

**ES**

Anti-EBV VCA IgM

REF**9Z9201M
SM9Z9201M****IVD****Rx Only**

APLICACIÓN

Anti-EBV VCA IgM es un sistema de prueba basado en ELISA diseñado para la detección cualitativa y semicuantitativa de anticuerpos tipo IgM contra el antígeno de la cápside viral del virus Epstein-Barr (ACV-VEB) en suero humano. El sistema de pruebas está diseñado para su utilización conjunta con otras pruebas serológicas del VEB en el diagnóstico de mononucleosis infecciosa asociada al VEB. 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). Al llegar a la edad adulta, prácticamente todas las personas han sido infectadas y han desarrollado inmunidad contra el virus. En los países en vías de desarrollo, la seroconversión al virus tiene lugar en la primera infancia y suele ser 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 - 8). La reactivación del estado de portador de virus latente, como se evidencia por los índices aumentados de eliminación de virus, se intensifica cuando existe inmunosupresión, embarazo, desnutrición o enfermedad (8, 9). Las infecciones crónicas por VEB, ya sean latentes o activas, están rara vez asociadas con enfermedad. Sin embargo, se ha implicado al VEB al menos como factor contribuyente en la etiología del carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt y linfomas en pacientes inmunodeficientes (4, 8).

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). 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).

Los títulos de anticuerpos para antígenos específicos del VEB se correlacionan con etapas diferentes de la MI (4, 10 - 12). Ambos anticuerpos (IgM e IgG) contra el antígeno de la cápside viral (ACV) muestran un pico entre las tres y cuatro semanas después de la infección primaria por el VEB. El IgM anti-ACV disminuye rápidamente y generalmente deja de detectarse transcurridas 12 semanas. Los títulos de IgG anti-ACV disminuyen lentamente después de alcanzar un pico y duran por tiempo indefinido. Los anticuerpos contra el antígeno nuclear del VEB (ANEB) se desarrollan entre uno y seis meses después de la infección, y al igual que el anti-ACV, persisten por tiempo indefinido (11, 12). Los anticuerpos contra el ANEB indican que la infección no fue reciente (11).

Los antígenos tempranos (AT) del VEB constan de dos componentes; el difuso (D) y el restringido (R). Los términos D y R reflejan los diferentes patrones de tinción inmunofluorescente exhibidos por los dos componentes (13, 14). Los anticuerpos contra los AT aparecen de forma transitoria y duran hasta tres meses durante la fase aguda de la MI en el 85% de los pacientes (15, 16). La respuesta de anticuerpos contra AT en los pacientes con MI generalmente es contra el componente D, mientras que la seroconversión silente al VEB en niños produce anticuerpos contra el componente R (5, 11). Se puede hacer un diagnóstico definitivo de una infección primaria por VEB con el 95% de los sueros de fase aguda basándose en la detección de anticuerpos contra ACV, ANEB y AT (12). Niveles elevados de anti-ACV conjuntamente con anti-ANEB y anti-AT-R se asocian con la reactivación del estado de portador del virus latente (16, 17). Las investigaciones muestran niveles elevados de IgG anti-ACV en los sueros de pacientes con inmunodeficiencias (6, 18), parotiditis recurrente (19), esclerosis múltiple (20) y carcinoma nasofaríngeo (21), así como en pacientes inmunosuprimidos (8, 22), mujeres embarazadas (23) y personas de edad avanzada (17).

El rastreo de la presencia de anticuerpos contra el ACV y antígenos relacionados del VEB puede proporcionar información importante para el diagnóstico de la infección por VEB. La inmunofluorescencia indirecta ha sido el método serológico más utilizado para detectar anticuerpos contra los antígenos del VEB (11). Sin embargo, el procedimiento ELISA, descrito por primera vez por Engvall y Perlman (24, 25) puede ser un método sensible y fiable para la detección de anticuerpos contra los antígenos del VEB (26, 27). El procedimiento ELISA

permite hacer una determinación objetiva del estado de los anticuerpos en una sola dilución de la muestra en prueba y es adecuado para investigar números grandes de muestras de pacientes.

