

Aptima® HBV Quant Assay

Instrucciones de uso

Para uso diagnóstico *in vitro*

Solo para exportación de EE. UU.

Información general	2
Uso previsto	2
Resumen y explicación de la prueba	2
Principios del procedimiento	3
Resumen de seguridad y rendimiento	3
Advertencias y precauciones	4
Requisitos de manipulación y almacenamiento de reactivos	9
Recogida y almacenamiento de muestras	10
Muestras almacenadas en el sistema Panther	13
Transporte de las muestras	13
Sistema Panther	14
Reactivos y materiales suministrados	14
Material necesario que debe adquirirse por separado	15
Materiales opcionales	16
Procedimiento de prueba del sistema Panther	17
Notas de procedimiento	21
Control de calidad	22
Calibración del ensayo	22
Controles negativo y positivo	22
Calibrador interno/control interno	22
Interpretación de resultados	23
Limitaciones	24
Rendimiento analítico	25
Límite de detección empleando la 3. ^a norma internacional de la OMS	25
Límite de detección en distintos genotipos del HBV	25
Rango lineal	26
Linealidad en distintos genotipos del HBV	27
Límite inferior de cuantificación de detección utilizando la 3. ^a norma internacional de la OMS	27
Límite inferior de cuantificación en distintos genotipos del HBV	29
Rastreabilidad con respecto a la 3. ^a norma internacional de la OMS	31
Precisión	31
Sustancias potencialmente interferentes	33
Especificidad analítica	35
Equivalencia de matriz	36
Dilución de muestras utilizando diluyente de muestras Aptima (1:3)	36
Dilución de muestras utilizando diluyente de muestras Aptima (1:100)	37
Confirmación del LIC en muestras diluidas en diluyente de muestras Aptima	39
Precisión de las muestras diluidas	39
Contaminación por arrastre	40
Reproducibilidad	40
Rendimiento clínico	42
Correlación de métodos	42
Utilidad clínica	42
Bibliografía	51
Información de contacto e historial de revisiones	52

Información general

Uso previsto

El ensayo Aptima® HBV Quant es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la cuantificación del ADN del virus de la hepatitis B (HBV) en suero y plasma humano en el sistema Panther™ completamente automatizado.

El plasma puede prepararse en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), solución anticoagulante de ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa (ACD) y tubos de preparación de plasma (PPT).

El suero puede prepararse en tubos de suero y tubos separadores de suero (SST).

Las muestras se analizarán en el sistema Panther completamente automatizado, donde se procesarán, amplificarán y cuantificarán. Las muestras que contengan los genotipos A, B, C, D, E, F, G y H del HBV son válidas para la cuantificación mediante este ensayo.

El ensayo Aptima HBV Quant está indicado para utilizarse como ayuda en el tratamiento de pacientes que padecen infección crónica por HBV y reciben tratamiento farmacológico antiviral para el HBV. El ensayo puede utilizarse para medir los niveles de ADN del HBV en el estado inicial y durante el tratamiento para facilitar la evaluación de la respuesta viral en el tratamiento. Los resultados del ensayo Aptima HBV Quant deben interpretarse en el contexto de todos los resultados clínicos y de laboratorio significativos.

El ensayo Aptima HBV Quant no está concebido para utilizarse como una prueba de cribado de la presencia de ADN del HBV en la sangre o hemoderivados o como herramienta de diagnóstico para confirmar la presencia de infección por HBV.

Resumen y explicación de la prueba

El virus de la hepatitis B (HBV), uno de los virus que pueden causar hepatitis, produce infección por HBV permanente, cirrosis hepática, cáncer de hígado, insuficiencia hepática y, potencialmente, la muerte. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que la hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más comunes en el mundo. La prevalencia de la infección por HBV y el método de transmisión varía mucho en todo el mundo. En 2019, se estimó que 296 millones de personas en todo el mundo vivían con infección crónica por HBV.¹ La infección por HBV conlleva un aumento del riesgo de padecer descompensación hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular con una mortalidad de entre 0,5 y 1,2 millones de muertes y un 5-10 % de casos de trasplantes de hígado anuales a nivel mundial.^{2,3} Sin el tratamiento, intervención y supervisión adecuados tras el diagnóstico, la incidencia acumulativa a 5 años de la cirrosis oscila entre el 8 % y el 20 %. Una vez desarrollada la cirrosis, el riesgo anual de carcinoma hepatocelular oscila entre el 2 % y el 5 %.⁴

El HBV contiene un genoma de ADN de doble cadena parcial de aproximadamente 3200 pares de bases, que codifican 4 marcos de lectura abierta (ORF) parcialmente superpuestos que expresan la polimerasa, la superficie, el prenúcleo/núcleo y las proteínas X. El ORF de polimerasa se superpone con los otros 3 ORF y codifica una proteína esencial de replicación viral: la polimerasa. El ORF de superficie expresa 3 proteínas, esenciales para la morfogénesis viral, la entrada viral en hepatocitos y la inducción de la respuesta inmunitaria del anfitrión.⁵ Existen 8 genotipos del HBV (A-H) que, normalmente, se encuentran en diferentes ubicaciones geográficas.

Debido a la naturaleza de la infección crónica por hepatitis B, es importante llevar a cabo una supervisión continua de los niveles de ADN del HBV y de la alanina aminotransferasa (ALT).⁶ En la mayoría de los individuos infectados por HBV sometidos a tratamiento antiviral, el objetivo es la supresión del ADN del HBV. La realización de pruebas cuantitativas de ácidos nucleicos con un amplio rango lineal resulta una herramienta eficaz en la supervisión de la carga viral de ADN del HBV durante el tratamiento.

Principios del procedimiento

El ensayo Aptima HBV Quant es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* que utiliza tecnología de amplificación mediada por transcripción en tiempo real (TMA) en el sistema Panther para cuantificar los genotipos A, B, C, D, E, F, G y H del ADN del HBV. El ensayo Aptima HBV Quant actúa en 2 regiones altamente conservadas en los genes de polimerasa y de superficie (para una mayor tolerancia a las posibles mutaciones). El ensayo cumple con la 3.^a norma internacional de la OMS sobre el virus de la hepatitis B (código NIBSC: 10/264).

El ensayo Aptima HBV Quant implica 3 pasos principales, que tienen lugar en un único tubo en el sistema Panther: captura de diana, amplificación de la diana por TMA y detección de los productos de amplificación (amplicón) a través de sondas marcadas con fluorocromos (sondas fluorescentes).

Durante la captura de diana, el ADN viral se aísla de las muestras. La muestra se trata con un detergente para solubilizar la envoltura viral, desnaturalizar las proteínas y liberar el ADN genómico viral. Los oligonucleótidos de captura hibridan con las regiones altamente conservadas del ADN del HBV, si las hay, de la muestra analítica. A continuación, la diana hibridada se captura sobre micropartículas magnéticas que se separan de la muestra en un campo magnético. Los pasos de lavado eliminan los componentes extraños del tubo de reacción.

La amplificación de la diana se produce por TMA, que es un método de amplificación de ácidos nucleicos basado en transcripción que utiliza 2 enzimas, la transcriptasa inversa del MMLV (virus de la leucemia murina de Moloney) y la ARN polimerasa T7. La transcriptasa inversa se utiliza para generar una copia de ADN (que contiene una secuencia promotora para la ARN polimerasa T7) de la secuencia diana. La ARN polimerasa T7 genera varias copias del amplicón de ARN a partir del molde de copia de ADN. El ensayo Aptima HBV Quant utiliza el método de TMA para amplificar 2 regiones del genoma del HBV (gen de polimerasa y gen de superficie). La amplificación de estas regiones se logra mediante el uso de cebadores específicos diseñados para amplificar los genotipos A, B, C, D, E, F, G y H del HBV. El enfoque de la región diana doble con diseño de cebador dirigida a las regiones altamente conservadas garantiza una cuantificación exacta del ADN del HBV.

La detección se lleva a cabo utilizando unas sondas fluorescentes de ácidos nucleicos monocatenarios que están presentes durante la amplificación de la diana y se hibridan específicamente con el amplicón en tiempo real. Cada sonda fluorescente tiene un fluoróforo y un inhibidor de fluorescencia. Cuando la sonda fluorescente no se hibrida con el amplicón, el inhibidor de fluorescencia se encuentra en estrecha proximidad con el fluoróforo y suprime la fluorescencia. Cuando la sonda fluorescente se une al amplicón, el inhibidor de fluorescencia se aleja del fluoróforo y emite una señal a una longitud de onda específica cuando lo excita una fuente luminosa. Cuantas más sondas de fluorescencia hibridan con el amplicón, mayor es la señal fluorescente generada. El tiempo que tarda la señal fluorescente en llegar a un umbral especificado es proporcional a la concentración inicial del HBV. Cada reacción tiene un calibrador interno/control interno (IC) que controla las variaciones del procesamiento, la amplificación y la detección de las muestras. El software del sistema Panther determina la concentración de una muestra utilizando las señales del HBV y el IC correspondientes a cada reacción y comparándolas con la información de la calibración.

Resumen de seguridad y rendimiento

El resumen de seguridad y rendimiento (SSP) está disponible en la base de datos europea sobre productos sanitarios (Eudamed), donde está vinculado a los identificadores de productos (Basic UDI-DI). Para localizar el SSP del ensayo Aptima HBV Quant, consulte el identificador único del producto básico (BUDI): 54200455DIAGAPTHBVAF.

Advertencias y precauciones

- A. Para uso diagnóstico *in vitro*.
- B. Para uso profesional.
- C. Para reducir el riesgo de obtener resultados no válidos, lea atentamente el prospecto completo y el *Manual del usuario del sistema Panther/Panther Fusion™* antes de realizar este ensayo.
- D. El reactivo potenciador de diana (ETR) es corrosivo. Consulte la información de la ficha de datos de seguridad al término de esta sección.

Información para los laboratorios

- E. PRECAUCIÓN: Los controles de este ensayo contienen plasma humano. El plasma es arreactivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), los anticuerpos anti-HCV, los anticuerpos anti-HIV-1 y anti-HIV-2 y el antígeno del HIV cuando se analiza con procedimientos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense. Además, el plasma es arreactivo para el ADN del HBV y el ARN del HCV y el ARN del HIV-1 cuando se analiza con pruebas de ácidos nucleicos aprobadas. Todo el material proveniente de sangre humana debe considerarse potencialmente infeccioso y manipularse según las precauciones universales.^{7,8,9}
- F. Este procedimiento solamente debe realizarlo personal formado adecuadamente en el uso del ensayo Aptima HBV Quant y en la manipulación de material potencialmente infeccioso. Si se produce algún vertido, desinfecte inmediatamente el lugar siguiendo los procedimientos adecuados del centro.
- G. Utilice únicamente el instrumental de laboratorio desecharable suministrado o especificado.
- H. Respete las precauciones habituales del laboratorio. No utilice la boca para succionar por pipeta. No coma, beba ni fume en las áreas de trabajo designadas. Utilice guantes desechables sin talco, gafas protectoras y batas de laboratorio al manipular las muestras y los reactivos del kit. Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit.
- I. Las superficies de trabajo, pipetas y otros equipos se deben descontaminar periódicamente con solución de hipoclorito de sodio del 2,5 % al 3,5 % (0,35 M a 0,5 M).
- J. Deseche todo el material que haya entrado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la normativa local, estatal y comunitaria.^{7,8,9,10} Limpie a fondo y desinfecte todas las superficies de trabajo.
- K. Los controles contienen azida sódica como conservante. No utilice tubos de metal para transferir los reactivos. Si se desechan soluciones que contengan compuestos de azida sódica en un sistema de tuberías, dichas soluciones se deben diluir y eliminar enjuagando el desagüe con abundante agua corriente. Se recomienda seguir las siguientes precauciones para evitar la acumulación de sedimentos en las tuberías de metal donde se podrían generar condiciones propicias para una explosión.
- L. Las buenas prácticas estándar para laboratorios moleculares incluyen la vigilancia medioambiental. Para vigilar el entorno de un laboratorio, se sugiere el procedimiento siguiente:
 1. Obtenga un hisopo con punta de algodón y emparejelo con un tubo de alícuotas de muestras (SAT) Aptima.
 2. Etiquete adecuadamente cada SAT.
 3. Llene cada SAT con 1 ml de diluyente de muestras Aptima.

4. Para recoger muestras de superficie, humedezca ligeramente un hisopo con agua desionizada libre de nucleasas.
5. Ponga en contacto el hisopo con la superficie de interés haciendo un movimiento vertical de arriba abajo. Gire el hisopo una media vuelta mientras lo mantiene en contacto con el lugar.
6. Coloque inmediatamente el hisopo en el tubo y agítelo suavemente en el diluyente para extraer el material absorbido. Presione el hisopo sobre un lado del tubo de transporte para extraer tanto líquido como sea posible. Deseche el hisopo y tape el tubo.
7. Repita los pasos con las muestras restantes.
8. Analice el hisopo con un ensayo molecular.

Información sobre las muestras

- M. Las muestras pueden ser infecciosas. Adopte las precauciones universales^{7,8,9} cuando lleve a cabo este ensayo. Deben establecerse métodos de manipulación y eliminación adecuados conforme a las normativas locales.¹⁰ Este procedimiento solamente debe realizarlo personal capacitado adecuadamente en el uso del ensayo Aptima HBV Quant y en la manipulación de materiales infecciosos.
- N. Mantenga las condiciones de almacenamiento apropiadas durante el envío de muestras para garantizar su integridad. No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de envío distintas a las recomendadas.
- O. Evite la contaminación cruzada durante los pasos de manipulación de muestras. Sea particularmente cuidadoso cuando desenrosque o destape los recipientes de las muestras a fin de evitar la contaminación por medio de la propagación de aerosoles. Las muestras pueden contener concentraciones extremadamente altas de organismos. Asegúrese de que los recipientes de muestras no entren en contacto unos con otros y deseche los materiales usados sin pasarlos por encima de los recipientes abiertos. Cambie los guantes si entran en contacto con la muestra.

Información sobre el ensayo

- P. No utilice el kit de reactivos, el calibrador ni los controles después de la fecha de caducidad.
- Q. No intercambie, no mezcle ni combine reactivos de ensayo provenientes de kits con números de lotes maestros diferentes. Los fluidos del ensayo pueden ser de números de lote diferentes. Los controles y el calibrador pueden ser de números de lote diferentes.
- R. Evite la contaminación microbiana y con nucleasas de los reactivos.
- S. Tape y conserve todos los reactivos del ensayo a las temperaturas especificadas. El uso de reactivos almacenados incorrectamente puede afectar la eficacia del ensayo. Consulte las secciones *Requisitos de manipulación y almacenamiento de reactivos y Procedimiento de prueba del sistema Panther* para obtener más información.
- T. No combine ningún reactivo ni fluido del ensayo sin instrucciones específicas. No rellene los frascos de reactivos o de fluidos. El sistema Panther verifica los niveles de reactivo.
- U. Evite el contacto del ETR con la piel, los ojos y las mucosas. Lave el área afectada con agua si se produce contacto con este reactivo. Si el reactivo se derrama, dilúyalo con agua antes de seguir los procedimientos adecuados del centro de trabajo.
- V. Algunos reactivos de este kit están etiquetados con información sobre peligros.

