [REF] 310110). Si una muestra no es reactiva al segundo test, se considerará no reactiva.



WM ARGENTINA S. A.
MARIA FETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 6120

14. LIMITACIONES DEL ENSAYO

Para obtener resultados fiables es necesario atenerse estrictamente a las instrucciones de utilización y poseer una adecuada técnica manual.

La contaminación bacteriana de las muestras o la inactivación mediante calentamiento pueden modificar los resultados del análisis.

Las muestras deben mantenerse a temperatura ambiente sólo durante el tiempo necesario para su manipulación y preparación.

Este test es adecuado sólo para el análisis de muestras individuales y no para pools (combinaciones) de muestras.

Con todos los ensayos diagnósticos se pueden obtener resultados falsamente reactivos. Con el ensayo LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant se pueden observar dos tipos de resultados falsamente reactivos: los resultados reactivos en modo no reproducible y los resultados reactivos en modo no específico.

Los resultados reactivos en modo no reproducible pueden estar provocados por la contaminación de las cubetas de reacción por parte de restos de muestras positivas muy elevadas analizadas justo antes de una muestra negativa. Sin embargo, esta potencial interferencia no influye en la integridad del tubo original de la muestra. Por consiguiente, las muestras falsamente reactivas se clasifican correctamente cuando las muestras reactivas se vuelven a analizar en duplicado según el algoritmo de segundo ensayo aconsejado en el protocolo de análisis.

Las muestras recogidas de sujetos vacunados recientemente contra el HBV pueden resultar positivas para HBsAg por un breve período de tiempo porque el antígeno está contenido en la vacuna. La reactividad a la vacuna puede variar según el test utilizado.

Los resultados reactivos en modo no específico se pueden observar en la mayoría de los ensayos muy sensibles. Por ejemplo, las muestras de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de ratón para terapia o diagnóstico pueden contener anticuerpos anti-ratón (HAMA, human anti-mouse antibodies). Estas muestras pueden interferir en un ensayo inmunológico basado en el uso de anticuerpos monoclonales. Sin embargo, el ensayo HBsAg Confirmatory Test clasifica correctamente los resultados reactivos en modo no específico.

Los resultados del test se muestran de manera cuantitativa como positivos o negativos para la presencia de HBsAg. Sin embargo, un resultado negativo para HBsAg no excluye la posibilidad de una exposición al virus HBV o de una infección por el virus de la hepatitis B. El diagnóstico de una enfermedad infecciosa no se debe formular en base al resultado de un solo ensayo, sino que éste se debe validar con otras pruebas clínicas, procedimientos diagnósticos y con la opinión del médico. Un enfoque completo para el diagnóstico diferencial de la hepatitis B y de las condiciones clínicas relacionadas prevé el estudio del historial clínico y del estado inmunitario del paciente.

15. PRESTACIONES METODOLÓGICAS DEL KIT

15.1. Especificidad analítica

La especificidad analítica se define como la capacidad que tiene el test para detectar exactamente el analito ante la presencia de factores potencialmente interferentes en la matriz de la muestra (por ejemplo, anticoagulantes, hemolisis, efectos de tratamientos de la muestra) o de reacciones cruzadas con anticuerpos potencialmente interferentes.

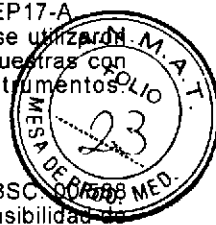
Interferencias. Estudios controlados sobre los factores potencialmente interferentes han demostrado que las prestaciones del test no están influenciadas por anticoagulantes (citrato sódico, EDTA potásico, heparina sódica o de litio, oxalato potásico, ACD, CPDA), hemolisis (hasta 1000 mg/dL de hemoglobina), lipemia (hasta 3000 mg/dL de triglicéridos), bilirrubinemia (hasta 20 mg/dL de bilirrubina) o por pocos ciclos de congelación y descongelación de las muestras. Los resultados no están influidos por el uso de muestras positivas apenas recogidas como demuestra un estudio comparativo realizado en 30 muestras.

Reacciones cruzadas. Las reacciones cruzadas del ensayo LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant se estudiaron para evaluar las interferencias potenciales por parte de anticuerpos dirigidos contra otros organismos que pueden causar enfermedades infecciosas (EBV, hCMV, virus de la rubéola, parvovirus B19, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, HSV, VZV, HAV, HIV, HCV), así como también por parte de otras condiciones que derivan de una actividad atípica del sistema inmunitario (autoanticuerpos anti-nucleares, factor reumatoide, anticuerpos humanos anti-ratón [HAMA, human anti-mouse antibodies]). Las muestras para estos estudios se ensayaron anteriormente con otro ensayo para HBsAg comercializado y si resultaron negativas para la presencia de HBsAg, se utilizaron para estudiar las reacciones cruzadas potenciales. La presencia de potenciales anticuerpos interferentes en las muestras ha sido detectada con ensayos de marca CE.

