

REF			SYSTEM
08086664190	08086664500	300	cobas e 402 cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
AHAV 2	10156

Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la detección cualitativa de los anticuerpos totales (IgG e IgM) contra el virus de la hepatitis A (VHA) en suero y plasma humanos. El test se utiliza como ayuda a la detección de una infección aguda o pasada por el virus de la hepatitis A. Asimismo sirve para determinar la respuesta inmune frente al VHA en receptores de vacunas.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus ARN monocatenario carente de envoltura que pertenece a la familia de los *picornavirus*. Hasta hoy día se ha descrito un solo serotipo humano con 6 genotipos, de los cuales sólo 3 infectan al hombre (genotipos I, II y III).¹ Inicialmente se habían descrito 7 genotipos pero análisis posteriores descubrieron que los genotipos II y VII constituían subtipos del genotipo II.² La cápside vírica consiste en 3 proteínas estructurales principales (VP1-VP3) y una cuarta proteína putativa (VP4) que forma una estructura inmunodominante en la superficie de la partícula vírica altamente intacta a través de todos los genotipos. Esta estructura es el objetivo contra el cual se dirige la respuesta inmune tras vacunación o infección natural.^{1,3}

El VHA es una de las causas más comunes de ictericia infecciosa y se transmite por vía fecal oral. Provoca la hepatitis aguda pero no está asociado con la hepatopatía crónica puesto que el virus no permanece en el organismo.^{1,3}

Todos los anticuerpos anti-VHA (anticuerpos IgM e IgG anti-VHA) pueden detectarse al iniciarse los síntomas, debido a la presencia de IgM.⁴ Después de una infección natural, los anticuerpos IgG anti-VHA normalmente pueden detectarse en un momento temprano y permanecen detectables durante toda la vida confiriendo protección contra la enfermedad en caso de una reinfección.^{4,5}

Actualmente se dispone de vacunas contra la hepatitis A y vacunas combinadas contra las hepatitis A y B.^{3,4} Los anticuerpos IgG anti-VHA pueden detectarse al cabo de unas 2 semanas tras la vacunación contra el VHA. En el caso de inmunización total, la protección perdura normalmente durante muchos años. Para la definición de la respuesta inmune protectora, la mayoría de los estudios clínicos de vacunación efectuados solían indicar concentraciones de anti-VHA > 20 UI/L pero algunos estudios empleaban concentraciones > 10 UI/L.^{5,6,7} Un resultado anti-VHA positivo significa que existe protección inmune. Sin embargo, las personas negativas frente a anticuerpos anti-VHA tras vacunación (< 20 UI/L) pueden tener concentraciones protectoras del anticuerpo. El límite inferior absoluto de anticuerpos anti-VHA requeridos para impedir la infección por VHA todavía no ha sido definido. Los estudios efectuados *in vitro* con virus derivados de cultivos celulares indican que títulos bajos de anticuerpo (p. ej. < 20 UI/L) pueden tener un efecto neutralizador.⁸

Las pruebas para detectar anticuerpos anti-VHA sirven para determinar una infección pasada o actual por el virus de la hepatitis A, o para observar la respuesta inmune tras la vacunación contra el VHA.¹

Principio del test

Principio de competición. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 12 µL de muestra. Los anticuerpos anti-VHA de la muestra se fijan al antígeno del VHA añadido.
- 2.ª incubación: tras la incorporación de anticuerpos biotinilados, anticuerpos específicos del antígeno del VHA marcados con un quelato de rutenio^{a)} y micropartículas recubiertas de estreptavidina, se ocupan los sitios de fijación aún libres del antígeno del VHA. El complejo total se fija a la fase sólida por la interacción entre la biotina y la estreptavidina.