FUNDAMENTO DE LA PRUEBA

Anti-EBV VCA IgM está diseñado para detectar anticuerpos de tipo IgM contra IgM del VEB en suero humano. La creación de los pocillos sensibilizados de las tirillas de micropocillos de plástico se llevó a cabo mediante adsorción pasiva con antígeno del VEB. El procedimiento de la prueba comprende tres pasos de incubación:

1. Los sueros de la prueba se diluyen con el diluyente de muestra que se proporciona. El diluyente de muestra contiene anti-IgG humana, la cual precipita y elimina la IgG y el factor reumatoide de la muestra, de forma que la IgM pueda reaccionar libremente con el antígeno inmovilizado. Durante la incubación de la muestra, los anticuerpos de tipo IgM específicos del antígeno presentes en la muestra se fijarán al antígeno inmovilizado. La placa se lava para eliminar el anticuerpo no fijado y otros componentes séricos.
2. Se agrega anti-IgM humana de cabra conjugada con peroxidasa a los pocillos y se incuba la placa. El conjugado reaccionará con el anticuerpo de tipo IgM inmovilizado en la fase sólida del paso 1. Se lavan los micropocillos para eliminar el conjugado que no se haya fijado.
3. Los micropocillos que contienen conjugado de peroxidasa inmovilizado se incuban con solución de sustrato de peroxidasa. La hidrólisis del sustrato por la peroxidasa produce un cambio de color. Transcurrido un tiempo, se detiene la reacción y se mide fotométricamente la intensidad del color de la solución. La intensidad del color de la solución depende de la concentración de anticuerpos en la muestra original analizada.

COMPONENTES DEL SISTEMA DE PRUEBAS

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): controles, calibrador y SAVe Diluent*.

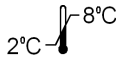
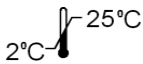
Componente del kit	Cantidad	Descripción
		
PLATE	1	Placa: 96 micropocillos distribuidos en doce tirillas de 1x8 micropocillos recubiertos con péptido de cápside 125 kD purificado a partir de células inducidas P3-HR1. Las tirillas se suministran envasadas en un soporte y selladas en un sobre con desecante.
CONJ	1	Conjugado: anti-IgM humana de cabra conjugada con peroxidasa de rábano (específica de la cadena μ). Frasco de 15 ml con tapón blanco. Listo para usar.
CTRL +	1	Control positivo (suero humano): vial de 0,35 ml con tapón rojo. Concentrado 21X.
CAL	1	Calibrador (suero humano): vial de 0,5 ml con tapón azul. Concentrado 21X.
CTRL -	1	Control negativo (suero humano): vial de 0,35 ml con tapón verde. Concentrado 21X.
DIL SPE	1	Diluyente de la muestra: frasco de 30 ml con tapón verde con Tween 20, albúmina sérica bovina y solución salina tamponada con fosfato. Solución de color púrpura. Listo para usar.
SOLN TMB	1	TMB: frasco de 15 ml de color ámbar con tapón ámbar que contiene 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB). Listo para usar.
SOLN STOP	1	Solución para detener la reacción: frasco de 15 ml con tapón rojo con H2SO4 1 M y HCl 0,7 M. Listo para usar.
WASH 10X	1	Tampón de lavado concentrado (10X): diluir 1 parte del concentrado + 9 partes de agua desionizada o destilada. Frasco de 100 ml con tapón transparente que contiene solución salina tamponada con fosfato concentrada 10X y Tween 20 (solución azul). NOTA: la solución 1X tendrá un pH de 7,2 $\pm$ 0,2.

NOTA: Los siguientes componentes no dependen del número de lote del sistema de pruebas y se pueden usar indistintamente con cualquier sistema de pruebas ELISA de ZEUS: TMB, solución para detener la reacción y tampón de lavado.