Condición	Número de muestras esperadas negativas	Resultados positivos con LIAISON® XL
Anticuerpos IgG anti-hCMV	10	0
Anticuerpos IgG anti-EBV (VCA)	15	0
Anticuerpos IgG anti-HSV-1/2	11	0
Anticuerpos IgG anti-virus de la rubéola	15	0
Anticuerpos IgG anti-parvovirus B19	15	0
Anticuerpos IgG anti-VZV	14	0
Anticuerpos anti-HCV	6	0
Antígeno p24 de HIV y anticuerpos anti-HIV	14	0
Anticuerpos anti-HAV	7	0
Anticuerpos anti-HTLV-I/II	8	0
Anticuerpos IgG anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>	7	0
Anticuerpos IgG anti- <i>Toxoplasma gondii</i>	10	0
Anticuerpos anti- <i>Treponema pallidum</i>	16	0
Factor reumatoide (inmunoglobulinas anti-Fc)	8	0
Autoanticuerpos anti-nucleares (ANA)	10	0
Anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA)	20	0
Total	186	0

15.2. Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica se puede expresar como el límite de detección (limit of detection, LoD), es decir la cantidad mínima de analito específico que el test puede detectar con precisión. Se ha calculado según las líneas guía del Instituto para Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, USA), Documento N. EP17-A. Se analizaron 60 muestras negativas individualmente con tres lotes de kit y dos instrumentos y los resultados se utilizaron para calcular el límite del blanco (limit of blank, LoB) como 95° percentil en cada lote. Se analizaron cinco muestras con concentraciones bajas de HBsAg en 20 sesiones analíticas con los mismos tres lotes de kit y dos instrumentos. Los resultados obtenidos se utilizaron para calcular el límite de detección de cada kit, como sigue:
 $LoD = LoB + 1,645 \times \text{desviación estándar combinada}$.



La sensibilidad analítica (LoD) del kit LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant es inferior o igual a 0,030 UI/mL.

El estudio efectuado con el Segundo Estándar Internacional para el HBsAg, subtipo *adw2*, genotipo A, código NIBSC 00/588 (Second International Standard for HBsAg, subtype *adw2*, genotype A, NIBSC code: 00/588) ha mostrado una sensibilidad de 0,05 UI/mL.

15.3. Precisión

La repetibilidad y la reproducibilidad del ensayo (es decir las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo) han sido determinadas utilizando muestras en diferentes concentraciones de analito, que cubren el intervalo de ensayo. Los resultados se refieren a los grupos de pacientes tomados en consideración; no se trata de prestaciones garantizadas porque pueden existir diferencias entre los diferentes laboratorios.

Repetibilidad. Para evaluar la repetibilidad se han analizado veinte replicados en la misma sesión analítica en el laboratorio donde se desarrolló el kit.

Repetibilidad	A	B	C	D	E	Control positivo
Número de determinaciones	20	20	20	20	20	20
Media (UI/mL)	0,33	0,51	0,53	11,15	82,00	0,24
Desviación estándar (UI/mL)	0,02	0,04	0,05	0,49	9,82	0,01
Coefficiente de variación (%)	6,09	7,29	9,69	4,39	11,98	6,34
Valor mínimo (UI/mL)	0,28	0,40	0,34	10	64	0,22
Valor máximo (UI/mL)	0,37	0,55	0,57	12	94	0,27

WM ARGENTINA S. A.
 MARIA FRETES
 DIRECTORA TÉCNICA
 M. N. 6120

Reproducibilidad. Para evaluar la reproducibilidad se han analizado veinte determinaciones en días diferentes (una o dos sesiones analíticas al día) utilizando tres lotes diferentes de integral. Los ensayos se realizaron utilizando dos instrumentos.

