



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-3110-115/18-4

VISTO el expediente N° 1-47-3110-115/18-4 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 de los Productos para diagnóstico de uso “in vitro” denominados: **1) LIAISON® HAV IgM; 2) LIAISON® CONTROL HAV IgM.**

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la modificación del Certificado N° 6094 de los productos para diagnóstico de uso in vitro denominados: **1) LIAISON® HAV IgM; 2) LIAISON® CONTROL HAV IgM**, autorizados según Disposición N° 0618/07.

ARTICULO 2º.- Acéptese la modificación solicitada en el uso previsto de los productos autorizados bajo el certificado de la referencia, que en lo sucesivo será: **1) Ensayo quimioluminiscente (CLIA) diseñado para la determinación cualitativa de la inmunoglobulina IgM dirigida contra el virus de la hepatitis a (IgM anti-HAV) en muestras de suero o plasma humanos. El ensayo debe realizarse en la serie de instrumentos Liaison® Analyzer; 2) Material de control específico para ser utilizados en los inmunoensayos de quimioluminiscencia (CLIA) Liaison® como medio de verificación de la fiabilidad de las pruebas; asimismo se aceptan los nuevos manuales de instrucciones presentados de fojas 4 a 18.**

ARTICULO 3º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-72357778-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 6094 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con instrucciones de uso autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-115-18-4



DiaSorin S.p.A.
Via Crescentino snc - 13040 Saluggia (VC) - Italy
www.diasorin.com
Tel. +39.0161.4871



Modificaciones: §4, §15.5;
Supresiones: §4;

LIAISON® HAV IgM (REF 310180)

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

El ensayo LIAISON® HAV IgM emplea la tecnología de la quimioluminiscencia (CLIA) en un ensayo inmunológico para la determinación cualitativa de la inmunoglobulina IgM dirigida contra el virus de la hepatitis A (IgM anti-HAV) en muestras de suero o plasma humano.

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

El virus de la hepatitis A (HAV) es un Heparnavirus de la familia de los Picornavirus, inicialmente identificado en las heces y en el hígado con técnicas de microscopía inmuno-electrónica. Se trata de una partícula esférica de 28 nm de diámetro con cápside de simetría cúbica y genoma de RNA de filamento único constituido por 7,48 kbases. La cápside viral tiene forma icosaédrica y está formada por 32 capsómeros (3). El antígeno capsídico consiste en cuatro polipéptidos que derivan de una gran proteína precursora, cuyo peso molecular varía de 7.000 a 33.000 daltons. Su estructura aporta al virus una elevada estabilidad al calor y al secado (4). Como otros Picornavirus, HAV no tiene envoltura ni polimerasa virales y se replica en el citoplasma de la célula huésped (11, 13).

Hasta la fecha, todos los aislados de HAV identificados en humanos pertenecen a un serotipo único. No se ha observado reactividad cruzada con antígenos de otros virus de la hepatitis.

La hepatitis A es una enfermedad endémica en todo el mundo, aunque se observa más frecuentemente en áreas donde las condiciones socioeconómicas, y en particular sanitarias, son insuficientes (2, 5, 14, 16). El virus se transmite principalmente por la ruta fecal-oral, es decir por contacto interpersonal y por epidemias transmitidas a través de alimentos y agua contaminados. Los casos epidémicos se verifican a menudo en áreas donde la densidad de población es elevada como cárceles y hospitales. Se observa, aunque raramente, la propagación mediante contacto parenteral (mediante sangre o secreciones oro-faríngeas), porque los individuos infectados son virémicos durante un periodo de tiempo muy corto (generalmente menos de tres semanas) (9, 10). Hay poca o ninguna evidencia de transmisión transplacentaria del HAV de la madre al feto, o de recién nacidos que contraen la infección por HAV durante el parto.