Nota: La comunicación de peligros refleja las clasificaciones de las fichas de datos de seguridad (SDS) de la UE. Para obtener información de comunicación sobre peligros específica de su país, consulte la Biblioteca de fichas de datos de seguridad (SDS) en www.hologicsds.com. Para obtener más información sobre los símbolos, consulte la leyenda de los símbolos en <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Información sobre peligros para Norteamérica	
Kit de controles HBV VL	<p><i>Suero humano/Plasma humano 95-100 %</i> <i>Azida de sodio <1 %</i></p> <p>—</p>
Reactivos potenciadores de diana	<p><i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 5-10 %</i></p> <p>—</p>
PELIGRO	<p>H302 - Nocivo en caso de ingestión. H314 - Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. P264 - Lavarse la cara, las manos y las áreas de la piel expuestas concienzudamente tras la manipulación. P270 - No comer, beber ni fumar durante su utilización. P330 - Enjuagarse la boca. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. P260 - No respirar el polvo ni la niebla. P280 - Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P301 + P330 + P331 - EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagar la boca. NO provocar el vómito. P303 + P361 + P353 - EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente toda la ropa contaminada. Enjuagar la piel con agua [o ducharse]. P304 + P340 - EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. P305 + P351 + P338 - EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado. P321 - Se necesita un tratamiento específico (ver las instrucciones adicionales de primeros auxilios en esta etiqueta). P363 - Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas. P405 - Guardar bajo llave. P301 + P317 - EN CASO DE INGESTIÓN: solicitar asistencia médica. P316 - Solicitar asistencia médica de emergencia de inmediato.</p>
Información sobre peligros para la UE	
Reactivos de amplificación	<p><i>Cloruro de magnesio 60-65 %</i></p> <p>—</p>
	<p>H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>
Reactivos enzimáticos	<p><i>HEPES 1-5 %</i> <i>Triton X-100 1-5 %</i></p> <p>—</p>
	<p>H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>

Solución de reconstitución enzimática <i>Glicerina 20-25 %</i> <i>Triton X-100 5-10 %</i> <i>HEPES 1-5 %</i>
— H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.
Reactivos promotor <i>Cloruro de magnesio 60-65 %</i>
— H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.
Reactivos de captura de dianas <i>HEPES 15-20 %</i> <i>Lauryl Sulfate Lithium Salt 5-10 %</i> <i>Ácido butanodióico 1-5 %</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1-5 %</i>
— H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.
Kit de calibradores HBV VL <i>HEPES 15-20 %</i> <i>Lauryl Sulfate Lithium Salt 5-10 %</i> <i>Ácido butanodióico 1-5 %</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1-5 %</i>
— H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.
Kit de controles HBV VL <i>Suero humano/Plasma humano 95-100 %</i> <i>Azida de sodio <1 %</i>
—    PELIGRO H300 - Mortal en caso de ingestión. H410 - Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P264 - Lavarse la cara, las manos y las áreas de la piel expuestas concienzudamente tras la manipulación. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P301 + P310 - EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico. P321 - Se necesita un tratamiento específico (ver las instrucciones adicionales de primeros auxilios en esta etiqueta). P330 - Enjuagarse la boca. P391 - Recoger el vertido.

Reactivos potenciador de diana
Lithium Hydroxide, Monohydrate 5-10 %

PELIGRO



- H302 - Nocivo en caso de ingestión.
H314 - Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
P264 - Lavarse la cara, las manos y las áreas de la piel expuestas concienzudamente tras la manipulación.
P270 - No comer, beber ni fumar durante su utilización.
P330 - Enjuagarse la boca.
P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.
P260 - No respirar el polvo/ el humo/ el gas/ la niebla/ los vapores/ el aerosol.
P280 - Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
P301 + P330 + P331 - EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagar la boca. NO provocar el vómito.
P303 + P361 + P353 - EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente toda la ropa contaminada. Enjuagar la piel con agua [o ducharse].
P304 + P340 - EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.
P305 + P351 + P338 - EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado.
P310 - Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico.
P321 - Se necesita un tratamiento específico (ver las instrucciones adicionales de primeros auxilios en esta etiqueta).
P363 - Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
P405 - Guardar bajo llave.

Requisitos de manipulación y almacenamiento de reactivos

- A. La siguiente tabla muestra las condiciones de almacenamiento y la estabilidad de los reactivos, los controles y el calibrador.

Reactivos	Almacenamiento sin abrir	Kit abierto (reconstituido)	
		Almacenamiento	Estabilidad
Reactivos de amplificación qHBV	Entre 2 °C y 8 °C		
Solución de reconstitución de amplificación qHBV	Entre 2 °C y 8 °C	Entre 2 °C y 8 °C	30 días ^a
Reactivos enzimáticos qHBV	Entre 2 °C y 8 °C		
Solución de reconstitución enzimática qHBV	Entre 2 °C y 8 °C	Entre 2 °C y 8 °C	30 días ^a
Reactivos promotores qHBV	Entre 2 °C y 8 °C		
Solución de reconstitución de promotor qHBV	Entre 2 °C y 8 °C	Entre 2 °C y 8 °C	30 días ^a
Reactivos de captura de la diana qHBV	Entre 2 °C y 8 °C	Entre 2 °C y 8 °C	30 días ^a
PCAL qHBV (Calibrador positivo)	Entre -15 °C y -35 °C	Entre 15 °C y 30 °C	Vial de un solo uso Para uso en 24 horas
CONTROL - qHBV (Control negativo[NC])	Entre -15 °C y -35 °C	Entre 15 °C y 30 °C	Vial de un solo uso Para uso en 24 horas
CONTROL + qHBV (Control positivo bajo [LPC])	Entre -15 °C y -35 °C	Entre 15 °C y 30 °C	Vial de un solo uso Para uso en 24 horas
CONTROL + qHBV (Control positivo alto [HPC])	Entre -15 °C y -35 °C	Entre 15 °C y 30 °C	Vial de un solo uso Para uso en 24 horas
Reactivos potenciadores de diana qHBV	Entre 15 °C y 30 °C	Entre 15 °C y 30 °C	30 días ^a

^a Al retirarlos del sistema Panther, los reactivos se deben volver a guardar inmediatamente a sus temperaturas de almacenamiento adecuadas.

- B. Deseche todos los reactivos reconstituidos, el reactivo de captura de diana (TCR) y el reactivo potenciador de diana (ETR) no utilizados después de 30 días o de la fecha de caducidad del lote maestro, lo que ocurra primero.
- C. Los reactivos almacenados en el sistema Panther tienen 72 horas de estabilidad cargados. Los reactivos pueden cargarse en el sistema Panther hasta 8 veces. El sistema Panther registra cada vez que se cargan los reactivos.
- D. Tras descongelar el calibrador, la solución debe ser transparente, esto es, no debe estar turbia ni presentar precipitados. Asegúrese de que los precipitados se hayan disuelto. No utilice el calibrador si hay presencia de gel, precipitado o turbidez.
- E. Tanto el reactivo promotor como el reactivo promotor reconstituido son fotosensibles. Proteja estos reactivos de la luz durante el almacenamiento y la preparación para su uso.
- F. El reactivo potenciador de diana qHBV debe estar a una temperatura entre 15 °C y 30 °C antes del uso.

Recogida y almacenamiento de muestras

Nota: Manipule todas las muestras como si contuvieran agentes posiblemente infecciosos. Adopte las precauciones universales.

Nota: Tenga cuidado para evitar la contaminación cruzada durante los pasos de manipulación de las muestras. Por ejemplo, deseche el material usado sin pasarlo por encima de los tubos abiertos.

Nota: Para el almacenamiento, solo se recomiendan tubos secundarios de plástico.

Pueden utilizarse muestras de sangre completa recogidas en los tubos de cristal o plástico siguientes:

- Tubos con anticoagulantes de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o de ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa (ACD)
- Tubos de preparación de plasma
- Tubos para suero.
- Tubos separadores de suero

Para las muestras de suero, permita que se forme el coágulo antes de continuar con el procesamiento.

A. Recogida de muestras

La sangre entera puede almacenarse entre 2 °C y 30 °C hasta 24 horas, y el plasma debe separarse mediante centrifugación en un tubo primario antes de su procesamiento. Separe el plasma o el suero de los glóbulos rojos siguiendo las instrucciones del fabricante del tubo utilizado. El plasma o el suero pueden analizarse en el sistema Panther en un tubo primario o transferirse a un tubo secundario como el tubo de alícuotas de muestras (SAT) Aptima®. Para obtener un volumen de reacción de 500 µl, el volumen mínimo de plasma o suero para los tubos de recogida primarios es de hasta 1200 µl, mientras que para los tubos secundarios es de 700 µl. En la siguiente tabla se identifican los requisitos de volumen muerto para cada tipo de tubo primario y secundario.

Tubo (tamaño y tipo)	Volumen muerto en Panther
Tubo de alícuotas de muestras (SAT) Aptima.	0,2 ml
12 × 75 mm	0,5 ml
13 × 100 mm	0,5 ml
13 × 100 mm con gel	0,3 ml
16 × 100 mm con gel	0,7 ml

Si no se analizan inmediatamente, el plasma y el suero pueden almacenarse de acuerdo con las especificaciones siguientes. Si se transfiere a un SAT o a un tubo secundario, el plasma o suero puede congelarse a -20 °C. No lleve a cabo más de 3 ciclos de congelación y descongelación. No congele las muestras en tubos de recogida primarios de suero, EDTA o ACD.

B. Condiciones de almacenamiento de las muestras

1. Muestras de plasma con EDTA y ACD

La sangre total puede conservarse entre 2 °C y 30 °C y debe centrifugarse en las 24 horas posteriores a la recogida de la muestra. Posteriormente, el plasma puede conservarse en una de las condiciones siguientes:

- En el tubo de recogida primario o en el tubo secundario, entre 2 °C y 30 °C durante un máximo de 24 horas,
- en el tubo de recogida primario o en el tubo secundario, entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 5 días o
- en el tubo secundario a -20 °C durante un máximo de 60 días.

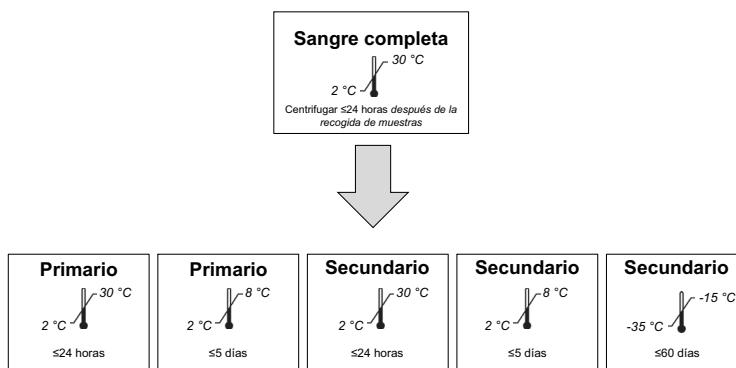


Figura 1. Condiciones de almacenamiento para tubos con EDTA/ACD

2. Muestras en PPT

La sangre total puede conservarse entre 2 °C y 30 °C y debe centrifugarse en las 24 horas posteriores a la recogida de la muestra. Posteriormente, el plasma puede conservarse en una de las condiciones siguientes:

- En el PPT o en el tubo secundario, entre 2 °C y 30 °C durante un máximo de 24 horas,
- En el PPT o en el tubo secundario, entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 5 días o
- En el PPT o en el tubo secundario a -20 °C durante un máximo de 60 días.

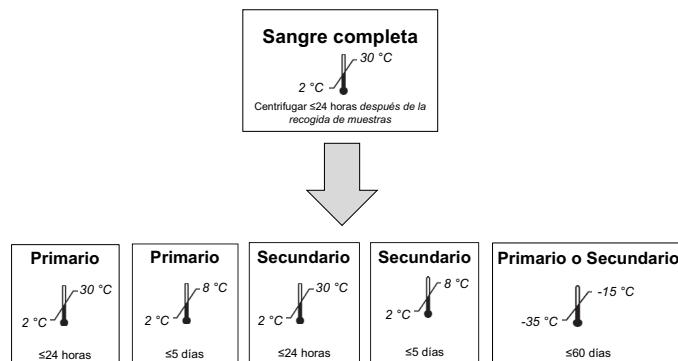


Figura 2. Condiciones de almacenamiento para PPT

3. Muestras en tubos de suero

La sangre total puede conservarse entre 2 °C y 30 °C y debe centrifugarse en las 24 horas posteriores a la recogida de la muestra. Posteriormente, el suero puede conservarse en una de las condiciones siguientes:

- En el tubo de suero o en el tubo secundario, entre 2 °C y 30 °C durante un máximo de 24 horas,
- En el tubo de suero o en el tubo secundario, entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 5 días o
- En el tubo secundario a -20 °C durante un máximo de 60 días.

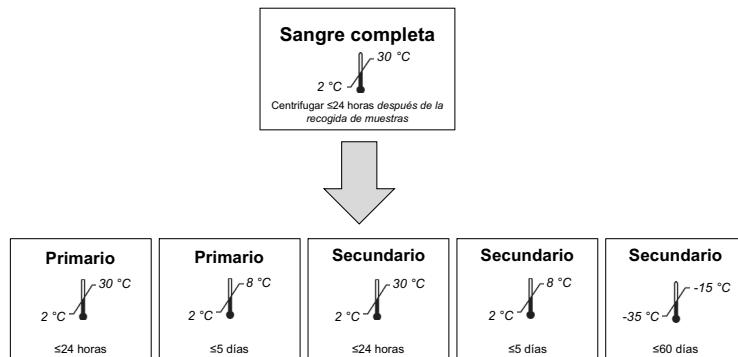


Figura 3. Condiciones de almacenamiento para tubos de suero

4. Muestras en SST

La sangre total puede conservarse entre 2 °C y 30 °C y debe centrifugarse en las 24 horas posteriores a la recogida de la muestra. Posteriormente, el suero puede conservarse en una de las condiciones siguientes:

- En el SST o en el tubo secundario, entre 2 °C y 30 °C durante un máximo de 24 horas,
- En el SST o en el tubo secundario, entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 5 días o
- En el SST o en el tubo secundario a -20 °C durante un máximo de 60 días.

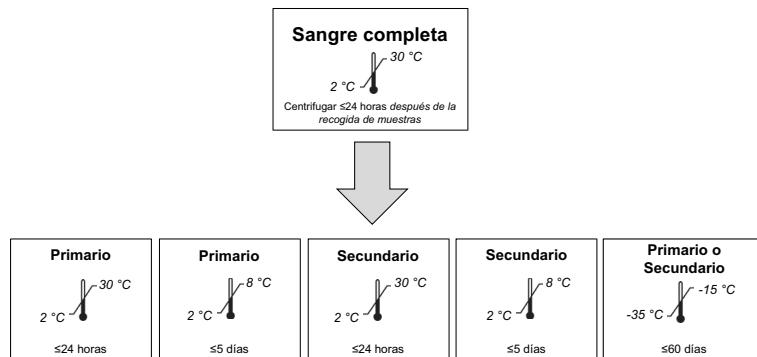


Figura 4. Condiciones de almacenamiento de los SST

C. Conservación a largo plazo de muestras congeladas

Las muestras de suero o plasma pueden conservarse en SAT a -70 °C hasta un máximo de 60 días.

D. Dilución de las muestras de plasma y suero

Las muestras de plasma y suero pueden diluirse en SAT o en un tubo secundario para su análisis en el Panther System. Consulte el *Procedimiento de prueba del sistema Panther*, paso E.5 para obtener más información.

Nota: *Las muestras que se diluyan deberán analizarse inmediatamente después de su dilución. No congele las muestras diluidas.*

Muestras almacenadas en el sistema Panther

Las muestras pueden dejarse sin tapar en el Panther System durante un máximo de 8 horas. Las muestras pueden retirarse del sistema Panther y analizarse siempre que el tiempo total transcurrido en el instrumento no supere las 8 horas antes de que el sistema Panther pipetee la muestra.

Transporte de las muestras

Mantenga las condiciones de almacenamiento de las muestras como se describe en *Recogida y almacenamiento de muestras*.

Nota: *Las muestras se deben enviar respetando las normativas de transporte regionales, nacionales e internacionales aplicables.*

Sistema Panther

Los reactivos del ensayo Aptima HBV Quant para uso con el Panther System se indican a continuación. Los símbolos de identificación de los reactivos también se indican junto al nombre del reactivo.

Reactivos y materiales suministrados

Kit del ensayo Aptima HBV Quant, 100 pruebas (N.º de cat. PRD-03424)

(1 caja de reactivos de ensayo, 1 kit de calibrador, 1 kit de controles y 1 caja con reactivo potenciador de diana)

Es posible realizar el pedido de calibradores y controles adicionales por separado. Consulte los números de catálogo correspondientes a continuación.

Caja del ensayo Aptima HBV Quant

(conservar entre 2 °C y 8 °C tras la recepción)

Símbolo	Componente	Cantidad
A	Reactivo de amplificación qHBV <i>Ácidos nucleicos no infecciosos desecados en solución de tampón.</i>	1 vial
E	Reactivo enzimático qHBV <i>Transcriptasa inversa y ARN polimerasa desecadas en solución de tampón HEPES.</i>	1 vial
PRO	Reactivo promotor qHBV <i>Ácidos nucleicos no infecciosos desecados en solución de tampón.</i>	1 vial
AR	Solución de reconstitución de amplificación qHBV <i>Solución acuosa con glicerol y conservantes.</i>	1 × 7,2 ml
ER	Solución de reconstitución enzimática qHBV <i>Solución de tampón HEPES con un surfactante y glicerol.</i>	1 × 5,8 ml
PROR	Solución de reconstitución de promotor qHBV <i>Solución acuosa con glicerol y conservantes.</i>	1 × 4,5 ml
TCR	Reactivo de captura de la diana qHBV <i>Ácidos nucleicos en una solución salina de tampón con fase sólida, ácidos nucleicos no infecciosos y calibrador interno.</i>	1 × 72,0 ml
Anillos de reconstitución		3
Hoja de códigos de barras del lote maestro		1 hoja

Kit de calibrador Aptima HBV Quant (N.º de cat. PRD-03425)

(conservar entre -15 °C y -35 °C tras la recepción)

Símbolo	Componente	Cantidad
PCAL	Calibrador positivo qHBV <i>ADN plasmídico en solución de tampón</i>	5 × 2,5 ml
Etiqueta de código de barras del calibrador		—

Kit de controles Aptima HBV Quant (N.º de cat. PRD-03426)
(conservar entre -15 °C y -35 °C tras la recepción)

Símbolo	Componente	Cantidad
NC	Control negativo qHBV <i>Plasma humano desfibrinado negativo para HBV con gentamicina y azida sódica al 0,2 % como conservantes.</i>	5 × 0,8 ml
LPC	Control positivo bajo qHBV <i>Plasma positivo para HBV inactivado en plasma humano desfibrinado con gentamicina y azida sódica al 0,2 % como conservantes.</i>	5 × 0,8 ml
HPC	Control positivo alto qHBV <i>Plasma positivo para HBV inactivado en plasma humano desfibrinado con gentamicina y azida sódica al 0,2 % como conservantes.</i>	5 × 0,8 ml
Etiqueta de código de barras de control		—

Caja del reactivo potenciador de diana Aptima HBV Quant
(conservar entre 15 °C y 30 °C tras la recepción)

Símbolo	Componente	Cantidad
ETR	Reactivo potenciador de diana qHBV <i>Una solución concentrada de hidróxido de litio</i>	1 × 46,0 ml

Material necesario que debe adquirirse por separado

Nota: A menos que se indique lo contrario, los materiales comercializados por Hologic aparecen en la lista con su número de catálogo.