Reproducibilidad - Instrumento 1	A	B	C	D	E	Control positivo
LOTE Nr. 01						
Número de determinaciones	20	20	20	20	20	20
Media (UI/mL)	0,32	0,54	0,57	12,16	84,83	0,28
Desviación estándar (UI/mL)	0,03	0,03	0,04	0,76	8,64	0,02
Coefficiente de variación (%)	9,07	5,09	6,73	6,21	10,19	6,52
Valor mínimo (UI/mL)	0,27	0,48	0,48	11	61	0,26
Valor máximo (UI/mL)	0,38	0,56	0,63	14	95	0,31
LOTE Nr. 02						
Número de determinaciones	20	20	20	20	20	20
Media (UI/mL)	0,25	0,43	0,47	11,36	80,74	0,21
Desviación estándar (UI/mL)	0,02	0,02	0,03	0,66	9,15	0,02
Coefficiente de variación (%)	8,19	5,68	6,82	5,84	11,33	8,60
Valor mínimo (UI/mL)	0,23	0,39	0,37	11	57	0,18
Valor máximo (UI/mL)	0,31	0,47	0,51	13	89	0,26
LOTE Nr. 03						
Número de determinaciones	20	20	20	20	20	20
Media (UI/mL)	0,28	0,48	0,50	11,56	80,69	0,23
Desviación estándar (UI/mL)	0,02	0,02	0,03	0,53	10,11	0,01
Coefficiente de variación (%)	5,97	3,23	6,35	4,55	12,54	4,70
Valor mínimo (UI/mL)	0,25	0,44	0,41	11	46	0,21
Valor máximo (UI/mL)	0,31	0,51	0,54	12	92	0,25
Coefficiente de variación inter-lotes (%)	13,02	10,42	10,40	6,23	11,41	13,62
Reproducibilidad - Instrumento 2	A	B	C	D	E	Control positivo
LOTE Nr. 01						
Número de determinaciones	20	20	20	20	20	20
Media (UI/mL)	0,29	0,51	0,53	11,43	77,24	0,25
Desviación estándar (UI/mL)	0,03	0,02	0,04	0,98	8,11	0,01
Coefficiente de variación (%)	9,80	4,77	6,99	8,64	10,50	5,98
Valor mínimo (UI/mL)	0,23	0,46	0,43	9,5	56	0,23
Valor máximo (UI/mL)	0,34	0,55	0,60	13	89	0,28
LOTE Nr. 02						
Número de determinaciones	20	20	20	20	20	20
Media (UI/mL)	0,27	0,48	0,51	11,75	84,66	0,23
Desviación estándar (UI/mL)	0,03	0,03	0,03	0,93	7,12	0,03
Coefficiente de variación (%)	9,86	6,06	6,24	7,90	8,41	14,08
Valor mínimo (UI/mL)	0,23	0,41	0,46	9,4	68	0,20
Valor máximo (UI/mL)	0,34	0,54	0,59	13	97	0,36
LOTE Nr. 03						
Número de determinaciones	20	20	20	20	20	20
Media (UI/mL)	0,26	0,45	0,48	11,36	80,18	0,22
Desviación estándar (UI/mL)	0,02	0,02	0,02	0,85	7,54	0,01
Coefficiente de variación (%)	7,23	4,85	5,07	7,49	9,40	4,12
Valor mínimo (UI/mL)	0,23	0,40	0,44	10	63	0,20
Valor máximo (UI/mL)	0,30	0,49	0,52	13	91	0,23
Coefficiente de variación inter-lotes (%)	10,19	6,81	7,60	8,02	10,01	10,81

15.4. Veracidad

La veracidad del ensayo ha sido controlada mediante el test de dilución.

Test de dilución. Se han analizado diluciones en serie de cuatro sueros de concentración elevada de HBsAg realizadas con el diluyente de muestras. Las concentraciones medidas de HBsAg obtenidas en función de las concentraciones esperadas han sido analizadas con la regresión lineal. Los coeficientes de correlación (r) estaban comprendidos entre 0,959 y 1,000.

Dilución	Concentración esperada, UI/mL	Concentración medida, UI/mL	% Recuperación	Dilución	Concentración esperada, UI/mL	Concentración medida, UI/mL	% Recuperación
no diluido	-	26.400	-	no diluido	-	6.800	-
1:200	132,0	120	90,9	1:100	68,0	58	85,3
1:400	66,0	63	95,5	1:200	34,0	35	102,9
1:800	33,0	31	93,9	1:400	17,0	17	100,0
1:1600	16,5	20	121,0	1:800	8,5	8,6	101,2
no diluido	-	14.200	-	no diluido	-	13.600	-
1:100	142,0	110	77,5	1:100	136,0	130	95,6
1:200	71,0	75	105,6	1:200	68,0	64	94,1
1:400	35,5	34	95,8	1:400	34,0	32	94,1
1:800	17,8	18	101,4	1:800	17,0	16	94,1

15.5. Efecto saturación con altas concentraciones

Cuando se ensayan muestras que contengan unas concentraciones de antígeno sumamente elevadas, se pueden obtener unos niveles aparentes de antígeno inferiores al nivel real por efecto de la saturación. Sin embargo, un sistema bien optimizado con dos incubaciones excluye que se obtengan resultados subestimados, porque la señal analítica permanece siempre elevada (curva a saturación).