El periodo de incubación de la hepatitis A va de 15 a 50 días (30 días en promedio). Entre los síntomas más comunes se encuentran el agotamiento, la pérdida del apetito, la náusea y la ictericia. Los síntomas, que a menudo son leves y hasta subclínicos, generalmente se resuelven de dos a cuatro semanas después del comienzo. La recuperación es completa, sin consecuencias crónicas, con producción de inmunidad de larga duración, generalmente permanente. La infección normalmente es leve en los niños pero cuando infecta a los individuos adultos es más grave (5, 12). Un pequeño porcentaje de pacientes infectados con HAV (inferior al 1%) muere de hepatitis fulminante, que se caracteriza por un desarrollo rápido de los síntomas, que conduce a un estado de coma y muerte en el plazo de aproximadamente diez días. Las autopsias revelan necrosis extensa del hígado.

No se han encontrado nunca portadores crónicos de la hepatitis por el HAV, a diferencia de las infecciones por HBV, HCV y HDV.

El antígeno de la hepatitis A (HAV) está presente en las heces aproximadamente una o dos semanas antes del desarrollo de los síntomas clínicos y durante una semana después (6). Cuando el antígeno HAV ya no se puede detectar en las heces, se observa la aparición de los anticuerpos específicos (anti-HAV), que permanecen en la circulación durante toda la vida del paciente y le confieren inmunidad de larga duración contra la reinfección por el HAV.

El diagnóstico de la infección por HAV se formula en base al ensayo en el suero de los anticuerpos totales anti-HAV o de los anticuerpos IgM anti-HAV (8). El diagnóstico serológico de la hepatitis viral A aguda, como de otras infecciones virales, se ha confiado en la detección de anticuerpos de clase IgM, que son índice de infección reciente. Los anticuerpos específicos de tipo IgM contra el virus de la hepatitis A (IgM anti-HAV) se observan pocos días después de la infección y alcanzan rápidamente niveles elevados que se mantienen durante un par de meses antes de disminuir, en fase de convalecencia tardía. Sin embargo, los ensayos inmunológicos pueden detectar la IgM hasta un año después de la hepatitis aguda (15).

3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

El método para la determinación cualitativa de IgM anti-HAV es un ensayo con captura de anticuerpos basado en el principio de la quimioluminiscencia (CLIA). Una IgG monoclonal de ratón anti-IgM humana se emplea para recubrir las partículas magnéticas (fase sólida) y un anticuerpo monoclonal de ratón anti-HAV está enlazado a un derivado del isoluminol (conjugado anticuerpo-isoluminol). Durante la primera incubación, los anticuerpos IgM presentes en los calibradores, en las muestras o en los controles enlazan la fase sólida. Durante la segunda incubación, el anticuerpo conjugado reacciona con el antígeno HAV añadido y el complejo inmune que se ha formado de este modo reacciona con la IgM ya enlazada 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) e indica la concentración de IgM anti-HAV presente en los calibradores, en las muestras o en los controles.

4. MATERIALES SUMINISTRADOS

Integral de reactivos

Partículas magnéticas (2,3 mL)	[SORB]	Partículas magnéticas recubiertas con IgG monoclonal de ratón anti-IgM humana, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, < 0,1% azida sódica.
Calibrador 1 (3,3 mL)	[CAL1]	Suero/plasma humano que contiene niveles bajos de IgM anti-HAV, diluido con IgG humana policlonal no específica, IgG monoclonal de ratón no específica, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, EDTA, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.
Calibrador 2 (3,3 mL)	[CAL2]	Suero/plasma humano que contiene niveles altos de IgM anti-HAV, diluido con IgG humana policlonal no específica, IgG monoclonal de ratón no específica, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, EDTA, 0,2% ProClin® 300, conservantes y un colorante azul inactivo.
Diluyente de las muestras (28 mL)	[DILSPE]	IgG humana policlonal no específica, IgG monoclonal de ratón no específica, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, EDTA, 0,2% ProClin® 300, conservantes y un colorante azul inactivo.
Conjugado (8,0 mL)	[CONJ]	Anticuerpos monoclonales de ratón anti-HAV conjugados con un derivado del isoluminol, suero/plasma humano, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.
HAV (18 mL)	[Ag]	Suero/plasma humano, HAV, albúmina sérica bovina, tampón HEPES, EDTA, 0,2% ProClin® 300, conservantes y un colorante rojo inactivo.
Número de ensayos		100