Material	N.º de catálogo
Panther™ System	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Desechos y fluidos continuos del sistema Panther™ (Panther Plus)	PRD-06067
Kit de calibrador Aptima® HBV	PRD-03425
Kit de controles Aptima® HBV Quant	PRD-03426
Kit de ciclo del Panther para ensayos en tiempo real (solo para ensayos en tiempo real)	PRD-03455 (5000 pruebas)
Kit de fluidos del ensayo Aptima® (también denominado Kit de fluidos universales) <i>contiene solución de lavado Aptima®, tampón para fluido de desactivación Aptima® y reactivo de aceite Aptima®</i>	303014 (1000 pruebas)
<i>Unidades multitubo (MTU)</i>	104772-02
<i>Kit de bolsas de desechos Panther™</i>	902731
<i>Tapa del recipiente de desechos Panther™</i>	504405
O bien, kit de ciclo del sistema Panther™ <i>(cuando se procesan ensayos TMA que no son en tiempo real junto con ensayos TMA en tiempo real)</i> <i>contiene MTU, bolsas para desechos, tapas del recipiente de desechos, reactivos Auto Detect y fluidos del ensayo</i>	303096 (5000 pruebas)

Material

Material	N.º de catálogo
Puntas, conductoras de 1000 µl, para detección de líquido	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>No todos los productos están disponibles en todas las regiones. Póngase en contacto con su representante para obtener información específica para su región.</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Lejía, solución de hipoclorito de sodio del 5 % al 8,25 % (de 0,7 M a 1,16 M) —	—
Guantes desechables sin talco	—
Tapones no perforables de repuesto	103036A
Tapones de repuesto para reactivos	
<i>Frascos de reconstitución de reactivos de amplificación, enzimático y promotor</i>	CL0041 (100 tapones)
<i>Frasco de TCR</i>	CL0040 (100 tapones)
<i>Frasco de ETR</i>	501604 (100 tapones)
Cubiertas de encimeras de laboratorio con revestimiento de plástico	—
Paños sin pelusas	—
Pipeteador	—
Picos	—
Opciones para el tubo de recogida primario:	
<i>13 mm × 100 mm</i>	—
<i>13 mm × 75 mm</i>	—
<i>16 mm × 100 mm</i>	—
Centrifugadora	—
Mezclador vórtex	—

Materiales opcionales**Material****N.º de catálogo**

Opciones para el tubo secundario:	
<i>12 mm × 75 mm</i>	—
<i>13 mm × 100 mm</i>	—
<i>16 mm × 100 mm</i>	—
<i>Tubos de alícuotas de muestras Aptima® (SAT) (paquete de 100 unidades)</i>	FAB-18184
Tapa del tubo de transporte (paquete de 100)	504415
<i>Tapón para SAT</i>	
Diluyente de muestras Aptima®	PRD-03003
Kit de diluyente de muestras Aptima®	PRD-03478
<i>contiene diluyente de muestras, 100 SAT y 100 tapones</i>	
Pipetas de transferencia	—
Hisopos con puntas de algodón	—
Balancín para tubos	PRD-03488

Procedimiento de prueba del sistema Panther

Nota: Consulte el Manual del usuario del sistema Panther/Panther Fusion para obtener más información sobre los procedimientos.

A. Preparación del área de trabajo

1. Limpie las superficies de trabajo donde se prepararán los reactivos. Limpie las superficies de trabajo con una solución de hipoclorito de sodio al 2,5 %-3,5 % (0,35 M a 0,5 M). Deje que la solución entre en contacto con las superficies durante, al menos, 1 minuto y, luego, enjuague con agua desionizada (DI). No permita que la solución de hipoclorito de sodio se seque. Cubra la superficie de la mesa con una cubierta limpia absorbente con revestimiento de plástico para mesas de laboratorio.
2. Limpie otra superficie de trabajo para preparar las muestras. Utilice el procedimiento descrito más arriba (paso A.1).
3. Limpie los pipeteadores. Utilice el procedimiento de limpieza descrito más arriba (paso A.1).

B. Preparación del calibrador y de los controles

Deje que el calibrador y los controles alcancen una temperatura de entre 15 °C y 30 °C antes de procesarlos de la manera siguiente:

1. Saque el calibrador y los controles del almacenamiento de conservación (entre -15 °C y -35 °C) y póngalos entre 15 °C y 30 °C. Durante el proceso de descongelación, invierta suavemente cada tubo para mezclar bien su contenido. Asegúrese de que el contenido de los tubos se descongele por completo antes de utilizarlo.

Opción. Los tubos del calibrador y de los controles pueden ponerse en un balancín para tubos para mezclar bien su contenido. Asegúrese de que el contenido de los tubos se descongele por completo antes de utilizarlo.

Nota: Evite que se forme demasiada espuma al invertir el calibrador y los controles. La espuma afecta al nivel de detección en el sistema Panther.

2. Cuando el contenido del tubo se haya descongelado, seque la parte exterior del tubo con un paño desechable, seco y limpio.
3. Para evitar la contaminación, no abra los tubos en este momento.

C. Reconstitución y preparación de reactivos de un nuevo kit

Nota: La reconstitución de los reactivos debe llevarse a cabo antes de iniciar cualquier tarea en el sistema Panther.

1. Para preparar el TCR, realice los siguientes pasos:

- a. Retire el TCR de su almacenamiento (entre 2 °C y 8 °C). Asegúrese de que el número de lote del frasco de TCR coincida con el número de lote de la hoja de códigos de barras del lote maestro.
- b. Agite de inmediato y enérgicamente el frasco de TCR 10 veces. Deje que el frasco de TCR permanezca entre 15 °C y 30 °C para que se atempere durante un mínimo de 45 minutos. Durante este periodo, agite e invierta el frasco de TCR al menos cada 10 minutos.

Opción. El frasco de TCR puede prepararse en un balancín para tubos siguiendo estas instrucciones: Saque el TCR de su almacenamiento (entre 2 °C y 8 °C) y agítelo de inmediato y enérgicamente 10 veces. Ponga el frasco de TCR en un balancín para tubos y déjelo entre 15 °C y 30 °C para que se atempere durante un mínimo de 45 minutos.

- c. Asegúrese de que todo el precipitado esté en la solución y que las partículas magnéticas estén suspendidas antes de su uso.

2. Para reconstituir los reactivos de amplificación, enzimático y promotor, haga lo siguiente:
 - a. Saque los reactivos liofilizados y las soluciones de reconstitución correspondientes de su almacenamiento (entre 2 °C y 8 °C). Empareje cada solución de reconstitución con su reactivo liofilizado.
 - b. Asegúrese de que las etiquetas de los frascos de la solución de reconstitución y del reactivo liofilizado sean del mismo color. Compruebe los números de lote en la hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que se han emparejado los reactivos adecuados.
 - i. Abra el vial de reactivo liofilizado retirando el precinto metálico y el tapón de goma.
 - ii. Inserte firmemente el extremo ranurado del collar de reconstitución (negro) en el vial (Figura 5, paso 1).
 - iii. Abra la botella de la solución de reconstitución correspondiente y ponga el tapón sobre una superficie de trabajo cubierta y limpia.
 - iv. Ponga el frasco de solución de reconstitución sobre una superficie estable (p. ej., una encimera). A continuación, invierta el vial de reactivo liofilizado sobre el frasco de solución de reconstitución y acople firmemente el collar en el frasco de solución de reconstitución (Figura 5, paso 2).
 - v. Invierta lentamente los frascos acoplados (el vial acoplado al frasco de solución) para permitir que la solución pase al vial de cristal (Figura 5, paso 3).
 - vi. Agite los frascos acoplados durante un mínimo de 10 segundos (Figura 5, paso 4).
 - vii. Espere al menos 30 minutos para que el reactivo liofilizado entre en la solución.
 - viii. Una vez que el reactivo liofilizado haya entrado en la solución, agite los frascos acoplados durante un mínimo de 10 segundos y, a continuación, balancee ligeramente la solución en el interior del vial de cristal hacia delante y hacia atrás para mezclarla bien.
 - c. Incline lentamente de nuevo los frascos acoplados para hacer que toda la solución vuelva al frasco de solución de reconstitución (Figura 5, paso 5).
 - d. Retire con cuidado el collar de reconstitución y el frasco de cristal (Figura 5, paso 6).
 - e. Vuelva a tapar el frasco. Registre las iniciales del usuario y la fecha de reconstitución en la etiqueta (Figura 5, paso 7).
 - f. Deseche el collar de reconstitución y el frasco de cristal (Figura 5, paso 8).

Advertencia: Evite que se forme demasiada espuma al reconstituir los reactivos. La espuma afecta al nivel de detección en el sistema Panther.

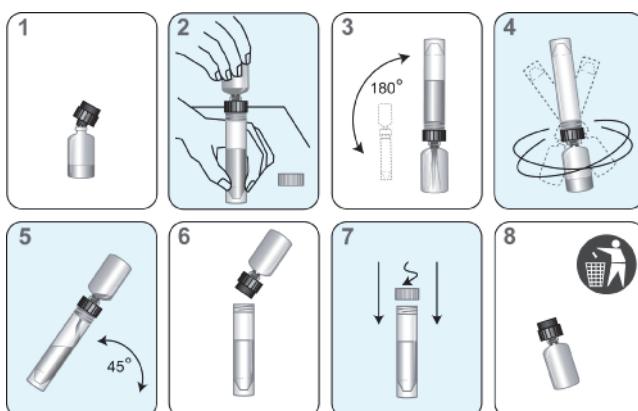


Figura 5. Proceso de reconstitución de reactivos

3. Saque el reactivo potenciador de diana qHBV del almacenamiento de conservación (entre 15 °C y 30 °C). Anote las iniciales del usuario y la fecha de apertura en la etiqueta. Asegúrese de que el número de lote del frasco de ETR coincida con el número de lote de la hoja de códigos de barras del lote maestro.

D. Preparación de reactivos previamente preparados

1. Saque los reactivos previamente preparados de su almacenamiento (entre 2 °C y 8 °C). Los reactivos de amplificación, enzimático, promotor y TCR previamente preparados deben alcanzar una temperatura de entre 15 °C y 30 °C antes del inicio del ensayo.
2. Saque el ETR del almacenamiento de conservación (entre 15 °C y 30 °C).
3. En el caso del TCR previamente preparado, lleve a cabo el paso C.1 descrito más arriba antes de cargarlo en el sistema.
4. Agite e invierta los reactivos de amplificación, enzimático y promotor para mezclarlos bien antes de cargarlos en el sistema. Evite que se forme espuma excesiva al invertir los reactivos.

Opción: los reactivos previamente preparados pueden prepararse en un balancín para tubos siguiendo estas instrucciones: saque los reactivos del almacenamiento (entre 2 °C y 8 °C). Coloque los reactivos en un balancín para tubos y déjelos a una temperatura de 15 °C a 30 °C para que se atemperen durante un mínimo 30 minutos.

5. No rellene los frascos de reactivo. El sistema Panther reconocerá y rechazará las botellas que se hayan llenado.

E. Manipulación de las muestras

1. Asegúrese de que las muestras procesadas en los tubos primarios o las muestras de plasma sin diluir en los tubos secundarios se hayan conservado correctamente de acuerdo con *Recogida de muestras*.
2. Asegúrese de descongelar completamente las muestras congeladas. Agite con un mezclador vórtex las muestras descongeladas de 3 a 5 segundos para mezclarlas bien.
3. Deje que las muestras alcancen una temperatura de entre 15 °C y 30 °C antes de procesarlas. Consulte *Muestras almacenadas en el sistema Panther* para obtener más información sobre la conservación en el instrumento.
4. Asegúrese de que cada tubo de recogida contenga hasta 1200 µl de muestra o de que cada SAT contenga al menos 700 µl de muestra. Consulte la tabla que se

proporciona en *Recogida de muestras* para identificar los requisitos de volumen muerto para cada tipo de tubo primario y secundario. Si es necesario diluir las muestras, consulte el paso E5 descrito más abajo para obtener más información.

5. Diluya una muestra de plasma o suero en la proporción 1:3 en un SAT o 1:100 en un tubo secundario.

Las muestras pueden diluirse en un tubo secundario para su análisis en el Panther System.

Nota: *Las muestras que se diluyan se deberán analizar inmediatamente después de su dilución.*

- a. Dilución de muestras de bajo volumen

El volumen de las muestras de plasma puede aumentarse hasta el volumen mínimo requerido (700 µl) utilizando el diluyente de muestras Aptima.

Las muestras con un mínimo de 240 µl de plasma pueden diluirse con 2 partes de diluyente de muestras (1:3) de la manera siguiente:

- i. Vierta 240 µl de muestra en un SAT.
- ii. Añada 480 µl de diluyente de muestras Aptima.
- iii. Tape el tubo.
- iv. Invierta suavemente 5 veces para mezclar el contenido.

Las muestras diluidas 1:3 pueden analizarse utilizando la opción 1:3 del sistema Panther (consulte el *Manual del usuario del sistema Panther/Panther Fusion* para obtener más información). El software indicará automáticamente el resultado correspondiente a la muestra sin diluir aplicando el factor de dilución. Estas muestras se marcarán como muestras diluidas.

- b. Dilución de muestras de títulos elevados

Si el resultado de una muestra está por encima del límite superior de cuantificación (LSC), puede diluirse con 99 partes de diluyente de muestras Aptima (1:100) de la manera siguiente:

- i. Vierta 30 µl de muestra en un SAT o en un tubo secundario.
- ii. Añada 2970 µl de diluyente de muestras Aptima.
- iii. Tape el tubo.
- iv. Invierta suavemente 5 veces para mezclar el contenido.

Las muestras diluidas 1:100 pueden analizarse utilizando la opción 1:100 del sistema Panther (consulte el *Manual del usuario del sistema Panther/Panther Fusion* para obtener más información). El software indicará automáticamente el resultado correspondiente a la muestra sin diluir aplicando el factor de dilución. Estas muestras se marcarán como muestras diluidas.

Nota: *Para las muestras diluidas con concentraciones sin diluir superiores al LSC, los resultados se emitirán con notación científica.*

6. Justo antes de cargar las muestras en una gradilla, centrifugue cada muestra entre 1000 y 3000 g durante 10 minutos. No retire las tapas. La presencia de burbujas en el tubo puede afectar a la detección del nivel por parte del sistema Panther. Consulte *Preparación del sistema*, paso F.2, a continuación, para obtener información sobre cómo cargar la gradilla y retirar los tapones.

F. Preparación del sistema

1. Prepare el sistema de acuerdo con las instrucciones del *Manual del usuario del sistema Panther/Panther Fusion* y las *Notas de procedimiento*. Asegúrese de utilizar las gradillas para reactivos y los adaptadores de TCR del tamaño adecuado.
2. Cargue las muestras en la gradilla de muestras. Lleve a cabo los pasos siguientes para cada tubo de muestras (muestra y, cuando sea necesario, calibrador y controles):
 - a. Afloje el tapón del tubo de muestras, pero no lo retire aún.

Nota: Tenga especial cuidado para evitar la contaminación por la difusión de aerosoles. Afloje ligeramente los tapones de los tubos de muestras.

