

USO PREVISTO

El sistema de prueba de **AtheNA Multi-Lyte® EBV-VCA IgM Plus** (virus de Epstein-Barr - antígeno de cápsida viral) de ZEUS es un inmunoensayo basado en microprácticas para la detección cualitativa de anticuerpos de clase IgM del virus Epstein-Barr, antígeno de cápsida viral en sueros humanos utilizando el sistema **AtheNA Multi-Lyte**. El sistema de prueba tiene como fin ser utilizado en el diagnóstico de laboratorio de mononucleosis infecciosa asociada con VEB y proporciona información epidemiológica sobre la enfermedad provocada por el virus Epstein-Barr. Las características de la ejecución del ensayo aún no se han establecido para pacientes inmunocomprometidos o inmunosuprimidos, sangre de cordón umbilical, muestras neonatales o niños muy pequeños. Las características de ejecución del ensayo aún no se han establecido para el diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt y otros linfomas relacionados con EBV. Esta prueba está concebida exclusivamente para uso diagnóstico *in vitro*.

IMPORTANCIA Y ASPECTOS GENERALES

El virus Epstein-Barr (VEB) es un virus humano ubicuo que produce la mononucleosis infecciosa (MI), una enfermedad linfoproliferativa autolimitada (1). A finales del período adulto, casi todo el mundo ya ha sido infectado por el virus. En los países en vías de desarrollo, la seroconversión al virus se produce en la primera infancia y generalmente es asintomática (2). En los países más ricos, las infecciones primarias con VEB a menudo se demoran hasta la adolescencia o más tarde, y se manifiestan como MI en aproximadamente el 50% de este grupo de edad. (3 - 5)

Tras la seroconversión, ya sea sintomática o no, el VEB establece una infección latente crónica en los linfocitos B, la cual dura probablemente toda la vida (6). El VEB se duplica en las células epiteliales orofaríngeas y se encuentra presente en la saliva de la mayoría de los pacientes con MI (7). Además, entre el 10% y el 20% de las personas sanas que son positivas para el anticuerpo del VEB eliminan el virus en sus secreciones orales (6, 7, 8). La reactivación del estado de portador viral latente, tal como se evidencia en las mayores tasas de eliminación de virus, se potencia mediante la inmunosupresión, el embarazo, la malnutrición o la enfermedad (8, 9). Las infecciones EBV crónicas, ya sea latentes o activas, raramente están asociadas con enfermedades.

La prueba de Paul-Bunell-Davidson para anticuerpo heterófilo es altamente específica para MI (10). Sin embargo, entre el 10 y el 15% de adultos, y porcentajes más altos de niños y bebés, con infecciones primarias por VEB no desarrollan anticuerpos heterófilos (11). En estas situaciones, se necesitan pruebas serológicas específicas de VEB para diferenciar infecciones primarias por VEB que son negativas para heterófilos de la enfermedad similar a la mononucleosis causada por otros agentes como citomegalovirus, adenovirus y *Toxoplasma gondii* (4).

La presencia de anticuerpos de antígenos VEB específicos se correlaciona con diferentes etapas de MI (4, 10 - 12). Los anticuerpos IgM e IgG del antígeno cápsida viral (ACV) tienen sus picos de 3 a 4 semanas después de la infección VEB primaria. El IgM anti-ACV disminuye rápidamente y generalmente deja de detectarse transcurridas 12 semanas. La presencia de IgM anti-ACV conjuntamente con anti-ANEb y anti-AT-R están asociados con la reactivación del estado de portador viral latente (13, 14).

FUNDAMENTO DE LA PRUEBA

El sistema de prueba **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS está diseñado para detectar los anticuerpos de clase IgG en suero humano ante una variedad de antígenos VEB-ACV. El procedimiento de la prueba comprende dos pasos de incubación:

- Los sueros de prueba (diluidos correctamente) se incuban en una mezcla multiplexada de la suspensión de microesferas. La suspensión de microesferas contiene una mezcla de conjuntos distinguibles de microesferas de poliestireno. El antígeno cápsida viral VEB está conjugado con el conjunto primario de microesferas. Si está presente en los sueros del paciente, determinados anticuerpos se unirán con el antígeno inmovilizado en uno o más conjuntos de microesferas. Las microesferas se enjuagan para extraer las proteínas séricas no reactivas.
- El IgM antihumano de cabra conjugado con ficoeritrina se añade al recipiente y la platina se incuba. El conjugado reaccionará con el anticuerpo de tipo IgM inmovilizado en la fase sólida del paso 1. A continuación, la suspensión de microesferas se analiza con el instrumento **AtheNA Multi-Lyte**. El conjunto o conjunto de microesferas se clasifican (identifican) y la cantidad de molécula informante (conjugado PE) se determina para cada conjunto de microesferas. Con la tecnología *Intra-Well Calibration Technology®* (tecnología de calibración intrapocillo), se utilizan conjuntos de microesferas de calibración para convertir fluorescencia sin procesar en resultado (unidades).

COMPONENTES DEL SISTEMA DE PRUEBA

Materiales suministrados:

Cada sistema de pruebas contiene los siguientes componentes en cantidad suficiente para realizar el número de pruebas indicado en la etiqueta del envase. **NOTA: los siguientes componentes contienen como conservante azida de sodio a una concentración de <0,1% (p/v): Suspensión de microesferas, controles, conjugado y SAVE Diluent®.**

SOLN	MICRO ESFER A	1. Suspensión de microesferas: Contiene microesferas de poliestireno de 5,6 micras separadas y distinguibles que están conjugadas con el antígeno VEB-ACV gp125 (afinidad purificada de las líneas celulares infectadas por VEB). La suspensión de microesferas también contiene un conjunto de microesferas diseñadas para detectar anticuerpos no específicos y/o RF IgM en la muestra del paciente (si está presente) y cuatro conjuntos de microesferas separadas que se utilizan para la calibración del ensayo. Una botella de color ámbar que contiene 5,5 ml. Listo para usar.
CONJ		2. Conjugado: IgM antihumana (específica de la cadena μ) de cabra conjugado con ficoeritrina. Una botella de color ámbar que contiene 15 ml. Listo para usar.
CONTROL	+	3. Control positivo (suero humano): Un vial de 0,2 ml con tapón rojo.
CONTROL	-	4. Control negativo (suero humano): Un vial de 0,2 ml con tapón verde.
DIL	SPE	5. Diluyente SAVE Diluent®: Una botella de 50 ml con tapón verde solución salina tamponada con fosfato. Listo para usar. NOTA: El diluyente SAVE Diluent® cambiará de color cuando se combine con suero.
WASHBUF	10X	6. Tampón de lavado concentrado (10X): diluir 1 parte del concentrado + 9 partes de agua desionizada o destilada. Una botella de 50 ml con tapón transparente de solución salina tamponada con fosfato concentrada 10x.