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 (relacionados con el sistema)

LIAISON® XL Analyzer	LIAISON® Analyzer
LIAISON® XL Cuvettes ([REF] X0016).	LIAISON® Module ([REF] 319130).
LIAISON® XL Disposable Tips ([REF] X0015).	-
LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200).	LIAISON® Starter Kit ([REF] 319102) o
-	LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200).
LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100).	LIAISON® Light Check 12 ([REF] 319150).
LIAISON® XL Waste Bags ([REF] X0025).	LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100).
-	LIAISON® Waste Bags ([REF] 450003).
	LIAISON® Cleaning Kit ([REF] 310990).

Otros materiales requeridos

Controles LIAISON® HAV IgM (negativo y positivo) ([REF] 310181).

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. 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/descontaminación.

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

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA

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

REACTIVOS:	CONJ, Ag	CAL1, CAL2, DILSPE
CLASIFICACIÓN:	Skin sens. 1 H317	Skin sens. 1 H317
PALABRA DE ADVERTENCIA:	Advertencia	Advertencia
SÍMBOLOS/PICTOGRAMAS:	 GHS07 Signo de exclamación	 GHS07 Signo de exclamación
INDICACIONES DE PELIGRO:	H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.	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. 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)	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); Sulfato de neomicina

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 DEL 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.

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. El integral está listo para el uso cuando se ha dejado descansar en el instrumento, las partículas magnéticas han sido mantenidas en agitación automática y se ha disuelto la espuma.

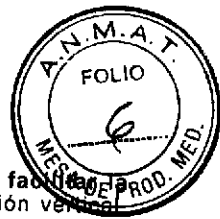
Cargar el integral en el área de los reactivos del instrumento

LIAISON® Analyzer

- Coloque el integral de reactivos en el área de los reactivos del instrumento con la etiqueta de los códigos de barras situada a la izquierda y déjelo agitar durante 30 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.

LIAISON® XL Analyzer

- 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.
 - Coloque el integral de reactivos en la ranura específica.
 - 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.



8. CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD DEL INTEGRAL DE REACTIVOS

En el momento de su llegada, el integral de reactivos se debe mantener en posición vertical para facilitar la resuspensión de las partículas magnéticas. Si el integral se conserva sellado y se mantiene en posición vertical, los reactivos son estables a 2-8°C hasta la fecha de caducidad. No congele. El integral de reactivos no se debe usar pasada la fecha de caducidad indicada en las etiquetas del kit y del integral. Después de la eliminación de la protección, el integral de reactivos es estable durante ocho semanas si se conserva refrigerado a 2-8°C o bien en el área de los reactivos del instrumento.

9. RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

El ensayo se puede efectuar en muestras de suero o plasma humano. Se pueden utilizar anticoagulantes como el citrato, el EDTA y la heparina. Recoja la sangre mediante punción venosa, déjela coagular y separe el suero del coágulo lo antes posible. 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. Cinco muestras de diferente reactividad se han conservado durante siete días a 2-8°C y se han sometido a cinco ciclos de congelación y descongelación. Los resultados no han presentado diferencias significativas. El volumen mínimo de muestra necesario es 170 µL (20 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 cuatro 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 integral de reactivos o un nuevo lote de reactivos starter.
- La calibración anterior fue realizada más de cuatro semanas antes.
- El instrumento ha sufrido una intervención de asistencia técnica.
- Los valores de los controles están fuera de los rangos esperados.

LIAISON* Analyzer: Los valores de los calibradores están almacenados en los códigos de barras de la etiqueta del integral.
LIAISON* XL Analyzer: Los valores de los calibradores están almacenados en el Tag para identificación de radiofrecuencia (Radio Frequency Identification transponder, RFID Tag).

11. PROCEDIMIENTO OPERATIVO

Para obtener unas prestaciones analíticas ideales hay que respetar estrictamente las instrucciones del manual operativo del instrumento.