- b. Cargue el tubo de muestras en la gradilla de muestras.
 - c. Repita los pasos 2.a y 2.b para cada muestra restante.
 - d. Una vez cargadas las muestras en la gradilla de muestras, retire y deseche los tapones de todos los tubos de muestras. Para evitar la contaminación, no pase ningún tapón sobre otras gradillas o tubos de muestras.
 - e. Si es necesario, utilice una pipeta de transferencia desechable nueva para eliminar las burbujas o la espuma.
 - f. Cuando haya retirado el último tapón, cargue la gradilla de muestras en un compartimento de muestras.

Nota: Antes de cargar la gradilla de muestras en un compartimento de muestras, fije el retén de las muestras si está procesando otros ensayos y tipos de muestras al mismo tiempo.

- g. Repita los pasos 2.a a 2.f con la siguiente gradilla de muestras.

Notas de procedimiento

A. Calibrador y controles

1. Los tubos del calibrador positivo qHBV, del control positivo bajo qHBV, del control positivo alto qHBV y del control negativo qHBV pueden cargarse en cualquier posición de la gradilla de muestras y en cualquier carril del compartimento de muestras del Panther System. El pipeteo de muestras comenzará cuando una de las siguientes 2 condiciones se cumpla:
 - a. El sistema esté procesando actualmente el calibrador y los controles.
 - b. Se registran resultados válidos para el calibrador y los controles en el sistema.
2. Una vez que los tubos de calibrador y controles se hayan pipeteado y estén procesándose para el kit de reactivos del ensayo Aptima HBV Quant, las muestras podrán analizarse con el kit reconstituido asociado durante un periodo máximo de **24 horas a menos que:**
 - a. Los resultados del calibrador o los controles no sean válidos.
 - b. Se retire del sistema el kit de reactivos de ensayo asociado.
 - c. El kit de reactivos de ensayo asociado haya excedido los límites de estabilidad.
3. Los calibradores y controles solo se pueden utilizar una vez. Si se intenta utilizar el tubo más de una vez, esto puede dar lugar a errores de procesamiento.

B. Polvo de guantes

Como sucede en cualquier sistema de reactivos, el exceso de polvo en algunos guantes puede ser causa de contaminación de los tubos abiertos. Se recomienda utilizar guantes sin polvo.

Control de calidad

Los usuarios pueden invalidar resultados de ciclos o muestras si observan dificultades técnicas o relacionadas con el usuario o el instrumento durante la realización del ensayo y las documentan. En este caso, es necesario volver a analizar las muestras.

Calibración del ensayo

Para generar resultados válidos, el ensayo debe calibrarse. Se procesa por triplicado un único calibrador positivo cada vez que se carga un kit de reactivos en el sistema Panther. Una vez establecida la calibración, será válida durante un máximo de 24 horas. El software del sistema Panther avisa al usuario cuando hay que realizar una calibración. El usuario escanea un coeficiente de calibración que se indica en la hoja de códigos de barras del lote maestro incluida en cada kit de reactivos.

Durante el procesamiento, el software del sistema Panther verifica automáticamente los criterios de validación del calibrador. Si son válidas menos de 2 de las réplicas del calibrador, el software invalida automáticamente el ciclo. Las muestras de un ciclo invalidado se pueden volver a analizar utilizando calibradores y controles recién preparados.

Controles negativo y positivo

Para generar resultados válidos, debe analizarse un conjunto de controles del ensayo. Se deben analizar una réplica del control negativo, una del control positivo bajo y una del control positivo alto cada vez que se carga un kit de reactivos en el Panther System. Una vez establecidos los controles, serán válidos durante un máximo de 24 horas. El software del sistema Panther avisa al usuario cuando se requieren controles.

Durante el procesamiento, el software del sistema Panther verifica automáticamente los criterios de validación de los controles. Para generar resultados válidos, el control negativo debe dar un resultado de “No detectado” y los resultados de los controles positivos deben estar dentro de unos parámetros predefinidos (objetivo nominal LPC: $2,7 \log_{10}$ UI/ml, diana nominal HPC: $4,6 \log_{10}$ UI/ml). Si cualquiera de los controles tiene un resultado no válido, el software invalida automáticamente el ciclo. Las muestras de un ciclo invalidado se pueden volver a analizar utilizando calibradores y controles recién preparados.

Calibrador interno/control interno

Cada muestra contiene un calibrador interno/control interno (IC). Durante el procesamiento, el software del sistema Panther verifica automáticamente los criterios de validación del IC. Si el resultado del IC no es válido, el resultado de la muestra se invalida. Todas las muestras con un resultado de IC no válido se deberán volver a analizar para obtener un resultado válido.

El software del sistema Panther se ha diseñado para verificar con exactitud los procesos cuando los procedimientos se realizan según las instrucciones indicadas en este prospecto y el *Manual del usuario del sistema Panther/Panther Fusion*.

Interpretación de resultados

El Panther System determina automáticamente la concentración de ADN del HBV en muestras y controles comparando los resultados con una curva de calibración. Las concentraciones de ADN del HBV se informan en UI/ml y \log_{10} UI/ml. La interpretación de los resultados se indica en la Tabla 1. Si se utiliza la opción de dilución, el sistema Panther calcula automáticamente la concentración de ADN del HBV correspondiente a la muestra sin diluir, multiplicando la concentración diluida por el factor de dilución. Las muestras diluidas se indican como diluidas.

Nota: En el caso de las muestras diluidas, los resultados indicados como "No detectado" o "Detectado <10" pueden generarse diluyendo una muestra con una de las concentraciones indicadas más arriba, pero cercana al LDD (límite de detección) o al LIC (límite inferior de cuantificación). Si no se obtiene un resultado cuantitativo, se recomienda recoger y analizar otra muestra sin diluir.

Tabla 1: Interpretación de resultados

Resultado notificado del ensayo Aptima HBV Quant		Interpretación
UI/ml	\log_{10} UI/ml ^a	
No detectado	No detectado	ADN del HBV no detectado.
<10 detectados	<1,00	Se detecta ADN del HBV, pero a un nivel inferior al límite inferior de cuantificación (LIC).
De 10 a 1 000 000 000	1,00 a 9,00	La concentración de ADN del HBV está dentro del rango lineal de 10 a 1 000 000 000 UI/ml.
>1 000 000 000	>9,00	La concentración de ADN del HBV está por encima del límite superior de cuantificación (LSC).
No válido ^b	No válido ^b	Error indicado en la generación del resultado. Es necesario volver a analizar la muestra.

^a El valor se muestra con 2 dígitos decimales.

^b Los resultados no válidos se muestran en caracteres azules.

Para las muestras diluidas con concentraciones sin diluir superiores al LSC, los resultados se emitirán con notación científica.

La siguiente Tabla 2 describe los criterios de aceptación de cada uno de los controles del ensayo Aptima HBV Quant.

Nota: El intervalo de recuperación indicado a continuación varía en función del valor asignado de cada lote específico. Consulte la concentración asignada que aparece en la hoja de códigos de barras de control incluida con cada caja de control.

Tabla 2: Criterios de aceptación para el rango de recuperación de los controles del ensayo Aptima HBV Quant

Componente	Rango de recuperación para ciclos válidos
Control negativo	ND
Control positivo bajo	+/- 0,55 \log_{10} UI/ml
Control positivo alto	+/- 0,5 \log_{10} UI/ml

Limitaciones

- A. El uso de este ensayo está limitado al personal con la debida formación para realizar el procedimiento. El incumplimiento de las instrucciones indicadas en este prospecto puede producir resultados equívocos.
- B. La obtención de resultados fiables depende de la adecuación de la recogida, el transporte, el almacenamiento y el procesamiento de las muestras.

Rendimiento analítico

Límite de detección empleando la 3.^a norma internacional de la OMS

El límite de detección (LDD) del ensayo se define como la concentración de ADN del HBV que se detecta con una probabilidad de 95 % o superior según el documento EP17-A2 del CLSI.¹¹

El LDD se determinó analizando paneles de la 3.^a norma internacional de la OMS para ADN del virus de la hepatitis B (NIBSC 10/264, genotipo A) diluidos en plasma y suero con EDTA humano negativo para el HBV. Se procesaron un mínimo de 36 réplicas de cada dilución en cada uno de los 3 lotes de reactivos para un mínimo de 108 réplicas por cada dilución. Se realizó un análisis probit para generar los límites de detección previstos del 95 %. Los resultados del lote de reactivos con la mayor concentración para el límite de detección previsto se definen como LDD. El LDD del ensayo Aptima HBV Quant utilizando la 3.^a norma internacional de la OMS es de 4,8 UI/ml para plasma y 5,9 UI/ml para suero.

Límite de detección en distintos genotipos del HBV

Para los genotipos A, B, C, D, E, F, G y H en plasma y suero humano negativo para HBV, el LDD se determinó analizando diluciones de muestras clínicas positivas para el HBV. Las concentraciones se determinaron utilizando un ensayo aprobado. Se procesaron un mínimo de 24 réplicas de cada muestra del panel en cada uno de los 2 lotes de reactivos para un mínimo de 48 réplicas por muestra del panel. Se realizó un análisis probit para generar los límites de detección previstos del 95 %. Los resultados del lote de reactivos con la mayor concentración para el límite de detección previsto se definen como LDD y se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Límite de detección (límite de detección previsto del 95 %) en distintos genotipos del HBV utilizando muestras clínicas

Genotipo	Concentración (UI/ml)	
	Plasma	Suero
A	3,3	4,1
B	2,9	3,9
C	4,9	5,2
D	5,7	5,4
E	5,8	5,8
F	3,0	4,0
G	2,8	7,4
H	5,5	6,3

Rango lineal

El rango lineal se estableció analizando paneles del virus de genotipo A del HBV ($0,78 \log_{10} \text{UI/ml}$ a $7,30 \log_{10} \text{UI/ml}$) y de ADN plasmídico ($5,30 \log_{10} \text{UI/ml}$ a $9,18 \log_{10} \text{UI/ml}$) diluidos en plasma y suero humanos negativos para el HBV de acuerdo con el documento EP06-A del CLSI.¹² El ensayo Aptima HBV Quant demostró linealidad en todo el rango analizado, con un límite superior de cuantificación (LSC) de $9 \log_{10} \text{UI/ml}$ como se muestra en la Figura 6.

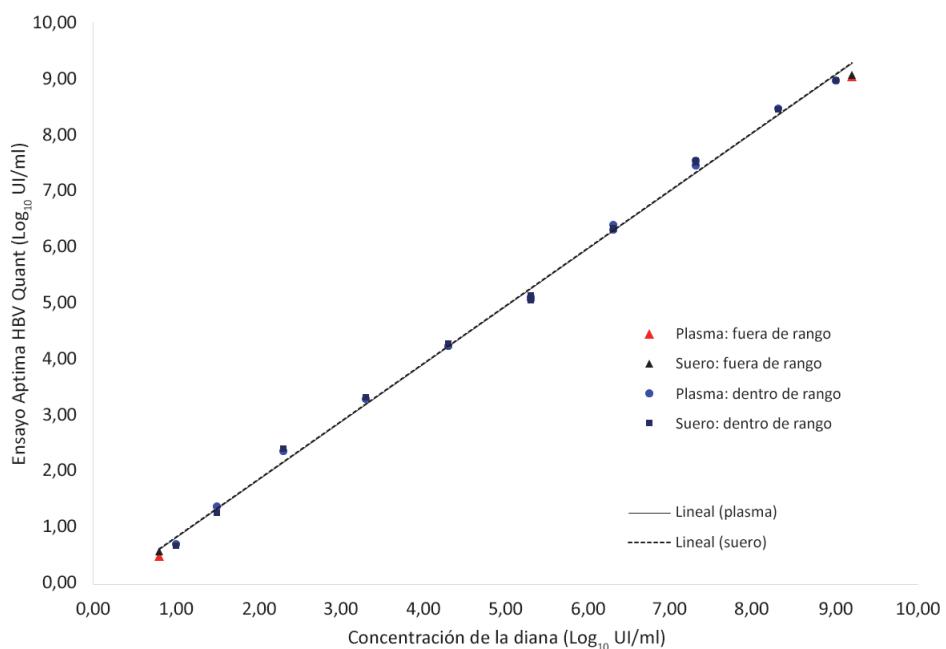


Figura 6. Linealidad en plasma y suero

Linealidad en distintos genotipos del HBV

La linealidad de los genotipos del HBV se estableció analizando muestras positivas clínicas individuales para los genotipos A, E, F, G y H, y los primeros paneles de referencia internacional de la OMS PEI (PEI 5086/08) para los genotipos B, C y D. El virus se utilizó para el rango más bajo del ensayo ($4 \log_{10}$ UI/ml y por debajo para los genotipos A-G, $3 \log_{10}$ UI/ml y por debajo para el genotipo H). El ADN plasmídico se utilizó para el rango superior con una superposición de $2 \log_{10}$. Las disoluciones en plasma humano negativo se analizaron para todos los genotipos. Se observó linealidad en el rango analizado para todos los genotipos evaluados, tal como se muestra en la Figura 7.

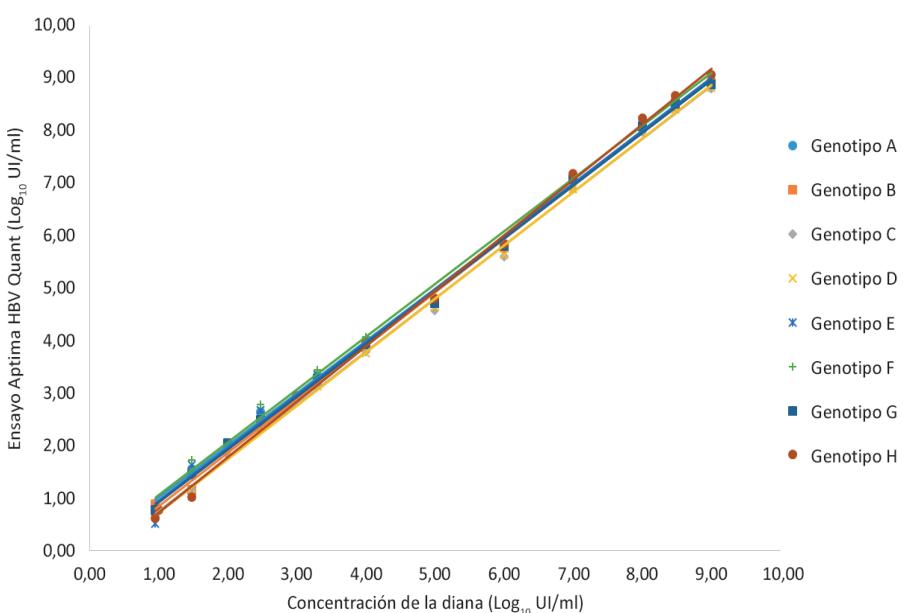


Figura 7. Rango lineal y linealidad (plasma)

Límite inferior de cuantificación de detección utilizando la 3.^a norma internacional de la OMS

El límite inferior de cuantificación se define como la concentración más baja a la que se cuantifica el ADN del HBV de manera fiable dentro de un margen total de error, según el documento EP17-A2 del CLSI.¹¹ El error total se calculó a través de estos 2 métodos:

Error analítico total (EAT) = |sesgo| + 2DE y error total (ET) = raíz cuadrada(2) x 2DE.

Para asegurar la exactitud y la precisión de las mediciones, el error total del ensayo Aptima HBV Quant se estableció a $1 \log_{10}$ UI/ml (esto es, en el LIC la diferencia entre 2 mediciones de más de $1 \log_{10}$ UI/ml es estadísticamente significativa).

El LIC se determinó analizando paneles de la 3.^a norma internacional de la OMS para ADN del virus de la hepatitis B (NIBSC 10/264, genotipo A) diluidos en plasma y suero humano negativo para el HBV. Se procesaron 45 réplicas de cada dilución en cada uno de los 3 lotes de reactivos para un mínimo de 135 réplicas por cada dilución. Los resultados de los 3 lotes de reactivo se muestran en la Tabla 4 para plasma y en la Tabla 5 para suero.

Los resultados de la menor concentración observada que cumplió con el objetivo de exactitud ($ET \leq 1 \log_{10}$ UI/ml y $EAT \leq 1 \log_{10}$ UI/ml) con una detección >95 % e igual o superior al LDD están sombreados en ambas tablas y se resumen en la Tabla 6.

El LIC calculado según la 3.^a norma internacional para el virus de la hepatitis B es de 6 UI/ml (0,79 log₁₀ UI/ml) para plasma y de 8 UI/ml (0,88 log₁₀ UI/ml) para suero. Estos resultados se basan en la mayor concentración calculada entre los 3 lotes de reactivo conforme al documento EP17-A2 del CLSI. El LIC se estableció en los distintos genotipos (consulte *Límite inferior de cuantificación en distintos genotipos del HBV*). Estos datos de genotipos establecen que el LIC del ensayo es de 10 UI/ml.