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

1. Lector de micropocillos ELISA capaz de leer a una longitud de onda de 450 nm. **NOTA: Se podrá usar un lector de longitud de onda única (450 nm) o doble (450/620 – 650 nm). Es preferible la longitud de onda doble, puesto que el filtro de referencia adicional está configurado para disminuir posibles interferencias derivadas de anomalías capaces de absorber luz.**
2. Pipetas capaces de dispensar con exactitud entre 10 y 200 µl.
3. Pipeta multicanal capaz de dispensar con exactitud entre 50 y 200 µl.
4. Depósitos de reactivos para pipetas multicanal.
5. Frasco de lavado o sistema de lavado de micropocillos.
6. Agua destilada o desionizada.
7. Probeta graduada de un litro.
8. Pipetas serológicas.
9. Puntas de pipeta desechables.
10. Toallas de papel.
11. Cronómetro de laboratorio para controlar las etapas de incubación.
12. Recipiente para desechos y desinfectante (es decir: 10 % de lejía de uso doméstico – 0,5 % de hipoclorito de sodio)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

	Tirillas de micropocillos revestidos: vuelva a sellar inmediatamente las tirillas sobrantes con el secante y devuélvalas al lugar adecuado de almacenamiento. Una vez abiertas, las tirillas son estables durante 60 días siempre y cuando las tirillas indicadoras del envase del desecante permanezcan de color azul.
	Conjugado: NO CONGELAR.
	Sistema de pruebas, calibrador, control positivo, control negativo, TMB y diluyente para muestras sin abrir
	Solución para detener la reacción: 2 – 25°C 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

PRECAUCIONES

1. Para uso diagnóstico *in vitro*.
2. 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 inhale los vapores. Desechése de los desechos observando todas las normativas locales, regionales y nacionales.
3. Los micropocillos de la placa ELISA no contienen microorganismos viables. No obstante, considere las tirillas **material con potencial riesgo biológico** y manipúlelas de manera acorde.
4. 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 (33).
5. 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 comenzar el ensayo.** Los reactivos no utilizados deben devolverse a temperatura de refrigeración inmediatamente después de su uso.
6. 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 o el sustrato. No permita que los pocillos se sequen entre una incubación y la siguiente.
7. El diluyente para muestras, los controles, y el calibrador contienen azida sódica en una concentración de <0,1% (p/v). Se ha descrito la formación de azidas de plomo o cobre a partir de la azida de sodio en tuberías de laboratorio, lo cual puede causar explosiones

al martillear las tuberías. Para evitarlo, enjuague bien el lavabo con agua después de eliminar las soluciones que contengan azida de sodio.

8. La solución para detener la reacción es TÓXICA por inhalación, por contacto con la piel o en caso de ingestión. Provoca quemaduras. En caso de accidente o si se siente mal, solicite asistencia médica inmediatamente.
9. La solución de TMB es NOCIVA. Irritante para los ojos, el sistema respiratorio y la piel.
10. La solución concentrada del tampón de lavado es IRRITANTE. Irritante para los ojos, el sistema respiratorio y la piel.
11. Limpie el fondo de la placa de todo residuo de líquido o huellas de los dedos que puedan alterar las lecturas de la densidad óptica (DO).
12. La dilución o adulteración de estos reactivos puede generar resultados erróneos.
13. No utilice reactivos de otro origen o fabricante.
14. La solución de TMB debe ser incolora o de color amarillo muy claro, verde muy claro o azul muy claro al utilizarla. La contaminación de TMB con el conjugado u otros oxidantes hará que la solución cambie de color prematuramente. No utilice la solución de TMB si tiene un color azul intenso.
15. Nunca pipetee con la boca. Evite el contacto de los reactivos y las muestras de pacientes con la piel y las membranas mucosas.
16. Evite la contaminación microbiana de los reactivos. Esto puede ocasionar resultados incorrectos.
17. La contaminación cruzada de reactivos y/o muestras podría ocasionar resultados erróneos.
18. Los instrumentos de vidrio reutilizables se deben lavar y enjuagar cuidadosamente para eliminar cualquier residuo de detergente.
19. Evite las salpicaduras o la formación de aerosoles.
20. No exponga los reactivos a la luz intensa durante el almacenamiento o la incubación.
21. Permita que las tirillas de micropocillos y su soporte alcancen la temperatura ambiente antes de abrir el sobre protector, a fin de evitar la condensación en los micropocillos.
22. 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.
23. Precaución: neutralice cualquier desecho líquido con pH ácido antes de agregarlo a la solución de lejía.
24. No utilice la placa ELISA si la tirilla indicadora del sobre de desecante ha cambiado de azul a rosado.
25. 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.
26. 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.