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

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack (M, R1, R2) está etiquetado como AHAV 2.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 12.4 mL; Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Antígeno de VHA, 1 frasco, 21 mL; Antígeno de VHA (cultivo celular) 28 U/mL (unidades de Roche); tampón TRIS 20 mmol/L, pH 7.2; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-VHA~biotina; anticuerpo anti-VHA~Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 19 mL; Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-VHA (ratón) 0.25 µg/mL; anticuerpo monoclonal anti-VHA (ratón) marcado con quelato de rutenio 0.65 µg/mL; tampón TRIS 20 mmol/L, pH 7.2; conservante.
- AHAV 2 Cal1 Calibrador 1 negativo, 1 frasco de 1.0 mL; Suero humano, conservante.
- AHAV 2 Cal2 Calibrador 2 positivo, 1 frasco de 1.0 mL; Anticuerpo anti-VHA (humano) aproximadamente 60 UI/L en suero humano; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Atención

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención:

P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Todos los hemoderivados humanos se prepararon exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentan anticuerpos anti-HCV, anticuerpos anti-HIV ni HBsAg. Los métodos de prueba se efectúan con ensayos que han sido aprobados por la FDA o que cumplen con las normas legales aplicables a la puesta en el mercado de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* para uso humano en la Unión Europea.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{9,10}

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

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche (M, R1 y R2) están listos para el uso y se suministran en **cobas e** packs.

Calibradores

Los calibradores se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema.

Si no se requiere el volumen total para la calibración en el analizador, trasvasar alícuotas de los calibradores listos para el uso a frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del cobas e pack:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en los analizadores	16 semanas

Estabilidad de los calibradores:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto,	16 semanas
en los analizadores a 20-25 °C	utilizar una sola vez

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

Obtención y preparación de las muestras

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

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

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico, ACD, CPD, CP2D, CPDA y citrato de sodio.

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: identificación correcta de las muestras negativas y positivas. Las muestras con un COI (índice de cut-off) > 1.0: recuperación de ± 20 % en comparación con el suero de referencia; muestras con un COI ≤ 1.0: Recuperación de ± 0.20 COI en comparación con el suero de referencia.

Estable durante 6 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 5 veces.

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

Centrifugar las muestras que contienen precipitado y las muestras descongeladas antes de efectuar la prueba.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del test Elecsys Anti-HAV II ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o líquidos biológicos que no sean suero y plasma.

Material suministrado

- Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.
- 2 x 6 etiquetas para frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 08086672190, PreciControl Anti-HAV II para 8 x 1.3 mL
 - [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
 - Equipo usual de laboratorio
 - Analizador **cobas e**
- Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 402** y **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
 - [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el

Elecsys Anti-HAV II

manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapan el **cobas e** pack.

Calibradores:

colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Calibración

Trazabilidad: el test Elecsys Anti-HAV II puede trazarse al "Second International Standard for Anti-Hepatitis A, immunoglobulin, human", código 97/646 del NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) por medio de la comparación de método con el test Elecsys Anti-HAV de la primera generación como referencia.

Intervalo de calibraciones: Efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con los calibradores AHAV 2 Cal1, AHAV 2 Cal2 y reactivo fresco de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

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

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 8 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (si se emplea el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Anti-HAV II.

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

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

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

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

Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en la medición de AHAV 2 Cal1 y AHAV 2 Cal2.

El resultado de una muestra se indica como reactivo o no reactivo así como en forma de índice de cut-off (COI; señal de la muestra/cutoff).

Interpretación de los resultados

Resultado numérico	Mensaje del resultado	Interpretación
COI > 1.0	No reactivo	Negativo para anticuerpos anti-HAV
COI ≤ 1.0	Reactivo	Positivo para anticuerpos anti-HAV

El punto de corte del test Elecsys Anti-HAV II se determinó en una gran cohorte de donantes de sangre y pacientes hospitalizados tomando como referencia el test Elecsys Anti-HAV de primera generación que tiene un punto de corte de 20 UI/L. El punto de corte del test Elecsys Anti-HAV II corresponde, por lo tanto, a 20 UI/L.

Los valores del COI ≤ 1.0 indican una infección por el virus de la hepatitis A en curso o pasada o bien la existencia de anticuerpos anti-HAV tras la vacunación contra la hepatitis A.