Tabla 4: Determinación del LIC utilizando la 3.^a norma internacional de la OMS para el HBV diluido en plasma

Lote de reactivos	Aptima HBV Quant (UI/ml)	Aptima HBV Quant (Log ₁₀ UI/ml)	DE (Log ₁₀ UI/ml)	Sesgo (Log ₁₀ UI/ml)	ET calculado (Log ₁₀ UI/ml)	EAT calculado (Log ₁₀ UI/ml)
1	3	0,53	0,21	0,32	0,59	0,74
	3	0,52	0,21	0,38	0,61	0,81
	5	0,70	0,23	0,25	0,65	0,71
2	6	0,76	0,26	0,09	0,73	0,60
	5	0,69	0,22	0,21	0,63	0,65
	6	0,77	0,25	0,18	0,70	0,68
3	6	0,79	0,31	0,05	0,88	0,68
	8	0,88	0,23	0,02	0,66	0,48
	9	0,96	0,23	0,00	0,66	0,47

DE = desviación estándar.

Las muestras del panel que cumplieron el objetivo de exactitud (ET ≤1 y EAT ≤1), >LDD y detección >95 % para los lotes de reactivo 1, 2 y 3 están sombreadas.

Tabla 5: Determinación del LIC utilizando la 3.^a norma internacional de la OMS para el HBV diluido en suero

Lote de reactivos	Aptima HBV Quant (UI/ml)	Aptima HBV Quant (Log ₁₀ UI/ml)	DE (Log ₁₀ UI/ml)	Sesgo (Log ₁₀ UI/ml)	ET calculado (Log ₁₀ UI/ml)	EAT calculado (Log ₁₀ UI/ml)
1	4	0,65	0,24	0,20	0,67	0,67
	5	0,65	0,24	0,25	0,68	0,73
	5	0,67	0,22	0,28	0,63	0,73
2	5	0,70	0,29	0,14	0,82	0,72
	5	0,72	0,27	0,18	0,77	0,72
	6	0,75	0,24	0,20	0,68	0,68
3	8	0,88	0,29	0,04	0,83	0,63
	10	0,98	0,23	0,08	0,66	0,55
	11	1,02	0,28	0,07	0,78	0,62

DE = desviación estándar.

Las muestras del panel que cumplieron el objetivo de exactitud (ET ≤1 y EAT ≤1), >LDD y detección >95 % para los lotes de reactivo 1, 2 y 3 están sombreadas.

Tabla 6: Resumen del LIC calculado según la 3.^a norma internacional de la OMS para el HBV

Lote de reactivos	LIC del plasma		LIC del suero	
	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml
1	5	0,70	4	0,65
2	5	0,69	5	0,72
3	6	0,79	8	0,88

Límite inferior de cuantificación en distintos genotipos del HBV

Para los genotipos A, B, C, D, E, F, G y H en plasma y suero humano negativo para HBV, el LIC se determinó analizando diluciones de muestras clínicas positivas para HBV.

La asignación de la concentración de las muestras clínicas se determinó con un ensayo comparador aprobado. Se procesaron un total de 36 réplicas de cada muestra del panel en cada uno de los 2 lotes de reactivos para un mínimo de 72 réplicas por muestra del panel. Los resultados para la concentración más baja observada que cumple con el objetivo de exactitud ($ET \leq 1 \log_{10} \text{UI/ml}$ y $EAT \leq 1 \log_{10} \text{UI/ml}$) con >95% de detección para cada lote de reactivos se muestran en la Tabla 7 para plasma y en la Tabla 8 para suero. La Tabla 9 resume la concentración más alta observada entre los lotes de reactivos para cada genotipo. El genotipo D en suero tuvo el LIC más alto de 9 UI/ml ($0,96 \log_{10} \text{UI/ml}$). Estos valores respaldaron el LIC del ensayo de 10 UI/ml.

Tabla 7: Determinación del LIC en distintos genotipos del HBV en plasma

Genotipo del HBV	Lote de reactivos	Aptima HBV Quant ^a (UI/ml)	Aptima HBV Quant ^a (\log_{10} UI/ml)	DE (\log_{10} UI/ml)	Sesgo (\log_{10} UI/ml)	ET calculado (\log_{10} UI/ml)	EAT calculado (\log_{10} UI/ml)
A	1	6	0,74	0,24	0,10	0,67	0,58
	2	7	0,85	0,20	0,00	0,57	0,40
B	1	4	0,65	0,24	0,20	0,67	0,67
	2	6	0,75	0,25	0,10	0,70	0,59
C	1	4	0,61	0,21	0,35	0,60	0,77
	2	6	0,75	0,30	0,20	0,84	0,80
D	1	7	0,87	0,28	0,31	0,81	0,88
	2	8	0,91	0,30	0,26	0,86	0,87
E	1	8	0,88	0,32	0,29	0,89	0,92
	2	7	0,82	0,21	0,36	0,60	0,78
F	1	6	0,76	0,27	0,08	0,76	0,62
	2	7	0,86	0,30	0,01	0,84	0,60
G	1	4	0,59	0,21	0,25	0,60	0,68
	2	4	0,65	0,23	0,19	0,64	0,64
H	1	6	0,78	0,28	0,39	0,80	0,96
	2	7	0,83	0,27	0,34	0,78	0,89

DE = desviación estándar.

^a Se ejecutaron niveles adicionales, pero dichos datos no se indicaron en la tabla.

Tabla 8: Determinación del LIC en distintos genotipos del HBV en suero

Genotipo del HBV	Lote de reactivos	Aptima HBV Quant ^a (UI/ml)	Aptima HBV Quant ^a (\log_{10} UI/ml)	DE (\log_{10} UI/ml)	Sesgo (\log_{10} UI/ml)	ET calculado (\log_{10} UI/ml)	EAT calculado (\log_{10} UI/ml)
A	1	4	0,65	0,26	0,25	0,73	0,77
	2	6	0,81	0,26	0,04	0,74	0,56
B	1	5	0,70	0,19	0,26	0,54	0,64
	2	5	0,72	0,25	0,18	0,72	0,69
C	1	5	0,66	0,26	0,30	0,74	0,82
	2	6	0,81	0,26	0,10	0,74	0,62
D	1	7	0,84	0,27	0,42	0,75	0,95
	2	9	0,96	0,27	0,29	0,76	0,83
E	1	6	0,79	0,26	0,38	0,75	0,91
	2	8	0,89	0,28	0,29	0,79	0,84
F	1	6	0,76	0,23	0,08	0,66	0,55
	2	5	0,71	0,26	0,14	0,72	0,65
G	1	8	0,89	0,28	0,29	0,80	0,85
	2	5	0,66	0,24	0,29	0,67	0,77
H	1	6	0,74	0,24	0,43	0,67	0,90
	2	6	0,81	0,29	0,37	0,82	0,95

DE = desviación estándar.

^a Se ejecutaron niveles adicionales, pero dichos datos no se indicaron en la tabla.

Tabla 9: Resumen del LIC en distintos genotipos en plasma y suero

Genotipo	LIC del plasma		LIC del suero	
	UI/ml	\log_{10} UI/ml	UI/ml	\log_{10} UI/ml
A	7	0,85	6	0,81
B	6	0,75	5	0,72
C	6	0,75	6	0,81
D	8	0,91	9	0,96
E	8	0,88	8	0,89
F	7	0,86	6	0,76
G	4	0,65	8	0,89
H	7	0,83	6	0,81

Rastreabilidad con respecto a la 3.^a norma internacional de la OMS

Se usó una serie de normas secundarias con concentraciones conocidas a lo largo del desarrollo y fabricación del producto para determinar la rastreabilidad con respecto a la norma de la OMS. Las concentraciones analizadas para la norma de la OMS del HBV oscilaron entre 2,0 y 4,0 \log_{10} UI/ml, y las normas secundarias se situaron entre 2,4 y 8,4 \log_{10} UI/ml. También se probaron los calibradores y controles Aptima HBV Quant junto a las normas secundarias y a la norma de la OMS. Todos los paneles obtuvieron resultados similares y estaban linealmente distribuidos en el rango lineal del ensayo, como se indica en la Figura 8.

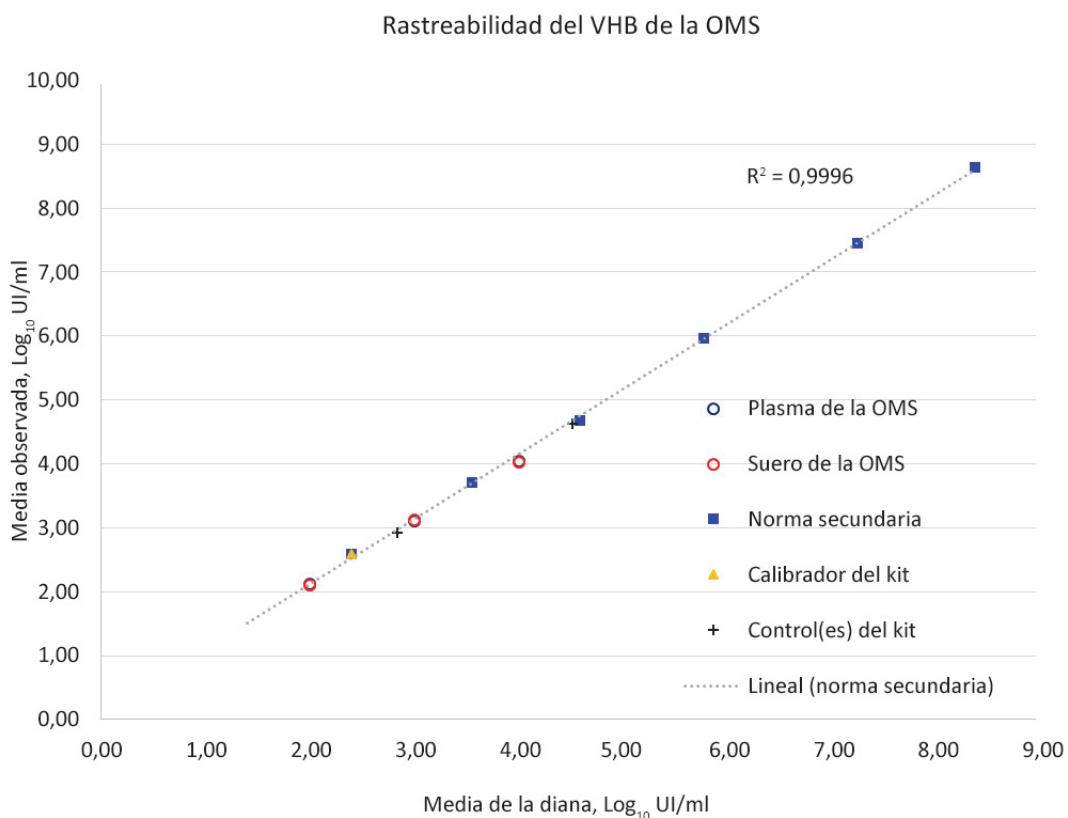


Figura 8. Rastreabilidad entre las concentraciones diana de la 3.^a norma de la OMS del HBV y la concentración observada del ensayo Aptima HBV Quant

Precisión

El panel de precisión de Aptima HBV Quant se elaboró diluyendo virus del genotipo A del HBV y ADN plasmídico del HBV en plasma clínico negativo para el HBV y suero clínico negativo para el HBV (las 4 muestras del panel más altas de cada matriz fueron ADN plasmídico). Once muestras del panel de cada matriz abarcaron el rango del ensayo (concentraciones de la diana de entre 1,30 \log_{10} UI/ml y 8,90 \log_{10} UI/ml) y un usuario las analizó en 3 réplicas por ciclo, utilizando 3 lotes de reactivos en un sistema Panther a lo largo de 3 días, en 2 ciclos por día.

La Tabla 10 muestra la precisión de los resultados del ensayo (en \log_{10} UI/ml) entre días, entre lotes, entre ejecuciones, dentro de las ejecuciones y en general. La variabilidad total se debió principalmente a la medición intraciclo (es decir, debido al error aleatorio).

Rendimiento analítico

Aptima®

Tabla 10: Precisión del ensayo Aptima HBV Quant

Matriz	Muestra	N	Concentración media (UI/ml)	Concentración media (\log_{10} UI/ml)	Entre lotes	Entre días	Entre días	Entre ciclos	Entre ciclos	Log Normal CV (%)	DE	Log Normal CV (%)	Total							
																			Total	
Virus	34 ^a	32	1,21	0,07	16,2	0,07	16,2	0,05	11,7	0,28	71,8	0,28	78,2	0,28	78,2	0,28	78,2	0,28	78,2	
	54	97	1,95	0,05	11,7	0,03	6,8	0,02	5,7	0,15	36,8	0,17	39,9	0,17	39,9	0,17	39,9	0,17	39,9	
	54	1.474	3,16	0	1,0	0,02	3,8	0,02	4,8	0,07	15,6	0,07	16,8	0,07	16,8	0,07	16,8	0,07	16,8	
	54	10.602	4,02	0,02	4,8	0,02	3,6	0,01	2,4	0,06	14,9	0,07	16,2	0,07	16,2	0,07	16,2	0,07	16,2	
Plasma	54	429.428	5,63	0,03	6,7	0,01	2,7	0,01	2,4	0,06	14,1	0,07	16,1	0,07	16,1	0,07	16,1	0,07	16,1	
	54	652.103	5,8	0,06	14,2	0,01	3,4	0,01	2,0	0,06	13,1	0,09	19,8	0,09	19,8	0,09	19,8	0,09	19,8	
	Virus	54	7.617.612	6,88	0,02	5,6	0,00	0,4	0,02	4,2	0,06	13,4	0,07	15,1	0,07	15,1	0,07	15,1	0,07	15,1
	ADN plasmídico	54	10.662.942	7,02	0,02	5,3	0,01	2,3	0,01	2,6	0,06	13,1	0,06	14,5	0,06	14,5	0,06	14,5	0,06	14,5
Virus	Virus	54	89.149.358	7,95	0,01	3,4	0,01	2,7	0,01	1,6	0,04	9,7	0,05	10,8	0,05	10,8	0,05	10,8	0,05	10,8
	ADN plasmídico	54	103.400.000	8,01	0,04	9,4	0,02	3,7	0,01	2,1	0,05	12,0	0,07	15,9	0,07	15,9	0,07	15,9	0,07	15,9
	54	612.200.000	8,78	0,03	7,6	0,01	1,9	0,01	1,5	0,04	9,0	0,05	12,0	0,07	15,9	0,07	15,9	0,07	15,9	
	29 ^a	33	1,27	0,13	31,0	0,08	18,6	0,06	13,9	0,29	75,0	0,33	88,4	0,33	88,4	0,33	88,4	0,33	88,4	
Virus	54	88	1,92	0,05	11,2	0,02	4,8	0,02	5,5	0,12	29,1	0,14	32,3	0,14	32,3	0,14	32,3	0,14	32,3	
	54	1.446	3,15	0,02	3,7	0,01	1,9	0,00	1,1	0,08	17,8	0,08	18,3	0,08	18,3	0,08	18,3	0,08	18,3	
	54	7.873	3,89	0,02	4,8	0,01	2,6	0,01	2,1	0,06	13,4	0,06	14,6	0,06	14,6	0,06	14,6	0,06	14,6	
	54	313.518	5,49	0,01	3,3	0,01	3,0	0,01	3,2	0,08	17,4	0,08	18,3	0,08	18,3	0,08	18,3	0,08	18,3	
Sero	ADN plasmídico	54	599.225	5,77	0,04	8,5	0,01	2,5	0,01	2,5	0,06	14,7	0,08	17,4	0,08	17,4	0,08	17,4	0,08	17,4
	Virus	54	7.011.440	6,84	0,02	3,5	0,01	3,2	0,01	3,3	0,07	16,9	0,08	17,9	0,08	17,9	0,08	17,9	0,08	17,9
	ADN plasmídico	54	8.845.332	6,94	0,05	11,9	0,01	2,2	0,01	2,2	0,05	12,2	0,07	17,4	0,07	17,4	0,07	17,4	0,07	17,4
	Virus	54	70.350.774	7,84	0,03	6,3	0,02	3,5	0,02	4,4	0,06	14,4	0,07	16,7	0,07	16,7	0,07	16,7	0,07	16,7
ADN plasmídico	53 ^b	122.800.000	8,08	0,04	9,9	0,01	2,2	0,01	1,8	0,04	10,4	0,06	14,6	0,06	14,6	0,06	14,6	0,06	14,6	
	54	678.700.000	8,83	0,02	3,6	0,01	2,2	0,01	1,8	0,05	11,7	0,05	12,5	0,05	12,5	0,05	12,5	0,05	12,5	

DE = desviación estándar.

^a Réplicas detectadas con resultado cuantificable, total de réplicas detectadas = 54.

^b Una réplica obtuvo un resultado no válido.