RECOGIDA DE LAS MUESTRAS

1. 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).
2. 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.
3. Con este ensayo solamente deben utilizarse sueros recién extraídos y debidamente refrigerados que se hayan obtenido mediante procedimientos homologados de venopunción aséptica (28, 29). No los utilice si se han agregado anticoagulantes o conservantes. Evite utilizar sueros hemolizados, lipémicos o contaminados con bacterias, así como muestras que contengan elevados niveles de IgG. Se ha demostrado que los altos niveles de IgG reducen la reactividad al anticuerpo IgM contra el VZV.
4. 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 laboratorio individual usar todas las referencias disponibles o sus propios estudios para determinar los criterios de estabilidad para su laboratorio (34).

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

1. Retire los componentes individuales del kit del almacenamiento y permita que alcancen la temperatura ambiente (20 - 25 °C).
2. Determine el número de micropocillos necesarios. Calcule seis determinaciones de control o calibrador (un blanco de reactivo, un control negativo, tres calibradores y un control positivo) por serie. En cada prueba se debe analizar un blanco de reactivo.

Compruebe que las configuraciones de controles y calibrador sean correctas en los requisitos del programa y del lector. Devuelva las tirillas no usadas a la bolsa resellable con desecante, séllela y devuélvala a su almacenamiento entre 2 y 8 °C.

EJEMPLO DE CONFIGURACIÓN DE LA PLACA		
	1	2
A	Blanco	Paciente 3
B	Control negativo	Paciente 4
C	Calibrador	etc.
D	Calibrador	
E	Calibrador	
F	Control positivo	
G	Paciente 1	
H	Paciente 2	

3. Prepare una dilución 1:21 (por ejemplo: 10 µl de suero + 200 µl de diluyente para muestras) del control negativo, del calibrador, del control positivo y de cada suero de paciente.
4. A cada micropocillo se añaden 100 µl de cada control diluido, calibrador y muestra de paciente. Compruebe que las muestras estén bien mezcladas. Utilice una punta de pipeta diferente para cada muestra.
5. Añada 100 µl de diluyente para muestras al micropocillo A1 como blanco de reactivo. Compruebe que la configuración del micropocillo del blanco de reactivo sea correcta en los requisitos del programa y del lector.
6. Incube la placa a temperatura ambiente (20 - 25 °C) durante 25 ± 5 minutos.
7. Lave las tirillas de micropocillos 5 veces.
 - a. **Procedimiento de lavado manual:**
 1. Agite la placa para eliminar el líquido de todos los micropocillos.
 2. Llene cada micropocillo con solución tampón de lavado. Asegúrese de que no queden burbujas de aire atrapadas en los micropocillos.
 3. Repita los pasos 1. y 2. para un total de 5 lavados.
 4. Agite la placa para eliminar la solución de lavado de todos los micropocillos. Invierta la placa sobre una toalla de papel y dele unos golpes secos para eliminar cualquier residuo de solución de lavado de los micropocillos. Inspeccione visualmente la placa para asegurarse de que no queden residuos de la solución de lavado. Recoja la solución de lavado en un recipiente desechable y trátela con desinfectante al final de la jornada de trabajo.
 - b. **Procedimiento de lavado automático:**

Si está utilizando un sistema automático de lavado, ajuste el volumen dispensado en 300-350 µl/micropocillo. Ajuste el ciclo de lavado para 5 lavados, sin interrupción entre los mismos. En caso necesario, se puede extraer la placa de micropocillos del lavador, invertirla sobre una toalla de papel y golpearla con firmeza para eliminar cualquier residuo de solución de lavado de los micropocillos.
8. Agregue 100 µl de conjugado a cada micropocillo, incluido el micropocillo del blanco de reactivo, a la misma velocidad y en el mismo orden en que se agregaron las muestras.
9. Incube la placa a temperatura ambiente (20 - 25 °C) durante 25 ± 5 minutos.
10. Lave los micropocillos siguiendo el procedimiento descrito en el paso 7.
11. Agregue 100 µl de TMB a cada micropocillo, incluido el micropocillo del blanco de reactivo, a la misma velocidad y en el mismo orden en que se agregaron las muestras.
12. Incube la placa a temperatura ambiente (20 - 25 °C) entre 10 y 15 minutos.
13. Detenga la reacción añadiendo 50 µl de la solución para detener la reacción a cada micropocillo, incluido el micropocillo del blanco de reactivo, a la misma velocidad y en el mismo orden en que se agregó la TMB. Las muestras positivas cambiarán de azul a amarillo. Después de agregar la solución para detener la reacción, dé unos cuantos golpes secos a la placa para asegurarse de que las muestras estén bien mezcladas.
14. Ajuste la longitud de onda del lector de micropocillos a 450 nm y mida la densidad óptica (DO) de cada micropocillo con respecto al blanco de reactivo. Lea la placa en los 30 minutos posteriores a la adición de la solución para detener la reacción.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA ABREVIADO