NOTAS:

- Los siguientes componentes no dependen del número de lote del sistema de pruebas y se pueden usar indistintamente con cualquier sistema de pruebas **AtheNA Multi-Lyte** de ZEUS: **Tampón de lavado y SAVE Diluent®**
- El sistema de pruebas también contiene:
 - Una etiqueta de componentes que contiene información específica de lote dentro de la caja del sistema de pruebas.
 - CD de calibración que incluye los valores de calibración de los lotes y necesarios para el análisis de la muestra y el control de calidad del ensayo, y prospectos del paquete.
 - Una placa de disolución de 96 pocillos.
 - Una placa de filtro de 96 pocillos.

PRECAUCIONES

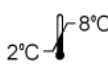
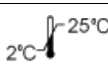
- Para uso diagnóstico *in vitro*.

- Se deben seguir las precauciones normales que se utilizan para manipular reactivos de laboratorio. En caso de contacto con los ojos, enjuague inmediatamente con abundante agua y busque asistencia médica. Utilice ropa de protección adecuada, guantes y protección para la cara/ojos. No respire los vapores. Deshágase de los desechos observando todas las normativas locales, regionales y nacionales.
- La suspensión de microesferas **AtheNA Multi-Lyte** no contiene organismos viables. No obstante, el reactivo se debe considerar como un **peligro biológico potencial** y se debe manipular consecuentemente.
- Los controles son **material con potencial riesgo biológico**. Los materiales a partir de los cuales se obtuvieron estos productos resultaron negativos para el antígeno del VIH-1, el HBsAg y para anticuerpos contra el VHC y el VIH por métodos de prueba homologados. Sin embargo, dado que ningún método de prueba puede ofrecer una garantía total de que no hay agentes infecciosos, estos productos deberán manipularse con un Nivel de bioseguridad 2, tal como se recomienda para cualquier muestra de sangre o suero humano potencialmente infeccioso en el manual de Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Bioseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos) de los Centros para el Control de Enfermedades / Institutos Nacionales de la Salud: última edición; y en la Norma de la OSHA sobre Patógenos que se transmiten en la sangre (15, 16).
- Para lograr resultados precisos, es esencial cumplir estrictamente los tiempos y temperaturas de incubación especificados. **Se debe dejar que todos los reactivos alcancen temperatura ambiente (20 - 25°C) antes de empezar el ensayo.** Devuelva los reactivos no utilizados a una temperatura refrigerada inmediatamente después de su uso.
- Un lavado inadecuado podría ocasionar resultados de falsos positivos o falsos negativos. Debe reducirse al mínimo la cantidad de solución de lavado residual (p. ej., mediante secado o aspiración) antes de añadir el conjugado. No permita que los pocillos se sequen entre una incubación y la siguiente.
- El diluyente SAVE[®], la suspensión de microesferas, los controles y el conjugado contienen azida sódica en una concentración de <0,1 % (p/v). Se ha informado que la azida sódica forma azidas de plomo o cobre en las cañerías del laboratorio, lo que puede ocasionar explosiones al golpear con un martillo. Para evitarlo, enjuague bien el lavabo con agua después de eliminar las soluciones que contengan azida de sodio.
- La solución concentrada del tampón de lavado es IRRITANTE. Irritante para los ojos, el sistema respiratorio y la piel.
- La dilución o adulteración de estos reactivos puede generar resultados erróneos.
- No utilice reactivos de otro origen o fabricante.
- Nunca pipetee con la boca. Evite el contacto de los reactivos y las muestras de pacientes con la piel y las membranas mucosas.
- Evite la contaminación microbiana de los reactivos. Esto puede ocasionar resultados incorrectos.
- La contaminación cruzada de reactivos y/o muestras podría ocasionar resultados erróneos.
- Evite salpicar o generar aerosoles.
- No exponga los reactivos a la luz intensa durante el almacenamiento o la incubación. La suspensión de microesferas y el conjugado son reactivos sensibles a la luz. Ambos se han embalado en envases que protegen de la luz. Las exposiciones normales que se experimentan durante el curso de la ejecución del ensayo no afectarán al rendimiento del ensayo. No exponga estos reactivos a fuentes potentes de luz visible de manera innecesaria.
- Recoja la solución de lavado en un lavabo de eliminación. Trate la solución de desecho con desinfectante (es decir: 10 % de lejía de uso doméstico - 0,5 % de hipoclorito de sodio Evite la exposición de los reactivos a los vapores de la lejía.
- Precaución: neutralice cualquier desecho líquido con pH ácido antes de agregarlo a la solución de lejía.
- No permita que el conjugado entre en contacto con recipientes o instrumentos que hayan podido contener previamente una solución que utilice azida de sodio como conservante. Los residuos de azida de sodio pueden destruir la actividad enzimática del conjugado.
- No exponga ninguno de los reactivos a soluciones que contengan lejía o a ningún olor fuerte de soluciones que contengan lejía. Los restos de lejía (hipoclorito de sodio), incluso a nivel de trazas, pueden destruir la actividad biológica de muchos de los reactivos incluidos en este sistema de pruebas.

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

- Pipetas capaces de dispensar con exactitud entre 10 y 200 µl.
- Pipeta multicanal capaz de dispensar con exactitud 10 - 200 µl.
- Depósitos de reactivos para pipetas multicanal.
- Pipetas serológicas.
- Puntas de pipetas descartables.
- Toallas de papel.
- Cronómetro de laboratorio para controlar los pasos de incubación.
- Recipiente para desechos y desinfectante (es decir: 10 % de lejía de uso doméstico - 0,5 % de hipoclorito de sodio)
- Sistema AtheNA Multi-Lyte** (instrumento Luminex[®]) con tampón de lavado (número de producto 40-50035).
- Agua destilada o desionizada.
- Vórtex.
- Sonicador de baño pequeño.
- Agitador de placas capaz de agitar a una velocidad de 800 RPM (opcional para el mezclado).
- Aspirador de vacío y colector de vacío para lavar las microesferas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

	Suspensión de microesferas: Extraiga solo la cantidad necesaria para analizar las muestras a los que se les va a realizar la prueba y devuelva la porción no utilizada a su almacenamiento.
	Conjugado: NO CONGELAR.
	Sistema de pruebas, control positivo, control negativo y diluyente SAVE Diluent [®]
	Tampón de lavado (1X): hasta 7 días entre 20 y 25 °C o durante 30 días entre 2 y 8 °C. Tampón de lavado (10X): 2 - 25°C