Log Normal CV(%) = raíz cuadrada($10^{(\sqrt{DE^2 * \ln(10)}) - 1} * 100$)

Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluó la susceptibilidad del ensayo Aptima HBV Quant a las interferencias causadas por altos niveles de sustancias endógenas y por medicamentos que se suelen recetar a las personas infectadas por HBV. Se analizaron muestras de plasma negativas para el HBV y muestras enriquecidas con HBV en concentraciones de aproximadamente 30 UI/ml ($1,48 \log_{10}$ UI/ml) y 20 000 UI/ml ($4,30 \log_{10}$ UI/ml).

No se observaron interferencias en la eficacia del ensayo en presencia de albúmina (90 mg/ml), hemoglobina (5 mg/ml), triglicéridos (30 mg/ml) o bilirrubina conjugada (0,2 mg/ml).

Se analizaron con el ensayo Aptima HBV Quant las muestras clínicas de plasma de pacientes con niveles altos de las sustancias definidas o de pacientes con las enfermedades (10 muestras por cada sustancia) indicadas en la Tabla 11. No se observó ninguna interferencia en la eficacia del ensayo.

Tabla 11: Tipos de muestras clínicas analizadas

Tipos de muestras clínicas	
1	Anticuerpo antinuclear
2	Factor reumatoide
3	Cirrosis alcohólica
4	Hepatitis alcohólica
5	Hepatitis no alcohólica
6	Hepatitis autoinmunitaria
7	Alanina aminotransferasa elevada
8	Carcinoma hepatocelular
9	Esclerosis múltiple
10	Lupus eritematoso sistémico
11	Hiperglobulinemia
12	Artritis reumatoide
13	Anticuerpo anti-Jo1
14	Mieloma múltiple
15	Hemolizado (hemoglobina elevada)
16	Ictérico (bilirrubina elevada)
17	Hiperlipidémico (lípidos elevados)
18	Proteínas elevadas

No se observó ninguna interferencia en la eficacia del ensayo en presencia de las sustancias exógenas indicadas en la Tabla 12 a concentraciones de al menos 3 veces la C_{máx} (plasma humano).

Tabla 12: Sustancias exógenas

Grupo de sustancias exógenas	Sustancias exógenas analizadas
1	Saquinavir, ritonavir, amprenavir, indinavir, lopinavir, mesilato de nelfinavir
2	Claritromicina, clorhidrato de valganciclovir, efavirenz, nevirapina
3	Clorhidrato de paroxetina, enfuvirtida, zidovudina, didanosina, sulfato de abacavir
4	Ribavirina, entecavir, adefovir dipivoxil, fumarato de disoproxilo de tenofovir, lamivudina, ganciclovir, aciclovir
5	Estavudina, ciprofloxacina, fluoxetina, azitromicina, valaciclovir, sertralina, zalcitabina
6	Interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2b

Especificidad analítica

La posible reactividad cruzada con patógenos indicada en la Tabla 13 se evaluó en presencia o en ausencia de 30 UI/ml ($1,5 \log_{10}$ UI/ml) y 20 000 ($4,3 \log_{10}$ UI/ml) de ADN del HBV en plasma humano negativo para el HBV. No se observó ninguna reactividad cruzada. No se observó ninguna interferencia en la eficacia del ensayo en presencia de los patógenos.

Tabla 13: Patógenos analizados para determinar la especificidad analítica

Microorganismo/patógeno	Concentración	Microorganismo/patógeno	Concentración		
Adenovirus 5	100 000	DICT50/ml ^a	<i>Candida albicans</i>	1 000 000	UCF/ml ^e
Poliomavirus humano BK	1000	DICT50/ml	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 000	UFI/ml ^f
Citomegalovirus	100 000	DICT50/ml	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1 000 000	UCF/ml
Virus del dengue 1	10 000	DICT50/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 000 000	UCF/ml
Virus del dengue 2	10 000	DICT50/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 000 000	UCF/ml
Virus del dengue 3	10 000	DICT50/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 000 000	UCF/ml
Virus del dengue 4	100 000	DICT50/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 000 000	UCF/ml
Virus de Epstein-Barr	100 000	copias/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 000 000	UCF/ml
Influenza H1N1	100 000	DICT50/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 000 000	UCF/ml
Virus de la hepatitis A	100 000	DICT50/ml	^a DICT50/ml = unidades de dosis infecciosa en cultivo tisular por ml		
Virus de la hepatitis C	100 000	UI/ml ^b	^b UI/ml = unidades internacionales por ml		
Virus de la hepatitis G	100 000	copias/ml	^c pv/ml = partículas víricas por ml		
Virus del herpes humano 6B	100 000	copias/ml	^d DM50/ml = dosis mortal por ml		
Virus del herpes humano 8	100 000	copias/ml	^e UFC/ml = unidades formadoras de colonias por ml		
HIV-1	100 000	UI/ml	^f UFI/ml = unidades formadoras de inclusión por ml		
HIV-2	10 000	DICT50/ml			
Virus del papiloma humano	100 000	copias/ml			
Virus del herpes simple 1 (HSV-1)	100 000	DICT50/ml			
Virus del herpes simple 2 (HSV-2)	100 000	DICT50/ml			
Virus linfótropo de linfocitos T humano 1 (HTLV-1)	100 000	pv/ml ^c			
Virus linfótropo de linfocitos T humano 2 (HTLV-2)	100 000	pv/ml			
Virus de la encefalitis japonesa	ND	ND			
Virus de la encefalitis del valle del Murray	2000	DL50/ml ^d			
Parvovirus B19	100 000	UI/ml			
Virus de la rubéola	10 000	DICT50/ml			
Virus de la encefalitis de San Luis	100 000	DICT50/ml			
Virus de vaccinia	1000	DICT50/ml			
Virus del Nilo occidental	100 000	DICT50/ml			
Virus de la fiebre amarilla	100 000	DICT50/ml			

Equivalecia de matriz

Se evaluaron 118 juegos de muestras de tubos de recogida de sangre coincidentes (tubo de suero, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA, PPT, SST) para la equivalencia de matriz. De estos, 44 juegos estaban naturalmente infectados con el HBV positivo y 74 juegos eran negativos para el HBV enriquecidos con el virus HBV. La correlación para cada tipo de tubo de recogida de sangre, medida utilizando el tubo de recogida de suero como comparador, se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14: Estudio de equivalencia de matriz

Recogida de sangre Tubo	Regresión de Deming	IC del 95 % de la pendiente		IC del 95 % de la intersección		R^2	Diferencia media (Log_{10})
		Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior		
ACD	$y = 1,01x - 0,04$	1,00	1,02	-0,10	0,01	0,998	-0,01
K2 EDTA	$y = 1,02x - 0,14$	1,00	1,03	-0,20	-0,07	0,997	-0,07
K3 EDTA	$y = 1,01x - 0,12$	1,00	1,03	-0,18	-0,06	0,997	-0,06
PPT	$y = 1,02x - 0,14$	1,00	1,03	-0,21	-0,07	0,996	-0,06
SST	$y = 1,00x - 0,03$	0,99	1,01	-0,07	0,03	0,999	-0,01

IC = intervalo de confianza.

Dilución de muestras utilizando diluyente de muestras Aptima (1:3)

Para evaluar la exactitud de la detección de ADN del HBV en muestras diluidas con diluyente de muestras Aptima, las muestras que abarcaban el rango lineal se diluyeron en una relación 1:3 con el diluyente de muestras Aptima (como 240 µL de muestra combinada con 480 µL de diluyente de muestras Aptima). Cada muestra se analizó por triplicado sin diluir y diluida (1:3). El análisis se realizó empleando un lote de reactivos de ensayo en 2 sistemas Panther con 2 lotes de diluyente de muestras Aptima. Las diferencias entre la concentración media notificada en matriz nativa (factor de dilución aplicado al resultado de la muestra diluida) y la concentración media en diluyente de muestras Aptima se muestran en la Tabla 15 para plasma y en la Tabla 16 para suero. Las concentraciones de muestra se recuperaron de forma exacta en las muestras diluidas.

Tabla 15: Resumen de la comparativa de la matriz de dilución 1:3 de muestra de plasma

Matriz de plasma Concentración media notificada (\log_{10} UI/ml) n = 9	Diluyente Concentración media notificada (\log_{10} UI/ml) n = 18	Diferencia entre diluyente y matriz de plasma (\log_{10} UI/ml)
1,20 ^a	1,11 ^b	-0,09
1,56 ^a	1,36 ^b	-0,20
2,15	2,04	-0,11
3,10	2,97	-0,13
3,92	3,89	-0,03
4,82	4,79	-0,03
5,70	5,70	0,00
7,07	6,98	-0,09
7,74	7,60	-0,14
8,74	8,62	-0,12
9,29	9,19	-0,10
9,39	9,29	-0,10

^a n = 21.^b n = 42.

Tabla 16: Resumen de la comparativa de la matriz de dilución 1:3 de muestra de suero

Matriz de suero Concentración media notificada (\log_{10} UI/ml) n = 9	Diluyente Concentración media notificada (\log_{10} UI/ml) n = 18	Diferencia entre diluyente y matriz de suero (\log_{10} UI/ml)
1,21 ^a	1,11 ^b	-0,10
1,54 ^a	1,36 ^b	-0,18
2,21	2,03	-0,18
3,06	2,98	-0,08
3,90	3,83	-0,07
4,77	4,76	-0,01
5,77	5,74	-0,03
7,03	7,00	-0,03
7,85	7,71	-0,14
8,87	8,76	-0,11
9,37	9,30	-0,07
9,46	9,36	-0,10

^a n = 21.^b n = 42.

Dilución de muestras utilizando diluyente de muestras Aptima (1:100)

Para evaluar la exactitud en la detección del ADN del HBV en muestras diluidas con diluyente de muestras Aptima, plasma o suero, se analizaron en 5 réplicas 8 muestras de plasma individuales y 8 muestras de suero individuales enriquecidas con el virus HBV a concentraciones de entre 6 y 8 \log_{10} UI/ml, junto con 8 muestras de plasma individuales y 8 muestras de suero individuales enriquecidas con ADN plasmídico a concentraciones de entre 9,16 \log_{10} UI/ml. Se realizó una dilución 1:100 con una parte de muestra y 99 partes de diluyente de muestras Aptima justo antes del análisis. El análisis se realizó empleando un lote de reactivos de ensayo en 2 sistemas Panther con 2 lotes de diluyente de muestras Aptima. La diferencia entre la concentración media notificada en la matriz nativa (factor de dilución aplicado al resultado de la muestra diluida) y la concentración media en diluyente de

muestras Aptima se calculó para cada muestra establecida como se muestra en la Tabla 17 para plasma y en la Tabla 18 para suero.

Tabla 17: Resumen de la comparativa de la matriz de dilución 1:100 de muestra de plasma

Matriz de plasma Concentración media notificada (Log_{10} UI/ml) n = 5	Diluyente Concentración media notificada (Log_{10} UI/ml) n = 10	Diferencia entre diluyente y matriz de plasma (Log_{10} UI/ml)
7,86	7,85	-0,01
7,84	7,83	-0,01
7,78	7,75	-0,03
7,80	7,80	0,00
6,58	6,53	-0,05
6,58	6,52	-0,06
6,58	6,53	-0,05
6,58	6,53	-0,05
9,24 ^a	9,05 ^a	-0,19
9,21 ^a	9,05 ^a	-0,16
9,25 ^a	9,03 ^a	-0,22
9,27 ^a	9,04 ^a	-0,23
9,13 ^a	8,82 ^a	-0,31
9,12 ^a	8,81 ^a	-0,31
9,09 ^a	8,84 ^a	-0,25
9,05 ^a	8,84 ^a	-0,21

^a Enriquecido utilizando ADN plasmídico.

Tabla 18: Resumen de la comparativa de la matriz de dilución 1:100 de muestra de suero

Matriz de suero Concentración media notificada (Log_{10} UI/ml) n = 5	Diluyente Concentración media notificada (Log_{10} UI/ml) n = 10	Diferencia entre diluyente y matriz de suero (Log_{10} UI/ml)
7,70	7,85	0,15
7,84	7,85	0,01
7,79	7,82	0,03
7,75	7,79	0,04
6,77	6,77	0,00
6,75	6,80	0,05
6,75	6,71	-0,04
6,70	6,73	0,03
9,27 ^a	9,08 ^a	-0,19
9,24 ^a	9,06 ^a	-0,18
9,29 ^a	9,08 ^a	-0,21
9,31 ^a	9,11 ^a	-0,20
9,14 ^a	8,91 ^a	-0,23
9,18 ^a	8,92 ^a	-0,26
9,19 ^a	8,90 ^a	-0,29
9,08 ^a	8,84 ^a	-0,24

^a Enriquecido utilizando ADN plasmídico.

Confirmación del LIC en muestras diluidas en diluyente de muestras Aptima

El LIC del ensayo Aptima HBV Quant se confirmó con muestras clínicas del genotipo A del HBV diluidas en diluyente de muestras Aptima. Las muestras se prepararon en suero y plasma humano negativo para el HBV a 21, 30 y 45 UI/ml. Cada panel se diluyó en una proporción 1:3 en diluyente de muestras Aptima justo antes del análisis para obtener concentraciones finales de aproximadamente 7, 10 y 15 UI/ml. Se analizaron 36 réplicas de cada muestra del panel con un lote de reactivos durante un periodo de 3 días. Se confirmó un LIC ≤10 UI/ml para suero y plasma de HBV diluido en diluyente de muestras Aptima, como se indica en la Tabla 19.

Tabla 19: Confirmación del LIC: muestras en diluyente de muestras Aptima

Matriz	% detectado	Aptima HBV Quant	Aptima HBV Quant	DE	Sesgo	ET calculado	EAT calculado
		(UI/ml)	(\log_{10} UI/ml)				
Plasma	100 %	3	0,50	0,19	0,10	0,54	0,48
Suero	100 %	2	0,38	0,12	0,46	0,33	0,70

Precisión de las muestras diluidas

El panel de precisión de Aptima HBV Quant se elaboró diluyendo plasma positivo para el HBV y ADN plasmídico del HBV en suero y plasma clínico negativo para el HBV. Los paneles positivos se diluyeron en diluyente de muestras Aptima. Un usuario analizó 5 réplicas por ciclo, empleando 3 lotes de diluyente de muestras Aptima en un sistema Panther a lo largo de 3 días de pruebas, con 2 ciclos al día.

La Tabla 20 muestra la precisión de los resultados del ensayo (en DE \log_{10} UI/ml) para 3 lotes de diluyente de muestras Aptima. La variabilidad total fue de ≤0,15 en todas las muestras del panel y lotes de diluyente.

Tabla 20: Precisión de los paneles diluidos en diluyente de muestras Aptima

Matriz	Concentración de la diana \log_{10} UI/ml	Diluyente de muestras, lote 1 (n = 10)		Diluyente de muestras, lote 2 (n = 10)		Diluyente de muestras, lote 3 (n = 10)		Lotes combinados (n = 30)		
		Dilución	\log_{10} UI/ml promedio	DE	\log_{10} UI/ml promedio	DE	\log_{10} UI/ml promedio	DE	\log_{10} UI/ml promedio	
Plasma	3,30	Sin diluir	3,46	0,07	3,43	0,08	3,46	0,06	3,45	0,07
		1:3	3,36	0,09	3,35	0,07	3,39	0,09	3,37	0,08
	4,30	Sin diluir	4,33	0,06	4,27	0,03	4,41	0,05	4,34	0,08
		1:3	4,34	0,05	4,35	0,05	4,38	0,10	4,35	0,07
Suero	9,18	Sin diluir	9,13	0,05	9,10	0,03	9,26 ^a	0,15	9,16 ^a	0,11
		1:100	9,18	0,03	9,14	0,04	9,33	0,10	9,21	0,10
	3,30	Sin diluir	3,52	0,05	3,48	0,06	3,50	0,07	3,50	0,06
		1:3	3,45	0,08	3,40	0,06	3,39	0,08	3,41	0,07
	4,30	Sin diluir	4,35	0,05	4,37	0,06	4,43	0,06	4,38	0,06
		1:3	4,35	0,05	4,37	0,05	4,41	0,04	4,37	0,05
	9,18	Sin diluir	9,08	0,03	9,14	0,05	9,31 ^b	0,12	9,17 ^b	0,12
		1:100	9,18	0,02	9,14	0,03	9,33	0,09	9,22	0,10

DE = desviación estándar.

^a 1 réplica excluida (por encima del rango calculable).

^b 2 réplicas excluidas (por encima del rango calculable).