La presencia de un efecto saturación ha sido evaluada analizando siete muestras positivas para HBsAg con alto título. Todas las muestras han presentado unos valores de concentración por encima del intervalo de ensayo, como se esperaba de las muestras con alto título, indicando que la clasificación de las muestras es correcta.



16. DATOS CLÍNICOS

La especificidad y la sensibilidad diagnósticas han sido evaluadas de acuerdo con la versión actualizada de las Especificaciones Técnicas Comunes (Common Technical Specification, CTS), publicada el 27 de noviembre 2009 (Art. 5, §3 de la Directiva IVD 98/79/EC). Los resultados se refieren a los grupos de pacientes tomados en consideración; no se trata de prestaciones garantizadas porque pueden existir diferencias entre los diferentes laboratorios.

16.1. Especificidad diagnóstica

Se ha realizado un estudio analizando un total de 5.201 muestras de suero y plasma recogidas en dos centros de donación de sangre (incluidas 100 muestras de donantes que lo donaban por primera vez). Las muestras analizadas eran muestras esperadas negativas provenientes de una población no seleccionada de donantes de sangre con prevalencia de infección por HBV equivalente a cero. El ensayo muestra una especificidad diagnóstica superior a 99,5% (intervalo de confianza al 95%: 99,89-100%). También se han analizado otras muestras no seleccionadas provenientes de pacientes hospitalizados, pacientes dializados, mujeres embarazadas y de individuos de alto riesgo (hemofílicos, tóxico dependientes por vía intravenosa, hombres homosexuales y pacientes con enfermedades venéreas). Los datos de estos estudios están resumidos en la Tabla I (95% CI = intervalo de confianza al 95%). Las muestras positivas han sido confirmadas con un kit de referencia con marca CE.

Tabla I - Especificidad diagnóstica.

Población	Número de casos	Muestras inicialmente reactivas, n	Muestras repetidamente reactivas, n	Muestras confirmadas positivas, n	Especificidad diagnóstica, %	Especificidad diagnóstica, 95% CI
Donantes de sangre	5201	6	1	0	99,98 (5200/5201)	99,89-100,0
Pacientes hospitalizados	390	5	4	4	100,0 (386/386)	99,05-100,0
Pacientes dializados	278	3	3	2	99,64 (275/276)	98,00-100,0
Mujeres embarazadas	100	0	0	0	100,0 (100/100)	96,38-100,0
Sujetos de alto riesgo	143	7	5	4	99,28 (138/139)	96,05-99,98

16.2. Sensibilidad diagnóstica

La sensibilidad diagnóstica se ha evaluado analizando 424 muestras provenientes de pacientes preseleccionados positivos para HBsAg (de 86 pacientes también estaba definido el subtipo). La sensibilidad diagnóstica de este estudio es 100% (intervalo de confianza al 95%: 99,1-100,0%). Además, los resultados obtenidos corresponden con los esperados en 22 muestras (de las cuales también estaba definido el subtipo) provenientes de la sueroteca DiaSorin y cuatro paneles comercializados con diferentes subtipos (*ad* y *ay*) y genotipos de HBsAg.

En otro estudio la capacidad del test LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant de detectar el HBsAg se ha evaluado analizando muestras recogidas en forma secuencial de 30 paneles de seroconversión provenientes de donantes que se han seroconvertido en algún momento de la vida. Se han utilizado paneles comercializados, preparados para antígenos de HBV, con una recogida negativa inicial e intervalos cortos entre las recogidas sucesivas. Los paneles también se han analizado con un kit de referencia con marca CE para el ensayo de HBsAg. Los resultados muestran que el ensayo LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant ha detectado el HBsAg una recogida antes del kit de referencia en cinco paneles de 30, mientras que el kit de referencia ha detectado el HBsAg una recogida antes en dos paneles de 30. Los dos ensayos han mostrado una capacidad de detección equivalente en 23 de 30 paneles.

La sensibilidad diagnóstica del test para la detección de la infección precoz por HBV es por lo tanto sustancialmente equivalente a la del kit de referencia.

16.3. Detección de los mutantes de HBsAg

La Tabla II muestra los datos relativos a la susceptibilidad a los mutantes de HBsAg obtenidos analizando diez mutantes comunes, entre los cuales el mutante más común 145 Gly-Arg (G145R). El panel también se ha analizado con los kit de referencia (A y B) con marca CE.

Tabla II - Sensibilidad diagnóstica en la detección de los mutantes de HBsAg.