RECOGIDA DE LAS MUESTRAS

- ZEUS Scientific recomienda que el usuario realice la recolección de muestras conforme al documento M29 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI): Protection of Laboratory Workers from Infectious Disease (Protección de los trabajadores de laboratorio frente a las enfermedades infecciosas).
- Ningún método de prueba puede ofrecer una garantía completa de que las muestras de sangre humana no transmitirán infecciones. Por lo tanto, todos los derivados de la sangre deben considerarse potencialmente infecciosos.
- Con este ensayo solamente deben utilizarse sueros recién extraídos y debidamente refrigerados que se hayan obtenido mediante procedimientos homologados de venopunción aséptica. No los utilice si se han agregado anticoagulantes o conservantes. Evite utilizar sueros hemolizados, lipémicos o contaminados con bacterias.
- Almacene la muestra a temperatura ambiente durante un lapso no superior a las 8 horas. Si la prueba no se realiza dentro de las 8 horas, el suero puede almacenarse a entre 2 - 8 °C, durante un lapso no superior a las 48 horas. Si tiene previsto retrasar la realización de la prueba, conserve los sueros de la prueba a -20 °C o a temperaturas inferiores. Evite múltiples ciclos de congelación/descongelación que puedan ocasionar la pérdida de actividad de los anticuerpos y dar lugar a resultados erróneos. Es responsabilidad del propio laboratorio utilizar todas las referencias disponibles y/o sus propios estudios para determinar los criterios de estabilidad de su laboratorio (20).

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

- Retire los componentes individuales del kit del lugar de almacenamiento y permita que alcancen la temperatura ambiente (20 - 25°C).

2. Determine el número total de controles y muestras que se desean probar. Es necesario incluir el control negativo y el control positivo con cada tanda de pruebas. El control negativo se debe probar en el pocillo A1, y el control positivo en el pocillo B1. Cada Control y muestra necesita un micropozuelo para su procesamiento.
 - a. Para optimizar los tiempos de lectura, la suspensión de microesferas debe estar bien mezclada antes de su empleo. El medio más efectivo de volver a suspender las microesferas es primero utilizar el vórtex con la suspensión de microesferas durante aproximadamente 30 segundos, seguido por la sonicación de la suspensión de microesferas durante 30 segundos en un pequeño sonicador de baño.
 - b. Para obtener un rendimiento adecuado, es importante que el contenido del ensayo se mezcle detenidamente. Entre los medios adecuados de mezcla se incluye mezclar la placa en un agitador de placa durante aproximadamente 30 segundos a 800 RPM aproximadamente, o ajustar una pipeta en aproximadamente 1/2 del volumen en la placa y aspirar y expulsar repetidamente (bomba arriba y bomba abajo) el contenido del pocillo durante un mínimo de 5 ciclos.

EJEMPLO DE CONFIGURACIÓN DE LA PLACA		
	1	2
A	Control negativo	Etc.
B	Control positivo	
C	Paciente 1	
D	Paciente 2	
E	Paciente 3	
F	Paciente 4	
G	Paciente 5	
H	Paciente 6	

3. Prepare una dilución 1:21 (por ejemplo: 10 µL de suero + 200 µL de diluyente SAVE Diluent*) del control negativo, del calibrador, del control positivo y de cada suero de paciente. **NOTA: El diluyente SAVE Diluent* sufrirá un cambio de color, lo cual confirma que la muestra se ha combinado con el diluyente.** Para obtener un rendimiento adecuado, es importante que las disoluciones de la muestra se mezclen detenidamente conforme al punto 2b.
4. Después de determinar el número total de pocillos a procesar, utilice una pipeta multicanal o repetidora para dispensar 50 µL de suspensión de microesferas dentro de cada uno de los pocillos de la platina de filtración.
5. Transfiera 10 µL de cada muestra diluida (1:21) y el control de la placa de disolución a la placa de filtración. Para obtener un rendimiento adecuado, es importante que la disolución de muestra y la suspensión de microesferas se mezclen detenidamente conforme al punto 2b de arriba.
6. Incube la placa a temperatura ambiente (20 - 25 °C) durante 30 ± 10 minutos.
7. Después de la incubación, enjuague las microesferas mediante filtrado al vacío usando el tampón de lavado que se suministra diluido en la concentración 1x.
 - a. Coloque la placa de filtración sobre el colector de vacío y extraiga la solución, dejando las microesferas detrás.
 - b. Apague el vacío y añada 200 µL de tampón de lavado diluido 1x.
 - c. Aplique el vacío y extraiga la solución.
 - d. Repita los pasos 7b y 7c para un total de tres lavados.
8. A continuación del lavado final, secar suavemente el fondo de la placa y permitir que la placa se seque al aire durante 3-5 minutos antes de continuar con el siguiente paso.
9. Agregue 150 µL de conjugado a cada micropocillo a la misma velocidad y en el mismo orden en que se agregaron las muestras. Para obtener un rendimiento adecuado, es importante que el conjugado y la suspensión de microesferas se mezclen detenidamente conforme al punto 2b de arriba. Como una opción, mientras mezcle el conjugado y las microesferas, puede transferir la mezcla a pocillos vacíos de una placa de reacción de poliestireno.
10. Incube la placa a temperatura ambiente (20 - 25 °C) durante 30 ± 10 minutos.
11. Ajuste el instrumento **AtheNA Multi-Lyte** para analizar las reacciones seleccionando la plantilla VEB-ACV IgM Plus. Consulte el manual del operador para obtener detalles sobre la operación del instrumento **AtheNA Multi-Lyte**. Los resultados se pueden leer en la placa del filtro o en una placa de reacción. **NOTA: Para obtener un análisis adecuado del espécimen, es importante que el instrumento se instale, calibre y mantenga de acuerdo con las instrucciones del fabricante.** Consulte el manual del instrumento para obtener información sobre la preparación del instrumento antes de la lectura de los resultados del ensayo.
12. La placa deberá leerse en los 60 minutos posteriores a la adición de la incubación del conjugado. Tiene la opción de agitar la placa durante unos 15 segundos antes de la lectura. Este paso opcional puede reducir la cantidad de tiempo necesario para leer la placa.