Contaminación por arrastre

Para establecer que el Panther System reduce al mínimo el riesgo de resultados positivos falsos provocados por contaminación de transferencia de muestra, se realizó un estudio de varios paneles enriquecidos en 3 sistemas Panther. La contaminación por arrastre se evaluó utilizando muestras de plasma enriquecidas con ADN del HBV de título elevado ($8 \log_{10}$ UI/ml) entremezcladas con muestras negativas para HBV en un patrón en damero. Las pruebas se realizaron en 15 ciclos. La tasa global de contaminación por transferencia de muestra fue del 0,14 % (1/705).

Reproducibilidad

La reproducibilidad se evaluó en el sistema Panther en 3 centros externos de EE. UU. Dos usuarios completaron los análisis en cada centro. Cada usuario ejecutó 2 ciclos al día durante 3 días utilizando 3 lotes de reactivos en el transcurso de la prueba. Cada ciclo tuvo 3 réplicas de cada muestra del panel. En total, se analizaron 108 réplicas de cada muestra del panel.

La reproducibilidad se analizó utilizando muestras del panel preparadas empleando plasma negativo para el HBV. Las muestras del panel positivas dieron positivo para los genotipos A o C del HBV. Las concentraciones de ADN del HBV abarcaron el rango lineal del ensayo.

La Tabla 21 indica la reproducibilidad y precisión de los resultados del ensayo para cada muestra del panel positiva entre centros, entre usuarios/días, entre lotes, entre ejecuciones, dentro de las ejecuciones y en general.

El coeficiente de variación se calculó según la siguiente ecuación, en la que σ^2 es la varianza muestral de los datos después de la transformación a \log_{10} .

$$\%CV = 100 \times \sqrt{(10^{\sigma^2 \ln(10)} - 1)}$$

Para todas las muestras del panel positivas para el HBV, los valores de concordancia fueron del 100 %.

Tabla 21: Reproducibilidad de los niveles de ADN del HBV del ensayo Aptima HBV Quant en el sistema Panther en muestras del panel positivas

Media observada			Contribución porcentual a la varianza total DE (%CV)						
GT	N	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml	Entre centros	Entre usuarios/ días ^a	Entre lotes	Entre ejecuciones	Dentro de las ejecuciones	Varianza total DE (%CV)
A	108	17,6	1,2	0,059 (13,578)	<0,001 (<0,001)	0,138 (32,693)	0,090 (20,869)	0,178 (42,883)	0,250 (62,666)
	108	129,4	2,1	0,009 (2,162)	0 (0)	0,074 (17,109)	0,051 (11,869)	0,106 (24,736)	0,139 (32,886)
	107	1056,0	3,0	0,035 (7,994)	0,032 (7,432)	0,014 (3,246)	0,032 (7,356)	0,085 (19,666)	0,103 (24,060)
	108	7663,0	3,9	0 (0)	0,027 (6,262)	0,040 (9,235)	0,044 (10,088)	0,066 (15,194)	0,092 (21,540)
	108	188172,1	5,3	0,027 (6,281)	0,042 (9,707)	0,042 (9,787)	0,030 (6,829)	0,072 (16,689)	0,102 (23,772)
	108	9389094,1	7,0	0,038 (8,846)	0 (0)	0,031 (7,237)	0,064 (14,791)	0,068 (15,756)	0,106 (24,692)
	107	86664677,2	7,9	0,038 (8,692)	0,029 (6,753)	0,020 (4,584)	0,037 (8,635)	0,049 (11,375)	0,081 (18,725)
	107	753726183,2	8,9	0,024 (5,476)	0,052 (11,997)	0,015 (3,499)	0,045 (10,304)	0,053 (12,187)	0,091 (21,163)
	107	17,0	1,2	0,041 (9,521)	0,041 (9,392)	0,074 (17,147)	0,092 (21,438)	0,189 (45,704)	0,230 (57,010)
	108	152,9	2,2	0,035 (8,127)	0 (0)	0,055 (12,706)	0,064 (14,925)	0,131 (30,748)	0,160 (38,013)
C	108	1363,8	3,1	0,042 (9,583)	0,023 (5,316)	0 (0)	0,061 (14,033)	0,055 (12,623)	0,094 (22,002)
	108	9871,9	4,0	0,011 (2,472)	0,014 (3,270)	0,040 (9,337)	0,038 (8,801)	0,059 (13,651)	0,083 (19,291)
	108	217400,5	5,3	0,031 (7,255)	0,047 (10,843)	0,016 (3,791)	0,026 (6,023)	0,063 (14,685)	0,090 (21,044)
	108	12087179,5	7,1	0,046 (10,543)	0 (0)	0,020 (4,652)	0,064 (14,762)	0,073 (16,922)	0,109 (25,501)
	108	57743712,8	7,8	0,044 (10,232)	0,028 (6,472)	0,013 (2,944)	0,043 (10,026)	0,052 (12,010)	0,087 (20,146)
	108	572184754,9	8,7	0,042 (9,711)	0,048 (11,160)	0,028 (6,374)	0,034 (7,740)	0,048 (11,081)	0,091 (21,208)

%CV = coeficiente de variación log normal, GT = genotipo, DE = desviación estándar

Nota: La variabilidad de algunos factores puede ser numéricamente negativa, lo que puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. En estos casos, la DE y el CV se muestran como 0.

^a “Entre usuarios” podría confundirse con “Entre días”; por lo tanto, las estimaciones “Entre usuarios” y “Entre días” se combinan en “Entre usuarios/días”.

Rendimiento clínico

Correlación de métodos

La eficacia del ensayo Aptima HBV Quant se evaluó contrastando sus resultados con los de un ensayo comparativo con marca CE y uno autorizado por Health Canada, para lo que se analizaron muestras clínicas sin diluir de pacientes infectados por HBV. Se utilizó un total de 614 muestras clínicas dentro del rango lineal común a ambos ensayos para la regresión lineal, tal como se muestra en la Figura 9.

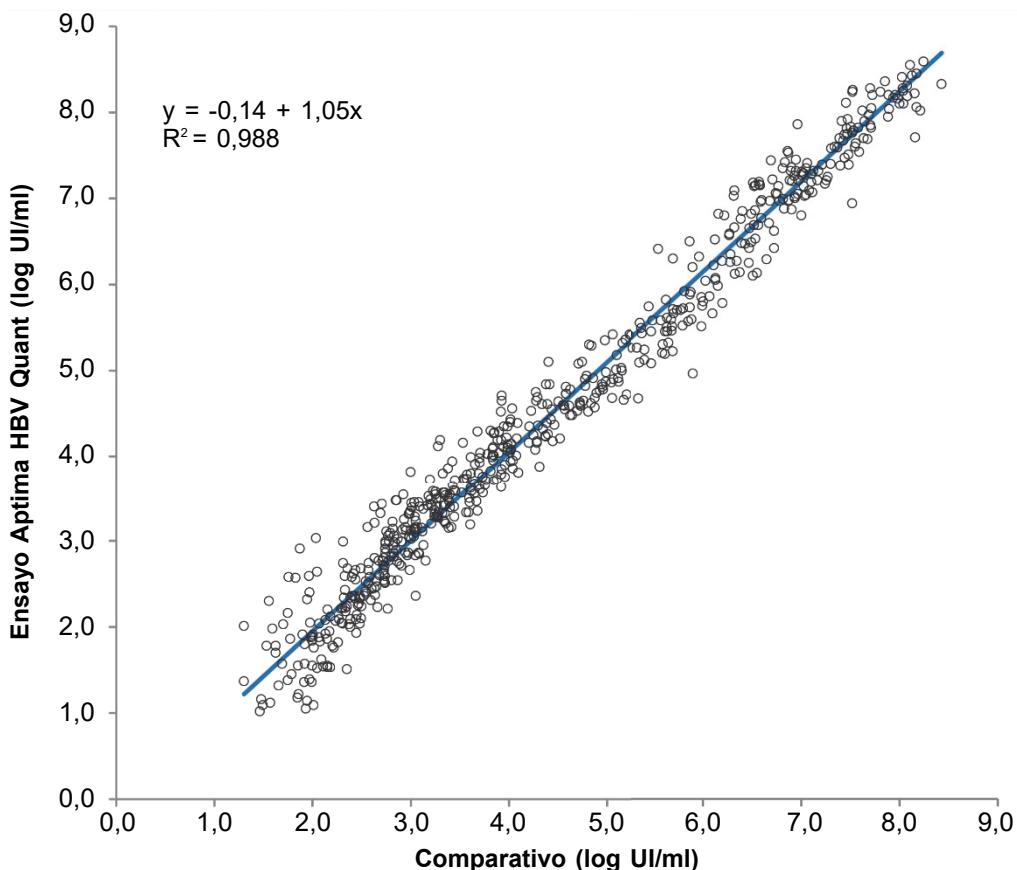


Figura 9. Correlación entre el ensayo Aptima HBV Quant y el ensayo comparativo

Utilidad clínica

El estudio se diseñó para evaluar la capacidad del ensayo Aptima HBV Quant de predecir criterios de valoración de utilidad clínica virológica, bioquímica y serológica 48 semanas después del comienzo del tratamiento. Se recogieron prospectivamente muestras de sujetos con infección crónica por HBV que comenzaron monoterapia con entecavir o tenofovir como parte de su tratamiento habitual.

De los 331 sujetos inscritos, 86 resultaron no evaluables debido a cancelación, retirada, suspensión temprana del tratamiento, falta de resultados de la Semana 48, falta de valores de referencia de carga viral de ADN del HBV o valores bajos. De los 245 sujetos restantes evaluables para al menos 1 de los criterios de valoración de utilidad clínica, 126 eran HBeAg(+) y 119 eran HBeAg(-). La Tabla 22 muestra las características clínicas demográficas y de referencia de los sujetos evaluables. La distribución demográfica de los sujetos de este estudio fue coherente con la de los pacientes con infección crónica del HBV en los EE. UU.¹³ Los datos de los sujetos HBeAg(+) y HBeAg(-) se analizaron de forma independiente.

Tabla 22: Características clínicas demográficas y de referencia de los sujetos evaluables

Características		Total
Total, N	N	245
Entecavir	n (%)	94 (38,4)
Tenofovir	n (%)	151 (61,6)
Sexo, n (%)	Hombre	154 (62,9)
	Mujer	91 (37,1)
Edad (años)	Media ± DE	43,5 ± 13,63
	Mediana	44,0
	Intervalo	18-83
	18-29	40 (16,3)
Categoría de edad (años), n (%)	30-49, n (%)	120 (49,0)
	50-70, n (%)	80 (32,7)
	>70, n (%)	5 (2,0)
Origen étnico, n (%)	Hispano o latino	7 (2,9)
	No hispano ni latino	236 (96,3)
	Desconocido/No respondió	2 (0,8)
Raza ^a , n (%)	Blanco	89 (36,3)
	Negro o afroamericano	16 (6,5)
	Asiático	132 (53,9)
	Indio americano/Nativo de Alaska	0 (0,0)
	Nativo hawaiano/Isleño del Pacífico	6 (2,4)
	Otra	1 (0,4)
	Desconocido/No respondió	1 (0,4)
Genotipo, n (%)	A	28 (11,4)
	B	64 (26,1)
	C	36 (14,7)
	D	47 (19,2)
	E	2 (0,8)
	F	0 (0,0)
	G	0 (0,0)
	H	3 (1,2)
	Desconocido	65 (26,5)
Estado del tratamiento del HBV, n (%)	Con tratamiento previo	27 (11,0)
	Sin tratamiento previo	218 (89,0)
Tratamiento médico previo, n (%)	Tenofovir	5 (18,5)
	Entecavir	4 (14,8)
	Adefovir	2 (7,4)
	Lamivudina	1 (3,7)
	Telbivudina	0 (0,0)
	Interferón	10 (37,0)
	Otro ^b	5 (18,5)
Resultados del tratamiento previo, n (%)	Fallido	1 (3,7)
Estado serológico de HBsAg, n (%)	Exitoso	0 (0,0)
	Interrumpido por otros motivos	26 (96,3)
	Positivo/reactivo	210 (85,7)
	No realizado	35 (14,3)

Tabla 22: Características clínicas demográficas y de referencia de los sujetos evaluables (continuación)

Características		Total
Estado cirrótico, n (%)	Cirrótico	26 (10,6)
	No cirrótico	201 (82,0)
	No realizado	18 (7,3)
Carga viral del HBV (\log_{10} UI/ml)	Media ± DE	6,3 ± 1,93
	Mediana	6,4
	Intervalo	3-9
ALT (U/L)	Media ± DE	102,4 ± 175,97
	Número por encima del LSN ^c	177 (85,9)

^a Los sujetos podrían indicar varias razas.^b Varias combinaciones de los medicamentos específicos indicados.^c El límite superior del rango normal (LSN) para la alanina aminotransferasa (ALT) fue de 30 U/l para los hombres y de 19 U/l para las mujeres.

Predicción de la respuesta a la terapia antiviral

La utilidad clínica del ensayo Aptima HBV Quant se evaluó para individuos tratados con tenofovir y entecavir. No hay información disponible sobre la utilidad clínica del ensayo al utilizar otras terapias antivirales del HBV.

Definiciones:

Resultados de respuesta virológica temprana

Respuesta virológica en la Semana 12 y la Semana 24 = ADN del HBV <10 UI/ml (<LIC) según evaluación mediante ensayo Aptima HBV Quant en sistema Panther

Respuesta virológica alternativa en la Semana 12 = disminución $\geq 2 \log_{10}$ en el ADN del HBV respecto de los valores de referencia

Respuesta virológica alternativa en la Semana 24 = ADN del HBV <2000 UI/ml (para HBeAg+) o <50 UI/ml (para HBeAg-)

Criterios de valoración de utilidad clínica

Respuesta virológica en la Semana 48 = ADN del HBV <10 UI/ml (<LIC) según evaluación mediante un ensayo cualitativo aprobado para el HBV

Respuesta virológica alternativa en la Semana 48 = ADN del HBV <50 UI/ml según evaluación mediante un ensayo cualitativo aprobado para el HBV

Respuesta bioquímica = Normalización de los resultados de la prueba ALT en la Semana 48 (ALT <30 U/l para los hombres y <19 U/l para las mujeres)

Respuesta serológica = Pérdida de HBeAg (resultados negativos de HBeAg) en la Semana 48

Medidas del valor de predicción y asociación

Valor de predicción positivo (VPP) = Verdadero positivo/(Verdadero positivo + Falso positivo) o la probabilidad de respuesta en la Semana 48 (para el criterio de valoración de utilidad clínica en evaluación) en sujetos con respuesta virológica en el punto temprano

Valor de predicción negativo (VPN) = Verdadero negativo/(Falso negativo + Verdadero negativo) o la probabilidad de no respuesta en la Semana 48 (para el criterio de valoración de utilidad clínica en evaluación) en sujetos sin respuesta virológica en el punto temprano

Razón de posibilidades = (Verdadero positivo × Verdadero negativo) / (Falso positivo × Falso negativo)

Predicción de la respuesta virológica en la Semana 48, definida como ADN del HBV <10 UI/ml

En este estudio, la definición principal de respuesta virológica fue ADN del HBV <10 UI/ml, y su definición se utilizó para la respuesta virológica temprana en las Semanas 12 y 24, así como la respuesta virológica en la Semana 48. Se evaluó la asociación entre las respuestas virológicas tempranas en las Semanas 12 y 24 y los criterios de valoración de utilidad clínica en la Semana 48 (respuesta virológica, respuesta bioquímica, respuesta serológica).

Predicción de la respuesta virológica en la Semana 48

La Tabla 23 resume las asociaciones entre la respuesta virológica en la Semana 48 y la respuesta virológica en la Semana 12 y la Semana 24.

Las respuestas virológicas tempranas en las Semanas 12 y 24, como índices de predicción de la respuesta virológica de la Semana 48, variaron según la semana y el tratamiento.