LIAISON* Analyzer. Cada parámetro de la prueba se identifica mediante el código de barras incluido en la etiqueta del integral de reactivos. Si el instrumento no puede leer el código de barras, el integral no debe utilizarse. No deseche el integral de reactivos; póngase en contacto con el servicio técnico local de DiaSorin para solicitar instrucciones.

LIAISON* XL Analyzer. 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 el módulo de reacción.
2. Distribuye el diluyente de las muestras (excepto en los calibradores).
3. Distribuye las partículas magnéticas recubiertas.
4. Incuba.
5. Lava con el líquido de lavado.
6. Distribuye el antígeno HAV en el módulo de reacción.
7. Distribuye el conjugado.
8. Incuba.
9. Lava con el líquido de lavado.
10. Añade los reactivos starter y mide la luz emitida.

12. CONTROL DE CALIDAD

Los controles LIAISON* se deben analizar individualmente para evaluar las prestaciones del test. El control de calidad se debe realizar analizando los controles LIAISON* HAV IgG

- (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 ocho 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 estén 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.

WM ARGENTINA S.A.

MARIA BRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 5120

13. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El instrumento calcula automáticamente los niveles de IgM anti-HAV expresados en valor de índice y clasifica los resultados. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para una información más detallada.

Los calibradores y los controles pueden dar unos resultados de concentración o de unidades relativas de luz (RLU) distintos en LIAISON® y LIAISON® XL, pero los resultados de los pacientes son equivalentes.

El valor límite que discrimina entre la presencia y la ausencia de IgM anti-HAV tiene un valor de índice 1. Los resultados de las muestras deben ser interpretados como sigue:

Las muestras con niveles de IgM anti-HAV por debajo de un valor de índice 0,9 se deben clasificar *negativas*.

Las muestras con niveles de IgM anti-HAV entre un valor de índice 0,9 y 1,1 se deben clasificar *dudosas*. Se recomienda *repetir en duplicado el test de las muestras dudosas para confirmar el primer resultado*.

Las muestras con niveles de IgM anti-HAV iguales o por encima de un valor de índice 1,1 se deben clasificar *positivas*.

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.

Los resultados del test se muestran de manera cualitativa como positivos o negativos para la presencia de IgM anti-HAV. Sin embargo, 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.

Los integrales no deben utilizarse con los dos tipos de instrumentos (LIAISON® y LIAISON® XL). Cuando se ha usado un integral con un tipo de instrumento éste debe continuar a usarse siempre en dicho instrumento hasta que se termine. Por cuestiones de posibilidad de rastreo que derivan de esta declaración, es necesario terminar el seguimiento de los pacientes con el mismo tipo de instrumento (LIAISON® o LIAISON® XL), sin efectuar intercambios ni desplazamientos.

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, EDTA, heparina), hemolisis (hasta 1000 mg/dL de hemoglobina), lipemia (hasta 500 mg/dL de triglicéridos), bilirrubinemia (hasta 20 mg/dL de bilirrubina) o por los ciclos de congelación y descongelación de las muestras.

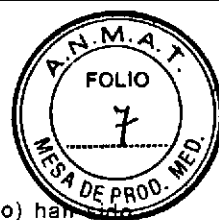
Reacciones cruzadas. Por norma, la presencia de anticuerpos potencialmente interferentes no interfiere en el ensayo. Los anticuerpos estudiados han sido: (a) inmunoglobulinas dirigidas contra varios agentes etiológicos – como hCMV, HSV, EBV, virus de la rubeola, HCV, HIV, HTLV-I/II, HAV (IgG), *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum* – (b) anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-ratón (HAMA, human anti-mouse antibodies), anticuerpos heterófilos, hipergammaglobulinas y factor reumatoide (inmunoglobulinas anti-Fc).

15.2. Precisión con LIAISON® Analyzer

La repetibilidad y la reproducibilidad del ensayo (es decir las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo) han sido determinadas utilizando las muestras de referencia en diferentes concentraciones de analito. La variabilidad observada no ha dado lugar a una clasificación errónea de las muestras.