Limitaciones del análisis - interferencias

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

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 μmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 573 nmol/L o ≤ 140 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1400 UI/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

Criterio:

Muestras > 1.0 COI ± recuperación del 20 %

Muestras ≤ 1.0 COI ± recuperación del 0.20 COI

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

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 18 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

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

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

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Media COI	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE COI	CV %	DE COI	CV %
Suero humano 1	1.41	0.012	0.9	0.028	2.0
Suero humano 2	1.13	0.012	1.1	0.025	2.2
Suero humano 3	0.932	0.010	1.1	0.023	2.4
Suero humano 4	0.645	0.009	1.5	0.023	3.5
Suero humano 5	0.006	0.0001	1.3	0.0001	2.4
PC ^{b)} Anti-HAV II 1	1.30	0.012	0.9	0.027	2.1
PC Anti-HAV II 2	0.318	0.005	1.6	0.010	3.0

b) PC = PreciControl

Especificidad analítica

No se han observado reacciones cruzadas con HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, HSV, *Toxoplasma gondii*, Rubella, sarampión/rubéola, Parvovirus B19 ni con *Treponema pallidum*.

Se efectuaron mediciones para cada uno de los agentes patógenos aquí enumerados con un total de 120 muestras de suero o plasma humano positivas para los anticuerpos contra los agentes mencionados o que contenían autoanticuerpos (ANA).

Datos clínicos

En los estudios clínicos conducidos para evaluar la sensibilidad y especificidad relativas del test se utilizaron muestras de diversa procedencia internacional.

Sensibilidad clínica

La sensibilidad relativa era del 100 % en las muestras de individuos vacunados contra el VHA, individuos con una infección aguda e individuos recuperados de una infección natural por el VHA.

	N	Sensibilidad %	IC ^{c)} del 95 % (bilateral) %
Individuos vacunados contra la hepatitis A	238	100	98.45-100
Individuos con una infección aguda por el VHA	234	100	98.44-100
Individuos recuperados de una infección por el VHA	256	100	98.57-100

c) IC = intervalo de confianza

Especificidad clínica

Con el test Elecsys Anti-HAV II se analizaron un total de 874 muestras confirmadas como negativas frente a los anticuerpos anti-VHA de individuos sometidos a determinaciones rutinarias de anticuerpos anti-VHA y 580 muestras confirmadas como negativas para anticuerpos anti-VHA de donantes de sangre.

	N ^{d)}	Especificidad %	IC del 95 % (bilateral) %
Donantes de sangre	577	99.48	98.49-99.89
Individuos sometidos a determinaciones rutinarias de anticuerpos anti-VHA	871	99.66	99.00-99.93

d) Número de individuos con un resultado negativo del test Elecsys Anti-HAV II

Referencias bibliográficas

- Hollinger FB, Emerson SU. Hepatitis A virus. In: Fields Virology, Knipe DM, Howley PM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 27, pp911-947.
- Lu L, Ching KZ, de Paula SV, et al. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). J Gen Virol 2004;85:2943-2952.
- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. Hepatology 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S164-172.
- Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol Rev 2006;28:101-111.
- Tilzey, AJ, Palmer SJ, Barrow S, et al. Clinical trial with inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for its use. BMJ 1992;304:1272-1276.
- Briem H, Safary A. Immunogenicity and Safety in Adults of Hepatitis A Virus Vaccine Administered as a Single Dose With a Booster 6 Months Later. J Med Virol 1994;44:443-445.
- Ambrosch F, Finkel B, Herzog C, et al. Rapid Antibody Response after Vaccination with a Viroosomal Hepatitis A Vaccine. Infection 2004;32:149-152.
- Lemon SM, Binn LN. Serum Neutralizing Antibody Response to Hepatitis A Virus. J Infect Dis 1983;148:1033-1039.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

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

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

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

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics

0123



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

+800 5505 6606