Tabla 23: VPP, VPN y razón de posibilidades para la respuesta virológica prevista según la respuesta virológica temprana durante el tratamiento: Respuesta virológica en la Semana 48 definida como <10 UI/ml

Estado de HBeAg	Semana de respuesta virológica temprana	Tratamiento	VPP (%)		VPN (%)		Razón de posibilidades Estimación (IC del 95 %) ^{a,b}
			Estimación (IC del 95 %)	n/N	Estimación (IC del 95 %)	n/N	
HBeAg(+)	12	Entecavir	0,0 (0,0, 93,2)	0/1	82,5 (80,0, 88,4)	33/40	1,49 (<0,01, 30,95)
		Tenofovir	100 (27,3, 100)	2/2	74,4 (72,6, 78,7)	61/82	14,30 (1,11, >999,99)
		Todos	66,7 (15,4, 98,2)	2/3	77,0 (75,7, 79,9)	94/122	6,71 (0,62, 147,55)
	24	Entecavir	50,0 (6,4, 93,2)	2/4	88,2 (83,5, 95,4)	30/34	7,50 (0,74, 79,76)
		Tenofovir	75,0 (52,7, 92,3)	12/16	84,1 (78,5, 90,0)	58/69	15,81 (4,62, 65,54)
		Todos	70,0 (50,3, 88,1)	14/20	85,4 (81,3, 90,1)	88/103	13,69 (4,74, 44,16)
HBeAg(-)	12	Entecavir	94,1 (87,1, 99,0)	32/34	22,2 (7,6, 36,0)	4/18	4,57 (0,80, 35,85)
		Tenofovir	83,3 (70,5, 93,2)	25/30	46,9 (35,0, 58,9)	15/32	4,41 (1,42, 15,71)
		Todos	89,1 (82,1, 94,7)	57/64	38,0 (29,0, 47,1)	19/50	4,99 (1,96, 14,00)
	24	Entecavir	93,0 (88,0, 98,1)	40/43	37,5 (6,4, 67,2)	3/8	8,00 (1,21, 55,54)
		Tenofovir	82,6 (74,3, 90,4)	38/46	75,0 (54,1, 92,0)	12/16	14,25 (3,92, 62,71)
		Todos	87,6 (82,7, 92,6)	78/89	62,5 (44,8, 78,0)	15/24	11,82 (4,30, 34,94)

IC = 95 % de intervalo de confianza de probabilidad del perfil.

^a El sombreado indica la significación estadística de las razones de posibilidades.

^b Para el cálculo de las razones de posibilidades y de sus intervalos de confianza, se añadió 0,5 a todas las celdas siempre que al menos una fuera 0.

Predicción de la respuesta bioquímica en la Semana 48

La Tabla 24 resume las asociaciones entre la respuesta bioquímica en la Semana 48 y la respuesta virológica en la Semana 12 y la Semana 24.

El valor de las respuestas virológicas tempranas en las Semanas 12 y 24, como índices de predicción de la respuesta bioquímica de la Semana 48, varió según la semana y el tratamiento.

Tabla 24: VPP, VPN y razón de posibilidades para la respuesta bioquímica prevista según la respuesta virológica temprana durante el tratamiento: Respuesta virológica en la Semana 48 definida como <10 UI/ml

Estado de HBeAg	Semana de respuesta virológica temprana	Tratamiento	VPP (%)		VPN (%)		Razón de posibilidades Estimación (IC del 95 %) ^a
			Estimación (IC del 95 %)	n/N	Estimación (IC del 95 %)	n/N	
HBeAg(+)	12	Entecavir	NC (NC)	0/0	67,9 (63,4-76,1)	19/28	2,05 (0,01-393,52)
		Tenofovir	100 (27,6, 100)	2/2	58,5 (55,1, 63,9)	31/53	7,00 (0,54, 983,90)
		Todos	100 (27,3, 100)	2/2	61,7 (59,7, 65,5)	50/81	8,02 (0,63, >999,99)
	24	Entecavir	66,7 (16,4-98,2)	2/3	68,2 (60,1-80,0)	15/22	4,29 (0,35-101,82)
		Tenofovir	58,3 (33,2, 81,0)	7/12	61,4 (54,3, 69,7)	27/44	2,22 (0,61, 8,61)
		Todos	60,0 (36,6, 80,9)	9/15	63,6 (58,2, 70,0)	42/66	2,62 (0,84, 8,70)
	12	Entecavir	43,8 (25,1, 61,2)	7/16	50,0 (25,1, 74,9)	6/12	0,78 (0,17, 3,53)
		Tenofovir	52,9 (35,1, 72,2)	9/17	76,2 (61,2, 89,8)	16/21	3,60 (0,93, 15,39)
		Todos	48,5 (36,0, 60,9)	16/33	66,7 (54,5, 78,6)	22/33	1,88 (0,70, 5,20)
HBeAg(-)	12	Entecavir	45,8 (36,0, 56,0)	11/24	75,0 (25,2, 98,7)	3/4	2,54 (0,28, 55,45)
		Tenofovir	42,9 (32,8, 53,1)	12/28	80,0 (53,0, 97,1)	8/10	3,00 (0,61, 22,34)
	24	Todos	44,2 (37,8, 50,8)	23/52	78,6 (55,1, 95,0)	11/14	2,91 (0,80, 13,98)

IC = 95 % de intervalo de confianza de probabilidad del perfil, NC = no calculable

^a Para el cálculo de las razones de posibilidades y de sus intervalos de confianza, se añadió 0,5 a todas las celdas siempre que al menos una fuera 0.

Predicción de la respuesta serológica en la Semana 48

La Tabla 25 resume las asociaciones entre la respuesta serológica en la Semana 48 y la respuesta virológica en la Semana 12 y la Semana 24.

El valor de las respuestas virológicas tempranas en las Semanas 12 y 24, como índices de predicción de la respuesta serológica de la Semana 48, varió según la semana y el tratamiento.

Tabla 25: VPP, VPN y razón de posibilidades para la respuesta serológica prevista según la respuesta virológica temprana durante el tratamiento: Respuesta virológica en la Semana 48 definida como <10 UI/ml

Estado de HBeAg	Semana de respuesta virológica temprana	Tratamiento	VPP (%)		VPN (%)		Razón de posibilidades Estimación (IC del 95 %) ^a
			Estimación (IC del 95 %)	n/N	Estimación (IC del 95 %)	n/N	
HBeAg(+)	12	Entecavir	100 (6,5, 100)	1/1	86,8 (84,2, 93,9)	33/38	18,27 (0,86, >999,99)
		Tenofovir	0,0 (0,0, 72,0)	0/2	82,9 (81,7, 86,0)	68/82	0,95 (<0,01, 12,45)
		Todos	33,3 (1,8, 84,3)	1/3	84,2 (83,1, 86,8)	101/120	2,66 (0,12, 29,11)
	24	Entecavir	50,0 (6,4, 93,2)	2/4	88,2 (83,5, 95,4)	30/34	7,50 (0,74, 79,76)
		Tenofovir	18,8 (3,1, 39,1)	3/16	84,1 (80,6, 89,1)	58/69	1,22 (0,25, 4,59)
		Todos	25,0 (8,5, 43,6)	5/20	85,4 (82,5, 89,4)	88/103	1,96 (0,57, 5,94)

IC = 95 % de intervalo de confianza de probabilidad del perfil.

^a Para el cálculo de las razones de posibilidades y de sus intervalos de confianza, se añadió 0,5 a todas las celdas siempre que al menos una fuera 0.

Predicción de la respuesta virológica en la Semana 48, definida como ADN del HBV <50 UI/ml (definición alternativa)

También se evaluaron definiciones alternativas de las respuestas virológicas tempranas (Semanas 12 y 24) y en la Semana 48 (consulte las definiciones de la respuesta alternativa más arriba).

La asociaciones entre los criterios de valoración de utilidad clínica y la respuesta virológica en la Semana 12 y la Semana 24, empleando estas definiciones alternativas de respuesta virológica, se resumen en la Tabla 26 (respuesta virológica), la Tabla 27 (respuesta bioquímica) y la Tabla 28 (respuesta serológica).

Tabla 26: VPP, VPN y razón de posibilidades para la respuesta virológica prevista según la respuesta virológica temprana durante el tratamiento: Respuesta virológica en la Semana 48 definida como <50 UI/ml

Estado de HBeAg	Semana de respuesta virológica temprana	Tratamiento	VPP (%)		VPN (%)		Razón de posibilidades Estimación (IC del 95 %) ^{a,b}
			Estimación (IC del 95 %)	n/N	Estimación (IC del 95 %)	n/N	
HBeAg(+)	12	Entecavir	34,2 (26,9, 39,2)	13/38	66,7 (16,1, 98,2)	2/3	1,04 (0,09, 23,60)
		Tenofovir	55,1 (51,9, 59,4)	43/78	83,3 (43,5, 99,2)	5/6	6,14 (0,93, 120,54)
		Todos	48,3 (45,6, 51,3)	56/116	77,8 (45,3, 97,1)	7/9	3,27 (0,75, 22,54)
	24	Entecavir	65,0 (51,3, 81,2)	13/20	100 (86,3, 100)	18/18	66,59 (7,20, >999,99)
		Tenofovir	72,4 (64,7, 80,6)	42/58	88,9 (74,6, 97,2)	24/27	21,00 (6,28, 97,36)
		Todos	70,5 (63,5, 77,9)	55/78	93,3 (84,0, 98,3)	42/45	33,47 (10,81, 148,13)
HBeAg(-)	12	Entecavir	100 (NC)	52/52	NC (NC)	0/0	NC
		Tenofovir	93,0 (89,1, 97,5)	53/57	60,0 (21,3, 93,3)	3/5	19,87 (2,62, 191,49)
		Todos	96,3 (94,4, 98,7)	105/109	60,0 (21,1, 93,3)	3/5	39,37 (5,24, 376,77)
	24	Entecavir	100 (NC)	47/47	0,0 (NC)	0/4	NC
		Tenofovir	93,9 (88,6, 98,3)	46/49	30,8 (6,7, 52,4)	4/13	6,81 (1,30, 39,97)
		Todos	96,9 (93,8, 99,2)	93/96	23,5 (7,0, 39,8)	4/17	9,54 (1,91, 53,22)

IC = 95 % de intervalo de confianza de probabilidad del perfil, NC = no calculable

^a El sombreado indica la significación estadística de las razones de posibilidades.

^b Para el cálculo de las razones de posibilidades y sus intervalos de confianza, se añadió 0,5 a todas las celdas siempre que al menos una celda fuera 0, a menos que no hubiera respuestas en la Semana 48 o ninguna falta de respuesta en la Semana 48, lo que condujo a que las razones de posibilidades se informaran como NC.

Tabla 27: VPP, VPN y razón de posibilidades para la respuesta bioquímica prevista según la respuesta virológica temprana durante el tratamiento: Respuesta virológica en la Semana 48 definida como <50 UI/ml

Estado de HBeAg	Semana de respuesta virológica temprana	Tratamiento	VPP		VPN		Razón de posibilidades Estimación (IC del 95 %) ^{a,b}
			Estimación (IC del 95 %)	n/N	Estimación (IC del 95 %)	n/N	
HBeAg(+)	12	Entecavir	33,3 (25,1-39,0)	9/27	100 (6,7-100)	1/1	1,54 (0,07-233,77)
		Tenofovir	44,2 (39,6, 48,6)	23/52	66,7 (15,7, 98,2)	2/3	1,59 (0,14, 35,36)
		Todos	40,5 (37,1, 43,7)	32/79	75,0 (23,9, 98,7)	3/4	2,04 (0,25, 42,30)
	24	Entecavir	50,0 (31,2-69,5)	7/14	81,8 (58,9-97,1)	9/11	4,50 (0,79-37,15)
		Tenofovir	52,5 (44,0, 61,8)	21/40	81,3 (60,1-96,7)	13/16	4,79 (1,30, 23,28)
		Todos	51,9 (44,1, 60,2)	28/54	81,5 (66,4, 93,1)	22/27	4,74 (1,66, 15,82)
HBeAg(-)	12	Entecavir	46,4 (39,5, 52,6)	13/28	NC (NC)	0/0	0,87 (<0,01, 166,17)
		Tenofovir	40,0 (33,6, 46,3)	14/35	100 (41,4, 100)	3/3	4,72 (0,41, 653,11)
		Todos	42,9 (39,6, 46,7)	27/63	100 (41,2, 100)	3/3	5,27 (0,48, 720,38)
	24	Entecavir	44,0 (34,4, 52,7)	11/25	66,7 (16,3-98,2)	2/3	1,57 (0,13, 36,42)
		Tenofovir	41,4 (31,3, 51,1)	12/29	77,8 (48,6, 97,1)	7/9	2,47 (0,49, 18,57)
		Todos	42,6 (36,4, 48,9)	23/54	75,0 (48,8, 93,7)	9/12	2,23 (0,59, 10,87)

IC = 95 % de intervalo de confianza de probabilidad del perfil.

^a El sombreado indica la significación estadística de las razones de posibilidades.

^b Para el cálculo de las razones de posibilidades y de sus intervalos de confianza, se añadió 0,5 a todas las celdas siempre que al menos una fuera 0.

Tabla 28: VPP, VPN y razón de posibilidades para la respuesta serológica prevista según la respuesta virológica temprana durante el tratamiento: Respuesta virológica en la Semana 48 definida como <50 UI/ml

Estado de HBeAg	Semana de respuesta virológica temprana	Tratamiento	VPP		VPN		Razón de posibilidades Estimación (IC del 95 %) ^{a,b}
			Estimación (IC del 95 %)	n/N	Estimación (IC del 95 %)	n/N	
HBeAg(+)	12	Entecavir	16,7 (10,4, 19,6)	6/36	100 (44,1, 100)	3/3	1,49 (0,12, 209,89)
		Tenofovir	16,7 (12,9, 18,6)	13/78	83,3 (44,2, 99,2)	5/6	1,00 (0,14, 19,98)
		Todos	16,7 (13,9, 18,1)	19/114	88,9 (58,8, 99,5)	8/9	1,60 (0,27, 30,56)
	24	Entecavir	30,0 (16,5, 41,6)	6/20	100 (86,3, 100)	18/18	16,59 (1,72, >999,99)
		Tenofovir	22,4 (16,9, 26,8)	13/58	96,3 (84,7, 99,9)	26/27	7,51 (1,37, 140,31)
		Todos	24,4 (20,0, 28,4)	19/78	97,8 (90,4, 99,9)	44/45	14,17 (2,77, 259,25)

IC = 95 % de intervalo de confianza de probabilidad del perfil.

^a El sombreado indica la significación estadística de las razones de posibilidades.

^b Para el cálculo de las razones de posibilidades y de sus intervalos de confianza, se añadió 0,5 a todas las celdas siempre que al menos una fuera 0.

Conclusión

En general, los resultados demuestran que el ensayo Aptima HBV Quant puede cuantificar niveles de ADN del HBV en el estado inicial y durante el tratamiento para facilitar la evaluación de la respuesta viral en el tratamiento. Este estudio demostró que las respuestas virológicas tempranas en las Semanas 12 y 24, como índices de predicción de la respuesta virológica en la Semana 48, variaron por semana y tratamiento.

El ensayo Aptima HBV Quant puede utilizarse como ayuda en el tratamiento de pacientes crónicos infectados con HBV que reciben tratamiento farmacológico antiviral para el HBV.

Bibliografía

1. **Organización Mundial de la Salud.** Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Consultado en septiembre de 2022.
2. **Liaw YF, Chu CM.** Hepatitis B virus infection. Lancet. 2009;373(9663):582-592.
3. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2012; 57:167-185.
4. **International Agency for Research on Cancer.** Hepatitis B Virus. IARC Monographs 2012; 100B: 93-133.
5. **Price, J.** An Update on Hepatitis B, D, and E Viruses. Topics in Antiviral Medicine 2014; 21(5): 157-163.
6. **Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases.** AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016 Jan;63(1):261-83.
7. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
8. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
9. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
11. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2012. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
12. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2003. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
13. **Ghany MG, Perrillo R, Li R, et al.** Characteristics of adults in the Hepatitis B Research Network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1):183-192. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.028>.

Información de contacto e historial de revisiones



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 Estados Unidos



CE 2797



Hologic BV
Da Vinci laan 5
1930 Zaventem
Bélgica

Patrocinador australiano
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Para obtener la dirección de correo y el teléfono de la asistencia técnica y la atención al cliente específicos de cada país, visite www.hologic.com/support.

Los incidentes graves que se produzcan en relación con el dispositivo en la Unión Europea deben comunicarse al fabricante y a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecido el usuario o el paciente.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion y sus logotipos asociados son marcas comerciales o registradas de Hologic, Inc. o sus filiales en Estados Unidos o en otros países. Todas las demás marcas comerciales que puedan aparecer en este prospecto pertenecen a sus respectivos propietarios.

Todas las demás marcas comerciales que puedan aparecer en este prospecto pertenecen a sus respectivos propietarios.

Este producto puede estar cubierto por una o varias patentes estadounidenses identificadas en www.hologic.com/patents.

© 2017-2025 Hologic, Inc. Todos los derechos reservados.

AW-28215-2451 Rev. 003

10-2025

Historial de revisiones	Fecha	Descripción
AW-28215-2451 Rev. 001	Julio de 2025	<ul style="list-style-type: none"> Lanzamiento inicial del nuevo ensayo Aptima HBV IFU AW-28215 Rev. 001 para el cumplimiento normativo con el Reglamento sobre productos sanitarios de diagnóstico <i>in vitro</i> (IVDR), que reemplazará a AW-13182.
AW-28215-2451 Rev. 002	Agosto de 2025	<ul style="list-style-type: none"> Actualizaciones de marca registrada para cumplir con los requisitos del BSI.
AW-28215-2451 Rev. 003	Octubre de 2025	<ul style="list-style-type: none"> Se agregó la opción de balancín para tubos. Actualización de SDS.