Repetibilidad	A	B	C	D
Número de determinaciones	21	21	21	21
Media (valor de índice)	0,79	1,32	2,47	7,40
Desviación estándar	0,02	0,08	0,07	0,35
Coefficiente de variación (%)	2,6	6,1	2,8	4,8

Reproducibilidad	E	F	G	H
Número de determinaciones	20	20	20	20
Media (valor de índice)	1,46	1,57	4,49	7,03
Desviación estándar	0,09	0,19	0,33	0,91
Coefficiente de variación (%)	6,2	11,8	7,5	13,0



15.3. Precisión con LIAISON® XL Analyzer

La repetibilidad y la reproducibilidad del ensayo (es decir las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo) han sido determinadas utilizando las muestras de referencia en diferentes concentraciones de analito. La variabilidad observada no ha dado lugar a una clasificación errónea de las muestras.

Repetibilidad. Para evaluar la repetibilidad se han analizado veinte replicados en la misma sesión analítica.

Repetibilidad	1	2	3	Control positivo
Número de determinaciones	20	20	20	20
Media (valor de índice)	1,08	1,36	2,01	2,62
Desviación estándar	0,073	0,087	0,087	0,11
Coefficiente de variación (%)	6,7	6,4	4,3	4,1
Valor mínimo de índice	0,956	1,19	1,87	2,48
Valor máximo de índice	1,22	1,51	2,17	2,85

Reproducibilidad. Para evaluar la reproducibilidad se han analizado veinte replicados en días diferentes (una o dos sesiones analíticas al día).

Reproducibilidad	1	2	3	Control positivo
Número de determinaciones	20	20	20	20
Media (valor de índice)	1,12	1,43	1,44	3,17
Desviación estándar	0,10	0,11	0,12	0,20
Coefficiente de variación (%)	8,9	7,8	8,3	6,4
Valor mínimo de índice	0,935	1,19	1,18	2,71
Valor máximo de índice	1,29	1,62	1,66	3,56

15.4. Efecto saturación con altas concentraciones

Cuando se ensayan muestras que contengan unas concentraciones de anticuerpos sumamente elevadas, se pueden obtener unos niveles aparentes de anticuerpo 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 una muestra positiva para IgM anti-HAV con alto título. Esta muestra ha presentado un valor de índice por encima del intervalo de medición, como se espera de las muestras con alto título, indicando que la clasificación de las muestras es correcta.

15.5. Especificidad y sensibilidad diagnósticas

La especificidad y la sensibilidad diagnósticas han sido evaluadas analizando 834 muestras provenientes de diversas poblaciones (sujetos nunca infectados por HAV, dializados, hemofílicos, pacientes afectados por hepatitis aguda por HAV, sujetos con infección pasada por HAV, pacientes afectados por otras enfermedades infecciosas, pacientes afectados por enfermedades autoinmunes). Las muestras han sido examinadas con diferentes métodos de comparación y se ha empleado la regla del consenso general y los datos clínicos y serológicos para establecer los resultados esperados. Una muestra ha sido clasificada dudosa con los métodos de referencia y por lo tanto ha sido excluida del análisis de los resultados.

En la población presumiblemente negativa estudiada ninguna muestra ha resultado positiva y 690 muestras han resultado negativas en el primer test - especificidad diagnóstica: 100% (intervalo de confianza al 95%: 99,47-100%).

En la población presumiblemente positiva estudiada tres muestras han resultado negativas y 141 muestras han resultado positivas en el primer test - sensibilidad diagnóstica: 97,92% (intervalo de confianza al 95%: 94,03-99,57%). Las muestras clasificadas negativas fueron recogidas de sujetos con infección pasada por HAV.

Asimismo, la sensibilidad diagnóstica ha aportado unos resultados comparables con los métodos de comparación cuando se han examinado las muestras de 4 pacientes durante la seroconversión.