Paso	Procedimiento de prueba abreviado
1	Diluya muestras 1:21 en SAVE Diluent*. Mezcle bien.
2	Combine 50 µL de suspensión de microesferas con 10 µL de la muestra diluida en un pocillo vacío. Mezcle bien.
3	Incube a temperatura ambiente durante 30 ± 10 minutos.
4	Enjuague las microesferas 3 veces con 200 µL de tampón de lavado (1x).
5	Seque suavemente el fondo de la platina y secar con aire durante 3-5 minutos.
6	Agregue 150 µL de conjugado en cada pocillo. Mezcle bien.
7	Transfíralo a una placa de reacción (opcional).
8	Incube a temperatura ambiente durante 30 ± 10 minutos
9	Agite la placa (opcional).
10	Lea los resultados en un periodo de 60 minutos.

CONTROL DE CALIDAD

Precaución: Los controles positivo y negativo tienen como fin supervisar cualquier fallo importante del reactivo. El Control Positivo no asegurará la precisión del límite de referencia del ensayo.

1. Cada vez que se realiza el ensayo, es necesario incluir el Control Negativo (en el pocillo A1) y el Control Positivo (en el pocillo B1).
2. La validez de la tirada se determina mediante la realización de los controles positivos y negativos. Estos criterios se analizan automáticamente mediante la *Intra-Well Calibration Technology*.
 - a. El Control negativo y el Control positivo deben ser todos negativos en la microesfera no específica o de antígeno de control.
 - b. El control negativo debe ser negativo para todos y cada uno de los analitos incluidos en la suspensión de microesferas.
 - c. Cada control positivo debe ser positivo para un grupo predeterminado de analitos que se incluyen en la suspensión de microesferas multiplexada. Estos rangos dependen de lote y están codificados dentro del CD de calibración. Los rangos de Control Positivo se pueden ver haciendo clic sobre el botón "Gráficos de Control" del software **AtheNA Multi-Lyte** y después haciendo clic sobre "Límites superiores/inferiores de control".
 - d. Si no se cumple ninguno de los criterios anteriores, toda la tirada se considerará como no válida y se tendrá que repetir. **En este caso, no comunique los resultados del paciente.**
3. La validez de la muestra se basa en las características de las microesferas y sus interacciones con los sueros de los pacientes. Se supervisan diferentes parámetros automáticamente mediante la *Intra-Well Calibration Technology*. Si se determina que cualquiera de los criterios no cumple las especificaciones, los resultados del paciente se considerarán como no válidos y deberán repetirse. En caso de que esto se produzca, el informe de datos indicará la muestra en particular que se invalidó y el código de solución de problemas. En caso de que exista demasiada actividad en la microesfera de control no específica, se anularán los resultados de la muestra. Una causa probable de dicho resultado es la presencia de una cantidad significativa de anticuerpo IgM del factor reumatoide en la muestra original.

4. Es posible analizar controles adicionales siguiendo las directrices o los requisitos de las normativas locales, regionales o nacionales, o de las organizaciones acreditadas. Los controles externos deben ser representativos del suero humano normal debido a que el sistema de calibración de **AtheNA Multi-Lyte** se basa parcialmente en las características de la muestra de suero. Si la formulación de la muestra es artificial (no es suero humano), se pueden producir resultados erróneos.
5. Las buenas prácticas de laboratorio recomiendan el uso de controles positivos y negativos para asegurar la funcionalidad de los reactivos y la ejecución adecuada del procedimiento del ensayo. Los requisitos de control de calidad se deben realizar en total cumplimiento con las normativas locales, autonómicas o estatales, o con los requisitos de acreditación y los procedimientos de control de Calidad normativos del laboratorio del usuario. Se recomienda que el usuario consulte CLSI EP12-A y 42 CFR 493.1256 para obtener información de ayuda sobre las prácticas de CC adecuadas (18).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

1. Cálculos

- a. Calibración del ensayo: El sistema de pruebas **AtheNA Multi-Lyte** EBV-VCA IgM Plus de ZEUS utiliza la tecnología *Intra-Well Calibration Technology*. La *Intra-Well Calibration Technology* incluye una curva estándar con múltiples puntos dentro de la suspensión de microesferas. Con la *Intra-Well Calibration Technology*, cada pocillo del ensayo se calibra internamente sin que necesite la intervención del usuario. La curva estándar está diseñada para que se ajuste automáticamente basándose en las características únicas del paciente o suero de control. Los valores del calibrador se asignan de acuerdo con los estándares internos de ZEUS, son específicos del lote y están codificados en el CD de calibración del lote.
- b. Límite de referencia del analito: Cada analito del sistema de prueba **AtheNA Multi-Lyte** EBV-VCA IgM Plus sw ZEUS posee un límite de referencia asignado. ZEUS determina los límites de referencia para cada lote de sistema de pruebas, y están codificados en el CD de calibración del lote.
- c. Mediante la tecnología *Intra-Well Calibration Technology*, todos los cálculos se realizan automáticamente cuando se utiliza el sistema **AtheNA Multi-Lyte**. La tecnología *Intra-Well Calibration Technology* ejecuta un análisis de regresión de las normativas internas, y a continuación ajusta los valores de unidad calculados basándose en una normativa adicional y en las características de la muestra de suero.

2. Interpretaciones

- a. **Determinación de corte:** El límite de referencia de este ensayo se configuró originalmente en contraposición con un panel de muestras negativas. Cada lote de kits se han probado mediante un panel de muestras caracterizadas, y los valores indicados están normalizados utilizando el CD de calibración específico de cada lote que se encuentra en la caja del kit.
- b. **Interpretación del analito VEB**
 - i. Un resultado **AtheNA Multi-Lyte** de < 100 AU/ml indica que no existe ningún anticuerpo IgM de EBV-VCA y se debe informar como no reactivo.
 - ii. Un resultado **AtheNA Multi-Lyte** de > 120 AU/ml es positivo para el anticuerpo IgM del VEB-ACV. Un resultado de prueba positiva presume una infección en curso o una infección reactivada con VEB, y se debe informar como reactiva al anticuerpo IgM de VEB-VCA.
 - iii. Las muestras con resultados AtheNA en la escala equívoca (100 a 120 AU/ml) se deben volver a probar en duplicado. Las muestras que permanecen equívocas después de pruebas repetidas se deben probar utilizando un procedimiento serológico alternativo, como los procedimientos de prueba IFA o ELISA de ZEUS. Además, las muestras que permanecen equívocas después de pruebas repetidas se deben volver a evaluar obteniendo otra muestra en un período de una a tres semanas después.
 - iv. En caso de que exista demasiada actividad en la microesfera NSC (control no específico), la *Intra-Well Calibration Technology* anulará esa muestra en particular. La causa más probable de una muestra no válida en el sistema de prueba VEB-ACV IgM de **AtheNA Multi-Lyte** de ZEUS se debe a la presencia del anticuerpo RF IgM en la muestra de suero. Para el estudio clínico, se evaluaron 32 muestras no válidas para el anticuerpo RF IgM. Treinta de las 32 muestras dieron positivo del RF IgM. Las muestras que son INV NSC se deben repetir. Si son repetidamente INV NSC, existe la posibilidad de probar las muestras utilizando otro método o puede volver a probar las muestras utilizando el protocolo modificado que aparece abajo:
 1. Obtener el número de producto ZEUS 005M.
 2. Empezar el ensayo tal como se describe en "Procedimiento"; no obstante, diluya las muestras que son repetidamente INV NSC en el diluyente 005M en una proporción de 1:21.
 3. Los resultados se pueden informar en el caso de las muestras que ya no generen resultados INV NSC.