Mutante	Liaison® XL MUREX HBsAg Quant, UI/mL	Kit A	Kit B	Mutante	Liaison® XL MUREX HBsAg Quant, UI/mL	Kit A	Kit B
Mutante 1	0,92 (+)	reactivo	reactivo	Mutante 6	1,60 (+)	reactivo	no reactivo
Mutante 2	0,24 (+)	no reactivo	no reactivo	Mutante 7	0,36 (+)	reactivo	reactivo
Mutante 3	0,31 (+)	no reactivo	reactivo	Mutante 8	0,53 (+)	reactivo	reactivo
Mutante 4	0,81 (+)	reactivo	reactivo	Mutante 9	0,50 (+)	reactivo	reactivo
Mutante 5	1,00 (+)	reactivo	reactivo	Mutante 10	0,45 (+)	reactivo	reactivo

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6120

REFERENCES

1. B.S. BLUMBERG, H.J. ALTER
A "new" antigen in leukemia sera.
JAMA, **191** (7) : 101-106 (1965).
2. A.B. CHRISTIE
Infectious Diseases: epidemiology and clinical practice, Churchill Livingstone, London, p. 447-518 (1980).
3. B.J. COHEN, J.E. RICHMOND
Electron microscopy of hepatitis B core antigen synthesized in *E. coli*.
Nature, **296** (5858) : 677-679 (1982).
4. G. DUSHEIKO, J.H. HOOFNAGLE
Hepatitis B.
In: Oxford Textbook of Clinical Hepatology, N. McIntyre et al. eds., Oxford University Press, p. 571-577 (1991).
5. M.R. ESCOBAR
Chronic viral hepatitis.
In: Clinical Virology Manual, S. Specter, G.J. Lancz eds., Elsevier, New York, p. 329-348 (1986).
6. M.A. FEITELSON
Biology of hepatitis B virus variants.
Lab. Invest., **71** (3) : 324 (1994).
7. G. FATTOVICH et al.
Hepatitis B virus precore/core variation and interferon therapy.
Hepatology, **22** (5) : 1355-1362 (1995).
8. W.H. GERLICH et al.
Specificity and localization of the hepatitis virus-associated protein kinase.
J. Virol., **42** (3) : 761-766 (1982).
9. W.H. GERLICH, R. THOMSEN
Terminology, structure, and laboratory diagnosis of hepatitis viruses.
In: Oxford Textbook of Clinical Hepatology, N. McIntyre et al. eds., Oxford University Press, p. 543-560 (1991).
10. K.H. HEERMANN et al.
Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-S sequence.
J. Virol., **52** (2) : 396-402 (1984).
11. S.Z. HIRSCHMAN
Hepatitis viruses - Viral hepatitis.
In: Infectious Diseases and Medical Microbiology, A.I. Braude, C.E. Davis, J. Fierer eds., W.B. Saunders, Philadelphia, 2nd edition, p. 557-584 and p. 989-995 (1986).
12. J.H. HOOFNAGLE, H.J. ALTER
Chronic viral hepatitis.
In: Viral Hepatitis and Liver Disease, G.N. Vyas, J.L. Dienstag, J.H. Hoofnagle eds., Grune & Stratton, New York, p. 97-113 (1984).
13. E.E. MAST, H.J. ALTER
Epidemiology of viral hepatitis: an overview.
Sem. Virol., **4** : 273-283 (1993).
14. D.R. MILICH, A. McLACHLAN
The nucleocapsid of hepatitis B virus is both a T-cell-independent and a T-cell-dependent antigen.
Science, **234** (4782) : 1398-1401 (1986).
15. D. MORADPOUR, J.R. WANDS
Understanding hepatitis B virus infection.
N.E.J. Med., **332** (16) : 1092-1093 (1995).
16. H. NORDER et al.
Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strain.
J. Gen. Virol., **73** : 1201-1208 (1992).
17. K.I. OHBA et al.
Relationship between serotypes and genotypes of hepatitis B virus: genetic classification of HBV by use of surface genes.
Virus Res., **39** : 25-34 (1995).
18. M. RIZZETTO, G. LANFRANCO, R. PAGNI, G. VERME
The diagnostic approach to chronic hepatitis.
In: Advances in Hepatobiliary and Pancreatic Diseases: special clinical topics, G. Dobrilla, M. Felder, G. De Pretis eds., Kluwer Academic Publ. p. 3-13 (1995).
19. H.J. SCLICHT, J. SALFELD, H. SCHALLER
The duck hepatitis B virus pre-C region encodes a signal sequence which is essential for synthesis and secretion of processed core proteins but not for virus formation.
J. Virol., **61** (12) : 3701-3709 (1987).
20. W. SZMUNESS
Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B.
Am. J. Pathol., **81** (3) : 629-650 (1975).
21. T. UCHIDA
Genetic variations of the hepatitis B virus and their clinical relevance.
Microbiol. Immunol., **37** (6) : 425-439 (1993).
22. Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, p. 43-53 (1995).