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

Modificaciones: -
Supresiones: -

LIAISON® Control HAV IgM (REF 310181)

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

Los controles LIAISON® HAV IgM (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® HAV IgM no son definidas con otros ensayos o instrumentos automáticos diferentes que LIAISON® y LIAISON® XL.

LIAISON® Analyzer. El certificado de análisis contiene informaciones específicas sobre el lote de los controles, que debe introducirse manualmente en el software del instrumento antes de cargar los frascos de los controles en el instrumento. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para una información más detallada.

LIAISON® XL Analyzer. Los códigos de barras del certificado de análisis contienen informaciones específicas sobre el lote de los controles y 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 0,7 mL)	CONTROL-	Suero/plasma humano que no contiene IgM anti-HAV con albúmina sérica bovina, tampón fosfato, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.
Control positivo (2 x 0,7 mL)	CONTROL+	Suero/plasma humano que contiene IgM anti-HAV humana, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, 0,2% ProClin® 300, conservantes y un colorante amarillo inactivo.

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. 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.

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

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 instrumento. Con una solución de control es posible realizar por lo menos 20 test.
- El volumen mínimo de control necesario es 420 µL (20 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 instrumento para la manipulación correcta.

8. VALORES ESPERADOS

Los intervalos de las concentraciones de IgM anti-HAV 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.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 4120

REFERENCES

1. F. DEINHARDT
Prevention of viral hepatitis A: past, present and future.
Vaccine, **10** (Suppl. 1) : S10-S14 (1992).
2. F. DUBOIS et al.
Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991.
Gastroentérol. Clin. Biol., **16** (8-9) : 674-679 (1992).
3. S.M. FEINSTONE, A.Z. KAPIKIAN, R.H. PURCELL
Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness.
Science, **182** : 1026-1028 (1973).
4. B. FLEHMIG et al.
Inactivation of hepatitis A virus by heat and formaldehyde.
Wat. Sci. Tech., **17** : 43-45 (1985).
5. A. FORBES, R. WILLIAMS
Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A.
Br. Med. Bull., **46** (2) : 303-318 (1985).
6. F.B. HOLLINGER et al.
Detection of hepatitis A viral antigen by radioimmunoassay.
J. Immunol., **115** (5) : 1464-1466 (1975).
7. W. JILG et al.
Vaccination against hepatitis A: comparison of different short-term immunization schedules.
Vaccine, **10** (Suppl. 1) : S126-S128 (1992).
8. S.M. LEMON
Type A viral hepatitis: new developments in an old disease.
N.E.J. Med., **313** (17) : 1059-1067 (1985).
9. S.M. LEMON
The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products.
Vox Sang., **67** (Suppl. 4) : 19-23 (1994).
10. P.M. MANNUCCI
Outbreak of hepatitis A among Italian patients with haemophilia.
Lancet, **339** : 819-822 (1992).
11. J.L. MELNICK
Properties and classification of hepatitis A virus.
Vaccine, **10** (Suppl. 1) : 524-526 (1992).
12. R. MÜLLER et al.
Hepatitis A vaccination: schedule for accelerated immunization.
Vaccine, **10** (Suppl. 1) : S124-S125 (1992).
13. NAJARIAN et al.
Primary structure and gene organization of human hepatitis A virus.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **82** : 2627-2631 (1985).
14. M. ROGGERNDORF et al.
Shift in hepatitis A epidemiology in Germany: population distribution of hepatitis A virus antibodies of the immunoglobulin M class.
Infection, **8** (6) : 262-266 (1980).
15. G. SIEGL, S.M. LEMON
Recent advances in hepatitis A vaccine development.
Virus Res., **17** : 75-92 (1990).

Additional References

Viral Hepatitis and Liver Disease.
Proceedings of IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Rome, Italy, 21-25 April 1996, M. Rizzetto, R.H. Purcell, J.L. Gerin, G. Verme eds., Edizioni Minerva Medica, Turin, Italy (1997).



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 3110-115-18-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 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: 2019.08.13 16:47:11 -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: 2019.08.13 16:47:11 -03'00'