Paso	Procedimiento de prueba opcional para muestras INV NSC
1	Diluya las muestras INV NSC 1:21 en diluyente 005M Diluent.
2	Incube las diluciones durante 30 ± 5 a temperatura ambiente.
3	Centrifugue las diluciones para aglomerar el precipitado (5000 – 7000 RPM de 5 a 10 minutos).
4	Combine 50 µL de suspensión de microesferas con 10 µL de cada dilución en un pocillo vacío.
5	Incube a temperatura ambiente durante 30 ± 10 minutos.
6	Enjuague las microesferas 3 veces con 200 µL de tampón de lavado (1x).
7	Seque suavemente el fondo de la placa y secar con aire durante 3 a 5 minutos.
8	Agregue 150 µL de conjugado en cada pocillo. Mezcle bien.
9	Incube a temperatura ambiente durante 30 ± 10 minutos.
10	Lea los resultados dentro de un periodo de 60 minutos.

- v. Un valor numérico del resultado final por encima del valor límite no es indicativo de la cantidad de anticuerpo de tipo IgM contra VEB-ACV presente.
- vi. La mayoría (80%) de los individuos con MI presentan títulos pico anti-ACV tipo IgM antes de consultar a un médico (4). Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes con MI no resulta útil analizar por pares sueros agudos y sueros de convalecientes para detectar cambios significativos en los niveles de anticuerpos (4).
- vii. La ausencia de anticuerpos detectables en IgM no excluye la infección del VEB actual. Es posible que la muestra se haya recolectado antes de que se desarrollen anticuerpos detectables, o después de que el nivel de anticuerpos haya dejado de ser detectable.
- viii. Generalmente, los anticuerpos IgM específicos se detectan en pacientes con una infección primaria reciente, pero se puede encontrar en pacientes con infecciones reactivadas o secundarias reactivadas, y con frecuencia se encuentran en pacientes sin ninguna otra evidencia detectable de infección reciente.

LIMITACIONES DEL ENSAYO

1. El sistema de pruebas **AtheNA Multi-Lyte** EBV IgM Plus de ZEUS es una herramienta para el diagnóstico, pero no es en sí una prueba diagnóstica. Los resultados de la prueba se deben interpretar junto con la evaluación clínica y los resultados de otros procedimientos diagnósticos.
2. Las muestras con concentraciones de IgG elevadas pueden interferir con el resultado de este ensayo. Debe evitarse el uso de estos tipos de muestras.
3. No se han determinado las características de rendimiento de este dispositivo con la enfermedad asociada al VEB con excepción de la mononucleosis infecciosa.
4. No utilice las pruebas como procedimiento de selección de individuos infectados entre la población general. El valor predictivo de un resultado positivo o negativo depende de la prevalencia del analito en una población de pacientes dada. La prueba sólo se debe realizar cuando la evidencia clínica sugiere el diagnóstico de mononucleosis infecciosa asociada al VEB.
5. No se han establecido las características de funcionamiento de este dispositivo para otras matrices distintas del suero.

RESULTADOS ESPERADOS

El estudio clínico del producto incluyó un total de 693 muestras recogidas prospectivamente. Aparte de las muestras probadas en ZEUS, las muestras se probaron en otras tres instalaciones; un centro médico universitario en el este de los Estados Unidos y dos hospitales en el noroeste de los Estados Unidos. De las 693 muestras probadas,

412 incluían la edad y el sexo del paciente. Estos incluían muestras probadas en ZEUS y el centro médico universitario. Las dos instalaciones hospitalarias no incluyeron los datos demográficos con los resultados de sus pruebas. Los resultados de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS para estas 412 muestras se resumen distribuidos por grupo de edad y sexo en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de resultados de AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS

Edad (años)	Sexo	Reactivo (n)	No reactivo (n)	Equívoco (n)	Invlálido (n)	Total (n)
1 - 9	Femenino	0	6	0	1	7
	Masculino	2	3	0	0	5
	General	2	9	0	1	12
10 - 19	Femenino	17	32	0	0	49
	Masculino	8	21	1	0	30
	General	25	53	1	0	79
20 - 29	Femenino	23	31	0	3	57
	Masculino	18	18	0	0	36
	General	41	49	0	3	93
30 - 39	Femenino	3	30	0	1	34
	Masculino	3	29	0	1	33
	General	6	59	0	2	67
40 - 49	Femenino	0	37	0	3	40
	Masculino	1	17	0	4	22
	General	1	54	0	7	62
50 - 59	Femenino	1	27	0	1	29
	Masculino	3	13	0	4	20
	General	4	40	0	5	49
60 - 69	Femenino	0	14	0	5	19
	Masculino	0	17	0	0	17
	General	0	31	0	5	36
70+	Femenino	0	6	0	2	8
	Masculino	0	4	0	2	6
	General	0	10	0	4	14
Total	Femenino	44	183	0	16	243
	Masculino	35	122	1	11	169
	General	79	305	1	27	412

La Tabla 2 desglosa los datos demográficos de las muestras de paciente. La siguiente distribución (Figura 1) de frecuencia indica la distribución de las edades de las 412 muestras que incluían la edad del paciente.

Tabla 2: Datos demográficos de los pacientes

	Número de muestras	VI	Mediana	Mínimo	Máximo
Muestras femeninas	243	34,8	32,0	1	84
Muestras masculinas	169	35,8	33,0	1	83

Al igual que ocurre con todos los ensayos diagnósticos *in vitro*, cada laboratorio debería determinar su propio rango o rangos de referencia para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente (19).