Additional References

T.F. BAUMERT et al.

Pathogenesis of hepatitis B virus infection.
World J. Gastroenterol., **13** (1) : 82-90 (2007).

M.R. BRUNETTO, U.A. RODRIGUEZ, F. BONINO

Hepatitis B virus mutants.
Intervirology, **42** : 69-80 (1999).

EUROPEAN PATENT Application EP 1 806 363 A1, 2007; Bulletin 2007/28.

S. IJAZ et al.

A 'first loop' linear epitope accessible on native hepatitis B surface antigen that persists in the face of 'second loop' immune escape.
J. Gen. Vir., **84** : 269-275 (2003).

J.M. JONGERIUS et al.

New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays.
Transfusion, **38** : 56-59 (1998).

E. KAJIWARA et al.

Hepatitis B caused by a hepatitis B surface antigen escape mutant.
J. Gastroenterol., **43** : 243-247 (2008).

S. LEVICNIK-STEZINAR

Hepatitis B surface antigen escape mutant in a first time blood donor potentially missed by a routine screening assay.
Clin. Lab., **50** : 49-51 (2004).

T.D. LY et al.

Sensitivities of four new commercial hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) assays in detection of HBsAg mutant forms.
J. Clin. Microbiol., **44** (7) : 2321-2326 (2006).

T.D. LY

Detection of HBsAg mutants by immunoassays.
J. Med. Virol., **79** : S37-S41 (2007).

K.M. WEINBERGER et al.

High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum.
J. Gen. Virol., **81** : 1165-1174 (2000).

A. Krawczyk, C. Hintze, J. Ackermann, B. Goitowski, M. Trippler, N. Gruner, M. Neumann-Fraune, J. Verheyen and M. Fiedler

Clinical performance of the novel DiaSorin LIAISON® XL murex: HBsAg Quant, HCV-Ab, HIV-Ab/Ag assays.
J Clin Virol. **59** : 44-49 (2014).

E. Burdino, T. Ruggiero, A. Proietti, M.G. Milia, A. Olivero, G.P. Caviglia, M. Marietti, M. Rizzetto, A. Smedile, V. Ghisetti

Quantification of hepatitis B surface antigen with the novel DiaSorin LIAISON® XL Murex HBsAg Quant: Correlation with the ARCHITECT quantitative assays.
J Clin Virol. **60** : 341-346 (2014).

K. Malm, E. Kraggsbjerg and S. Andersson

Performance of Liaison XL automated immunoassay platform for blood-borne infection screening on hepatitis B, hepatitis C, HIV 1/2, HTLV 1/2 and *Treponema pallidum* serological markers.
Transfusion Medicine **25** (2) : 101-105 (2015).

200/007-926, DRAFT 06- 2016-11



WM ARGENTINA S.A.
MARK FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M.D. 8120

Modificaciones: -
Supresiones: -

LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant Specimen Diluent (REF 310252)



1. Finalidad del ensayo. El diluyente de muestras LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant Specimen Diluent (REF 310252) se utiliza para diluir las muestras que contienen concentraciones de HBsAg por encima del intervalo de ensayo (superiores a 150 UI/mL). Consultar el §15.4 de las instrucciones de uso para los datos detallados de veracidad mediante el test de dilución. Las prestaciones metodológicas del diluyente no son definidas con otros ensayos o instrumentos automáticos diferentes que LIAISON® XL.

2. Materiales suministrados

Diluyente de muestras (50 mL)	DILSPE	Suero/plasma humano no reactivo para todos los marcadores de la hepatitis viral B, estabilizado en tampón TRIS, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.
-------------------------------	---------------	---

El diluyente se suministra listo para su uso. No es específico para lote de kit y se puede usar también con lotes diferentes de integral de reactivos.

Para mantener la trazabilidad de los reactivos en el instrumento, no separe el frasco de diluyente de muestras del soporte auxiliar.

3. Normas de seguridad

No coma, beba, fume ni se maquille en el laboratorio donde se realiza el ensayo.

No utilice la pipeta con la boca.


Evite el contacto con material potencialmente infectado mediante el uso de vestuario de laboratorio, protectores oculares y guantes desechables. Lávese cuidadosamente las manos al terminar el ensayo.

Evite las salpicaduras y la formación de aerosoles. Las gotas de reactivo biológico deben eliminarse con una solución de hipoclorito sódico que contenga un 0,5% de cloro activo, y los materiales empleados deben tratarse igual que los desechos infectados.

Todas las muestras y los reactivos que contienen materiales biológicos usados en el ensayo deben considerarse posibles transmisores de agentes infecciosos. Los residuos deben manipularse con cuidado y eliminarse de conformidad con el protocolo del laboratorio y las disposiciones legales vigentes en cada país. El material que se vaya a reutilizar tendrá que esterilizarse correctamente de acuerdo con las normas y leyes locales. Compruebe la eficacia del ciclo de esterilización/descontaminación.

No utilice ningún kit o componente después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

De acuerdo con el Reglamento CE 1272/2008 (CLP), los reactivos peligrosos se han clasificado y etiquetado como sigue:

REACTIVOS:	DILSPE
CLASIFICACIÓN:	Skin sens. 1 H317
PALABRA DE ADVERTENCIA:	Advertencia
SÍMBOLOS/PICTOGRAMAS:	 GHS07 Signo de exclamación
INDICACIONES DE PELIGRO:	H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
INDICACIONES DE PRECAUCIÓN:	P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
CONTIENE: (solamente sustancias prescritas con arreglo al Artículo 18 del Reglamento CE 1272/2008)	Masa de reacción: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [CE N.º 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [CE N.º 220-239-6] (en proporción 3:1) (ProClin® 300)

Para obtener más información, consulte las fichas de datos de seguridad HBsAg que se encuentran disponibles en el sitio www.diasorin.com.

4. Preparación de los reactivos. Cuando vaya a usar el diluyente de muestras, espere hasta que alcance la temperatura ambiente (20-25°C) y abra el frasco. El diluyente de muestras se coloca en el área de reactivos auxiliar del instrumento. Después de usarlo, tape el frasco lo antes posible y manténgalo a 2-8°C en posición vertical.

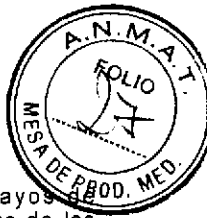
Cada frasco de diluyente de muestras se identifica mediante la información codificada en la etiqueta de identificación por radiofrecuencia (RFID) del integral de reactivos. Si la etiqueta no se puede leer, no será posible usar el frasco de diluyente de muestras y tendrá que desecharse.

Para obtener información detallada sobre el uso de reactivos en el área de reactivos auxiliar del instrumento, consulte el manual operativo del LIAISON® XL.

5. Conservación y estabilidad. En el momento de su llegada, el diluyente de muestras se debe mantener a 2-8°C en posición vertical para evitar el contacto de la solución con la tapa del frasco. No congele. Si el diluyente se conserva sellado y en posición vertical, el es estable a 2-8°C hasta la fecha de caducidad. Después de la apertura, el diluyente es estable durante cuatro semanas si se conserva refrigerado a 2-8°C entre dos usos sucesivos. Evite la contaminación bacteriana. El diluyente no se debe usar pasada la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco.

LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant Specimen Diluent (REF 310252)
ES - 200/007-026 DRAFT 06. 2016-11

WM ARGENTINA S.A.
MARIA PRÉTES
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 6120



LIAISON® XL MUREX Control HBsAg Quant (REF 310251)

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

Los controles LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant (negativo y positivo) deben ser usados en los ensayos de quimioluminiscencia (CLIA) LIAISON® para verificar la fiabilidad de los ensayos. Las prestaciones metodológicas de los controles LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant no son definidas con otros ensayos o instrumentos automáticos diferentes que LIAISON® XL.

Los códigos de barras del certificado de análisis contienen informaciones específicas sobre el lote de los controles que deben ser leídos por el lector manual de los códigos de barras del LIAISON® XL Analyzer antes de cargar los frascos de los controles en el instrumento. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para una información más detallada.

2. MATERIALES SUMINISTRADOS

Control negativo (2 x 4,0 mL)	CONTROL-	Suero/plasma humano no reactivo para todos los marcadores de la hepatitis viral B, estabilizado en tampón TRIS, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.
Control positivo (2 x 4,0 mL)	CONTROL+	Suero/plasma humano reactivo para antígeno de superficie de la hepatitis viral B (<i>ad</i> y <i>ay</i>), estabilizado en tampón TRIS, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.

Todos los reactivos se suministran listos para su uso. El intervalo de las concentraciones para cada control está impreso en el certificado de análisis e indica los límites definidos por DiaSorin para los valores de los controles obtenidos con test fiables. Cada laboratorio es responsable de adoptar límites diferentes para cumplir exigencias específicas.

3. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Sólo para uso diagnóstico *in vitro*.
- Los controles no son específicos para lote de kit. Se pueden intercambiar también con lotes diferentes de integral de reactivos.
- Todos los materiales utilizados para la fabricación de los componentes de este kit se han analizado y se han encontrado no reactivos para la presencia de HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 y anti-HIV-2, excepto el control positivo, que es reactivo para HBsAg. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B ha sido tratado mediante calentamiento (60°C por 10 horas) durante el proceso productivo. A pesar de ello, no es seguro que la inactivación sea completa. Sin embargo, visto que ningún método de análisis puede asegurar que los agentes patógenos estén ausentes, todo el material de origen humano se deberá considerar potencialmente infeccioso y manipularlo como tal.
- Observe las precauciones necesarias para la manipulación de los reactivos de laboratorio.
- Los residuos deben eliminarse de acuerdo con la reglamentación local.

4. NORMAS DE SEGURIDAD

No coma, beba, fume ni se maquille en el laboratorio donde se realiza el ensayo.

No utilice la pipeta con la boca.

Evite el contacto con material potencialmente infectado mediante el uso de vestuario de laboratorio, protectores oculares y guantes desechables. Lávese cuidadosamente las manos al terminar el ensayo.


Evite las salpicaduras y la formación de aerosoles. Las gotas de reactivo biológico deben eliminarse con una solución de hipoclorito sódico que contenga un 0,5% de cloro activo, y los materiales empleados deben tratarse igual que los desechos infectados.

Todas las muestras y los reactivos que contienen materiales biológicos usados en el ensayo deben considerarse posibles transmisores de agentes infecciosos. Los residuos deben manipularse con cuidado y eliminarse de conformidad con el protocolo del laboratorio y las disposiciones legales vigentes en cada país. El material que se vaya a reutilizar tendrá que esterilizarse correctamente de acuerdo con las normas y leyes locales. Compruebe la eficacia del ciclo de esterilización/descontaminación.

No utilice ningún kit o componente después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 8123

De acuerdo con el Reglamento CE 1272/2008 (CLP), los reactivos peligrosos se han clasificado y etiquetado como sigue:

REACTIVOS:	CONTROL-, CONTROL+
CLASIFICACIÓN:	Skin sens. 1 H317
PALABRA DE ADVERTENCIA:	Advertencia
SÍMBOLOS/PICTOGRAMAS:	 GHS07 Signo de exclamación
INDICACIONES DE PELIGRO:	H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
INDICACIONES DE PRECAUCIÓN:	P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
CONTIENE: (solamente sustancias prescritas con arreglo al Artículo 18 del Reglamento CE 1272/2008)	Masa de reacción: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [CE N.º 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [CE N.º 220-239-6] (en proporción 3:1) (ProClin® 300)

Para obtener más información, consulte las fichas de datos de seguridad que se encuentran disponibles en el sitio www.diasorin.com.

5. CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

En el momento de su llegada, los controles se deben mantener a 2-8°C en posición vertical para evitar el contacto de la solución con la tapa del frasco. No congele. Si los controles se conservan sellados y en posición vertical, ellos son estables a 2-8°C hasta la fecha de caducidad. Después de la apertura, los controles son estables durante cuatro semanas si se conservan refrigerados a 2-8°C entre dos usos sucesivos. Evite la contaminación bacteriana de los controles. Los controles no se deben usar pasada la fecha de caducidad indicada en las etiquetas de los frascos.

6. PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

- Coloque los frascos de los controles en las gradillas C del LIAISON® XL Analyzer. Con una solución de control es posible realizar por lo menos 20 test.
- El volumen mínimo de control necesario es 550 µL (150 µL de control + 400 µL de volumen muerto).
- En el momento del uso, acondicione los controles a temperatura ambiente (20-25°C) antes de la apertura de los frascos y déjelos en el área de las muestras del instrumento sólo durante el tiempo requerido para realizar el test de control de calidad.
- Después del uso, tape los frascos lo antes posible y manténgalos a 2-8°C en posición vertical.
- Durante la manipulación de los controles, adopte las precauciones necesarias para evitar la contaminación microbiana.

7. MANIPULACIÓN

Hágase referencia al manual operativo del LIAISON® XL Analyzer para la manipulación correcta.

8. VALORES ESPERADOS

Los valores esperados y los intervalos de las concentraciones de HBsAg de los controles están indicados en el certificado de análisis. Estos se han establecido considerando la variabilidad de las sesiones analíticas respecto a la curva predefinida memorizada por el fabricante, a fines de garantizar la precisión de los resultados analíticos y obtener indicaciones sobre la estabilidad y el deterioro de los reactivos. Si los valores experimentales de los controles están repetidamente fuera de los intervalos predefinidos, con mucha probabilidad, el ensayo se ha llevado a cabo de forma incorrecta.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-3110-572-18-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

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: 2019.08.08 15:04:45 -03'00'

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: 2019.08.08 15:04:46 -03'00'