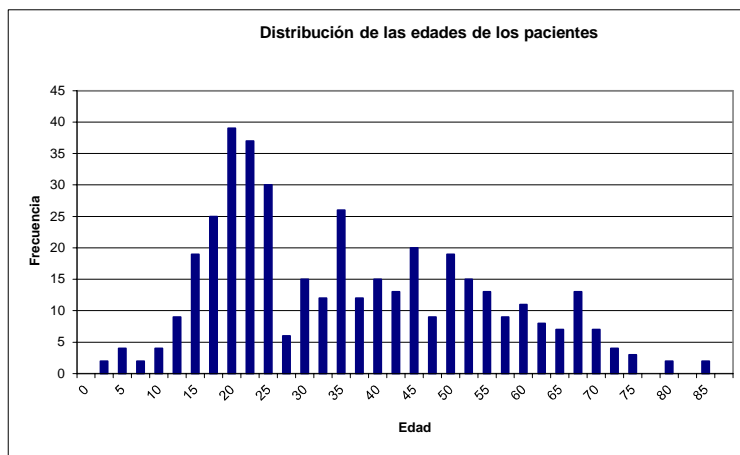


Figura 1: Distribución de edad

CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

1. Estudios comparativos – Resultados por clasificación de muestra

Existía un total de 763 especímenes probados. De las 763 muestras probadas, 693 eran muestras prospectivas y 70 eran muestras retrospectivas. Las muestras retrospectivas se compararon como muestras “agudo esperado” basándose en las señales y síntomas clínicos de mononucleosis infecciosa aguda. La clasificación de la infección EBV real tanto de las muestras prospectivas como de las retrospectivas se determinó tal como se describe abajo. La clasificación de la infección VEB para cada uno de los pacientes en las poblaciones de infección aguda, sin infección, infección pasada e indeterminada (un total de 763 pacientes) se determinó mediante un ensayo de aglutinación de látex de anticuerpos heterófilos, además de la evaluación serológica utilizando perfiles de marcador VEB obtenidos de resultados de ensayos de referencia ELISA aprobados por la FDA y disponibles comercialmente. La evaluación serológica incluyó los 3 marcadores VEB siguientes: Anticuerpo IgG del antígeno cápsido viral Epstein–Barr (VEB-ACV IgG), anticuerpo IgG del antígeno nuclear 1 del virus Epstein–Barr (ANEb-1 IgG), y el anticuerpo IgM del antígeno cápsido viral del virus Epstein–Barr (VEB-ACV IgM). El resultado del ensayo individual **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS se comparó con el resultado del ensayo EBV-VCA IgM de referencia y con la clasificación de pacientes. Cada infección EBV de los pacientes se clasificó basándose en los patrones reactivos o no reactivos de los 3 marcadores serológicos de referencia EBV y el ensayo de anticuerpos heterófilos. Estos resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Población de muestras después de su clasificación por estado de enfermedad

Clasificación EBV	Muestras prospectivas	Especímenes retrospectivos	Heterófilo	VCA IgG	VCA IgM	EBNA-1 IgG
Infección aguda	28	50	+	+	+	-
			+	-	+	-
			-	+	+	-
No existe infección	95	1	-	-	-	-
			N/D	-	-	-
Infección pasada	480	3	-	+	-	+
			N/D	+	-	+
Indeterminada	90	16	+	+	+	+
			+	+	-	+
			-	-	+	+
			-	+	+	+
			-	+	-	-
			-	-	+	-
			-	-	-	+
N/D	+	-	-			
Total:	693	70	+ = Reactivo	- = No reactivo	N/D = No disponible	

NOTA: Cuando el resultado del ensayo de referencia era equívoco, se consideró como no reactivo (-).

Tabla 4: Ensayo de AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS en comparación con el ensayo ELISA EBV-VCA IgM comparativo (muestras prospectivas)

ELISA	Negativo				Equívoco				Positivo				Total N
	Reactivo	No reactivo	Equívoco ¹	Inválido	Reactivo	No reactivo	Equívoco ¹	Inválido	Reactivo	No reactivo	Equívoco ¹	Inválido	
Agudo	0	0	0	0	0	0	0	0	24	1	0	3	28
No existe infección	0	94	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	95
Infección pasada	3	440	1	32	0	4	0	0	0	0	0	0	480
Indeterminada	2	41	0	2	0	0	0	0	18	22	2	3	90
General	5	575	1	35	0	4	0	0	42	23	2	6	693

¹ Resultados equívocos siguen pruebas repetidas.

Tabla 5: Ensayo de AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS en comparación con el ensayo ELISA EBV-VCA IgM comparativo (muestras retrospectivas)

ELISA	Negativo				Equívoco				Positivo				Total N
	Reactivo	No reactivo	Equívoco ¹	Inválido	Reactivo	No reactivo	Equívoco ¹	Inválido	Reactivo	No reactivo	Equívoco ¹	Inválido	
Agudo	0	0	0	0	0	0	0	0	48	0	0	2	50
No existe infección	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Infección pasada	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
Indeterminada	0	0	0	0	0	0	0	0	14	2	0	0	16
General	0	3	0	0	1	0	0	0	62	2	0	2	70

¹ Resultados equívocos siguen pruebas repetidas.

Para fines de los cálculos del acuerdo porcentual, los resultados equívocos (n=3) de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS** se asignaron a la interpretación clínica opuesta a la del resultado del ensayo comparativo. De igual manera, los resultados equívocos del ensayo comparativo se asignaron a la interpretación clínica opuesta a la del resultado de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS**. El acuerdo porcentual entre los ensayos **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS** y los ensayos **ELISA EBV-VCA IgM comparativos** se resumen en las tablas 6 – 7.

Tabla 6: Ensayo de AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS en comparación con el ensayo ELISA EBV-VCA IgM de referencia - Muestras prospectivas

Clasificación EBV	% de concordancia positiva (x/n) ^b	Intervalo de confianza con una exactitud del 95%	% de concordancia negativa (x/n) ^b	Intervalo de confianza con una exactitud del 95%
Agudo	96,0 (24/25/11)	76,9 – 99,9	N/D ^c	N/D
No existe infección	N/D	N/A	100 (94/94)	96,2 – 100
Infección pasada	N/D	N/A	99,1 (440/444)	97,7 – 99,7
Indeterminada	42,9 (18/42)	27,7 – 59,0	95,3 (41/43)	84,2 – 99,4
General	62,7 (42/67)	50,0 – 74,2	99,0 (575/581)	97,8 – 99,6

a x = El número de resultados de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS** que se confirman positivos en acuerdo con los resultados positivos confirmados EBV-VCA IgM de referencia; n = el número total de resultados EBV-VCA IgM de referencia que se confirman como positivo.

a x = El número de resultados de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS** que son no reactivos de acuerdo con la referencia EBV-VCA IgM; n = el número total de resultados EBV-VCA IgM de referencia que no son reactivos.

c El acuerdo resultó en 0/0 muestras. En dichos casos, no se pudo calcular el acuerdo porcentual ni los intervalos de confianza del 95%.</cf>

Tabla 7: Ensayo de AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS en comparación con el ensayo ELISA EBV-VCA IgM de referencia - muestras retrospectivas (Esperado agudo)

Clasificación EBV	% de concordancia positiva (x/n) ^b	Intervalo de confianza con una exactitud del 95%	% de concordancia negativa (x/n) ^b	Intervalo de confianza con una exactitud del 95%
Agudo	100 (48/48)	92,6 - 100	N/D ^c	N/D
No existe infección	N/D	N/A	100 (1/1)	N/D
Infección pasada	N/D	N/A	100 (2/2)	15,8 – 100
Indeterminada	87,5 (14/16)	61,7 – 98,4	N/D	N/A
General	96,9 (62/64)	89,2 – 99,6	100 (3/3)	29,2 – 100

a x = El número de resultados de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS** que se confirman positivos en acuerdo con los resultados positivos confirmados EBV-VCA IgM de referencia; n = el número total de resultados EBV-VCA IgM de referencia que se confirman como positivo.

b x = El número de resultados de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS** que son no reactivos de acuerdo con la referencia EBV-VCA IgM; n = el número total de resultados EBV-VCA IgM de referencia que no son reactivos.

c El acuerdo resultó en 0/0 muestras. En dichos casos, no se pudo calcular el acuerdo porcentual ni los intervalos de confianza del 95%.</cf>

2. Precisión

La precisión del ensayo se evaluó en múltiples instalaciones clínicas tal como se indica: se identificaron seis muestras para su uso en el estudio basándose en su actividad en el sistema de prueba **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS. Se seleccionaron dos muestras que eran claramente negativas, dos que eran claramente positivas y dos que estaban cerca del límite de referencia del ensayo. Este panel de seis muestras de suero se dividió en tres alícuotas cada uno y se probó en tres instalaciones clínicas diferentes. Para evaluar la reproducibilidad, en cada día de la prueba, cada muestra se diluyó dos veces y seguidamente cada dilución se analizó por cuadruplicado, lo que resultó en ocho resultados por ensayo. Esto se ejecutó en tres días en cada instalación hospitalaria. La Tabla 8 resume los datos de esta investigación.

Tabla 8: Pruebas de precisión de AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus de ZEUS

		Panel 1	Panel 2	Panel 3	Panel 4	Panel 5	Panel 6	
Laboratorio 1	VI	19	15	902	435	151	192	
	En Día 1	DE	1,66	1,16	35,65	26,39	11,25	13,81
		%CV	8,7	8,2	3,9	5,9	7,2	7,2
	En Día 2	DE	2,51	1,73	52,15	19,63	10,91	13,97
		%CV	13,2	10,2	5,7	4,6	7,6	7,1
	En Día 3	DE	1,55	1,16	44,51	19,78	7,69	10,01
		%CV	7,8	7,9	5,0	4,6	5,0	5,4
	Entre días	DE	1,91	1,76	45,48	22,58	10,69	13,00
%CV		9,8	11,5	5,0	5,2	7,1	6,8	
Laboratorio 2	VI	13	16	836	391	130	167	
	En Día 1	DE	1,67	1,04	45,24	35,43	8,75	10,56
		%CV	12,6	6,0	5,2	8,7	6,1	5,8
	En Día 2	DE	1,85	1,69	46,84	28,72	5,45	15,33
		%CV	16,1	11,7	5,5	7,4	4,5	9,4
	En Día 3	DE	2,79	2,75	40,10	40,09	14,41	15,34
		%CV	20,8	17,3	5,0	10,6	11,7	9,7
	Entre días	DE	2,13	2,22	51,80	35,35	14,18	16,86
		%CV	16,9	14,0	6,2	9,0	10,9	10,0
	Laboratorio 3	VI	14	17	897	427	139	181
En Día 1		DE	2,00	1,77	20,49	33,20	7,84	9,02
		%CV	14,8	10,6	2,4	8,5	6,1	5,3
En Día 2		DE	1,07	1,49	47,06	29,23	14,82	12,75
		%CV	7,9	8,4	5,1	6,5	10,0	7,0
En Día 3		DE	2,17	2,00	63,53	28,63	8,38	6,79
		%CV	15,6	11,8	6,9	6,5	6,0	3,5
Entre días		DE	1,74	1,75	56,76	38,51	12,82	13,40
	%CV	12,8	10,2	6,3	9,0	9,2	7,4	
Entre laboratorios	DE	3,55	2,04	59,13	37,69	15,21	17,49	
	%CV	23,2	12,7	6,7	9,0	10,9	9,7	

3. Reactividad cruzada

El sistema de prueba **AtheNA Multi-Lyte EBV VCA IgM Plus** de ZEUS se evaluó para determinar su reactividad cruzada potencial con otros anticuerpos. Para este estudio, se evaluaron un total de 30 muestras. Trece de las muestras dieron positivo en cuanto a la presencia de anticuerpos IgM y otros agentes de enfermedades infecciosas (citomegalovirus, virus de herpes simple, rubeola y toxoplasma). De las trece muestras evaluadas, ninguna resultó reactiva al ensayo **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS. Se probaron catorce muestras que poseían diferentes autoanticuerpos de antígenos nucleares. De las catorce muestras evaluadas, ninguna resultó reactiva al ensayo **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS. Finalmente, se probaron cuatro muestras que probaron ser RF IgM positivo. Las cuatro muestras produjeron resultados no válidos en el ensayo **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS. Estas muestras se anulaban mediante la Intra-Well Calibration Technology®, ya que la microesfera no específica presente en la suspensión de microesferas se diseñó para detectar dicha actividad y anular las muestras.

4. Sustancias potencialmente interferentes

Se realizó un estudio para determinar los efectos potenciales de sustancias interferentes que se pueden encontrar en muestras de suero. Las sustancias potencialmente interferentes se añadieron en las muestras de suero en los niveles indicados en la tabla 9.

Tabla 9: Sustancias interferentes

Substancia	Adición baja	Adición alta
Bilirrubina	1,9 mg/dL	3,8 mg/dL
Albumina humana	5,5 g/dL	11 g/dL
IgC humano	1,8 g/dL	3,6 g/dL
Colesterol	200 mg/dL	400 mg/dL
Triglicéridos	150 mg/dL	300 mg/dL
Hemoglobina	18 g/dL	360 g/dL
Intralípidos	3,5 mg/dL	7,0 mg/dL

Es necesario indicar que los niveles de adición bajos y altos se sumaban al nivel de línea base de estos materiales que podrían haber estado presentes en los sueros originales. No se detectaron los niveles en los sueros originales. Para este estudio, para cada uno de los tres ensayos, se evaluaron tres sueros VEB-VCA IgM en presencia de cada una de las sustancias que se mencionan arriba. Dos de los sueros seleccionados eran claramente positivos y una de las muestras seleccionadas era débilmente reactiva. Los resultados de las muestras de control y el suero con adición alta y baja se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados de muestra de sustancias interferentes

Substancia	Nivel de carga	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3	
		Positivo fuerte para IgM ACV	% recuperación de la señal positiva	Positivo fuerte para IgM ACV	% recuperación de la señal positiva	Positivo débil para IgM ACV	% recuperación de la señal positiva
Control	N/A	777		719		246	
Bilirrubina	Bajo	881	113,4	716	99,6	208	84,6
	Alta	874	112,5	540	75,1	176	71,5
Albúmina	Bajo	706	90,9	688	95,7	2204	82,9
	Alta	742	95,5	678	94,3	177	72,0
IgG	Bajo	749	96,4	579	80,5	135	54,9
	Alta	665	85,6	511	71,1	89	36,2
Colesterol	Bajo	838	107,9	780	108,5	185	75,2
	Alta	817	105,1	658	91,5	205	83,3
Triglicéridos	Bajo	847	109,0	603	83,9	181	73,6
	Alta	808	104,0	555	77,2	136	55,3
Hemoglobina	Bajo	752	96,8	575	80,0	173	70,3
	Alta	803	103,3	658	91,5	128	52,0
Intralípidos	Bajo	780	100,4	781	108,6	211	85,8
	Alta	782	100,6	674	93,7	216	87,8

Todas las sustancias probadas mostraron algún nivel de interferencia con la detección de muestras VEB-ACV IgM positivo bajo utilizando el sistema de prueba **AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Plus** de ZEUS. La recuperación de la señal positiva para la Muestra positiva baja 3 iba desde el 36,2% al 87,8%, dependiendo de la identidad del interferente y el nivel probado (consultar arriba). Las muestras que son hemolíticas, ictericas, lipémicas o que contienen niveles elevados de IgG no se deben probar con el sistema de prueba de **AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgM Plus** de ZEUS.

REFERENCIAS

- Rapp CE, and Heweston JF: Infectious mononucleosis and the Epstein-Barr virus. Am. J. Dis. Child. 132:78, 1978.
- Biggar RJ, Henle W, Fleisher G, Bocker J, Lennette ET, and Henle G: Primary Epstein-Barr virus infections in African infants. I: Decline of maternal antibodies and time of infection. Int. J. Cancer. 22:239, 1978.
- Fry J: Infectious mononucleosis: Some new observations from a 15 year study. J. Fam. Prac. 10:1087, 1980.
- Lennette ET: Epstein-Barr virus. In: Manual of Clinical Microbiology, 4th edition. Lennette ET, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ, eds. Washington DC, American Society for Microbiology, p. 326, 1987.
- Fleisher G, Henle W, Henle G, Lennette ET, and Biggar RJ: Primary infection with Epstein-Barr virus in infants in the United States: Clinical and Serological Observations. J. Infect. Dis. 139:553, 1979.
- Merlin TL: Chronic mononucleosis: Pitfalls in the laboratory diagnosis. Hum. Path. 17:2, 1986.
- Sixbey JW, Nedrud JG, Raab-Traub N, Hanes RA, Pagano JS: Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. New Eng. J. Med. 310:1225, 1984.
- Chang RS, Lewis JP, Reynolds RD, Sullivan MJ, Neuman J: Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus by patients with lymphoproliferative disorders and by recipients of renal homografts. Ann. Intern. Med. 88:34, 1978.
- Jones JF, Ray G, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucus DO: Evidence of active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illness. Elevated anti-early antigen antibodies. Ann. Intern. Med. 102:1, 1985.
- Evans AS, Neiderman JC, Cenabre LC, West B, and Richards VA: A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus-specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: Specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody. J. Infect. Dis. 132:546, 1975.
- Henle W, Henle GE, and Horowitz CA: Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. Hum. Path. 5:551, 1974.
- Lennette ET, and Henle W: Epstein-Barr virus infections: Clinical and serological features. Lab Management. p. 23, June, 1987.
- Horowitz CA, Henle W, Henle G, and Schmitz H: Clinical evaluation of patients with infectious mononucleosis and development of antibodies to the R component of the Epstein-Barr virus-induced early antigen complex. Am. J. Med. 58:330, 1975.
- Sumaya CV: Endogenous reactivation of Epstein-Barr virus infections. J. Infect. Dis. 135:374, 1977.
- U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 4th Ed., 1999.
- U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration; Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens, Final Rule. Fed. Register 56:64175-64182, 1991.
- Protection of Laboratory Workers from Instrument Biohazards and Infectious Disease Transmitted by Blood, Body Fluids and Tissues; Approved Guideline. NCCLS Document M29, Vol.17(12), 1997.
- CLSI. *User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline*. CLSI document EP12-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
- CLSI. *How to define, determine, and utilize reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline*. CLSI Document C28-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA;1995.
- Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guidelines – 4th Edition (2010). CLSI Document GP44-A4 (ISBN 1-56238-724-3). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087.



ZEUS Scientific, Inc.

200 Evans Way, Branchburg, New Jersey, 08876, EE. UU.

Llamada gratuita (EE. UU.): 1-800-286-2111, opción 2

Internacional: +1 908-526-3744

Fax: +1 908-526-2058

Página Web: www.zeusscientific.com

AtheNA Multi-Lyte y **SAVe Diluent** son marcas registradas de ZEUS Scientific, Inc.

ZEUS **AtheNA Multi-Lyte** Sistema de prueba EBV-VCA IgM Plus

Para consultas al Servicio de atención al cliente en EE.UU., contacte con su distribuidor local.

Para consultas al Soporte técnico, contacte con ZEUS Scientific, llame de forma gratuita o escriba a support@zeusscientific.com.

Para consultas al Servicio de atención al cliente y al Soporte técnico desde fuera de EE.UU., contacte con su distribuidor local.

© 2021 ZEUS Scientific, Inc. Todos los derechos reservados.