1. Diluya el suero 1:21.
2. Añada la muestra diluida al micropocillo - 100 µl/micropocillo.
3.  Incube durante 25 ± 5 minutos.
4. Lave.

5. Añada el conjugado - 100 µl/micropocillo.
6. $\longrightarrow$ Incube durante 25 ± 5 minutos.
7. Lave.
8. Añada la TMB - 100 µl/micropocillo.
9. $\longrightarrow$ Incube durante 10 - 15 minutos.
10. Añada la solución para detener la reacción - 50 µl/micropocillo - Mezcle.
11. LEA en el transcurso de 30 minutos.

CONTROL DE CALIDAD

1. El calibrador se debe analizar por triplicado cada vez que se realiza esta prueba. También se deben incluir un blanco de reactivo, el control negativo y el control positivo.
2. Calcule la media de los micropocillos de los tres calibradores. Si alguno de los tres valores difiere de la media más del 15%, deséchelo y calcule la media de los dos valores restantes.
3. El valor medio de la DO del calibrador, del control negativo y del control positivo deben quedar dentro de los intervalos siguientes:

Intervalo de DO

Control negativo	≤ 0,250
Calibrador	≥ 0,300
Control positivo	≥ 0,500

- a. El valor de la DO para el control negativo dividido entre la media de la DO del calibrador debe ser ≤ 0,9.
- b. El valor de la DO para el control positivo dividido entre la media de la DO del calibrador debe ser ≥ 1,25.
- c. Si no se cumplen las condiciones anteriores, la prueba no se debe considerar válida y se debe repetir.
4. Los controles negativo y positivo sirven para verificar fallos sustanciales de los reactivos, pero no aseguran la precisión en el límite de referencia de la prueba.
5. Es posible analizar controles adicionales siguiendo las directrices o los requisitos de las normativas locales, regionales o nacionales, o de las organizaciones acreditadas.
6. Consulte el documento C24 del CLSI: Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures (Control de calidad estadístico para procedimientos de determinación cuantitativa) para obtener información sobre las prácticas de control de calidad apropiadas.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

1. Cálculos

- a. *Factor de corrección*: El fabricante ha determinado un valor de DO como límite de referencia para las muestras positivas y lo ha correlacionado con el calibrador. El factor de corrección (FC) permite calcular el límite de referencia de las muestras positivas. Asimismo, permite corregir las pequeñas variaciones cotidianas de los resultados de las pruebas. El factor de corrección se determina para cada lote de componentes del kit y está impreso en la etiqueta de componentes que se encuentra en la caja del sistema de pruebas.
- b. *Límite de referencia de la DO*: Para obtener el límite de referencia de la DO, multiplique el FC por la media de la DO del calibrador determinado anteriormente.
(FC x media de DO del calibrador = límite de referencia de la DO)
- c. *Valores índice/cocientes de DO*: Calcule el valor índice/cociente de DO de cada muestra dividiendo su valor de DO por el límite de referencia de la DO del paso b.

Ejemplo:	DO media del calibrador	=	0,793
	Factor de corrección (FC)	=	0,25
	Límite de referencia de la DO	=	0,793 x 0,25 = 0,198
	DO de muestra desconocida	=	0,432
	Valor índice/cociente de DO de la muestra	=	0,432/0,198 = 2,18

2. **Interpretaciones:** Los valores índice/cocientes de DO se interpretan como se indica a continuación:

	Valor índice/cociente de DO
Muestras negativas	≤ 0,90
Muestras dudosas	0,91 a 1,09
Muestras positivas	≥ 1,10

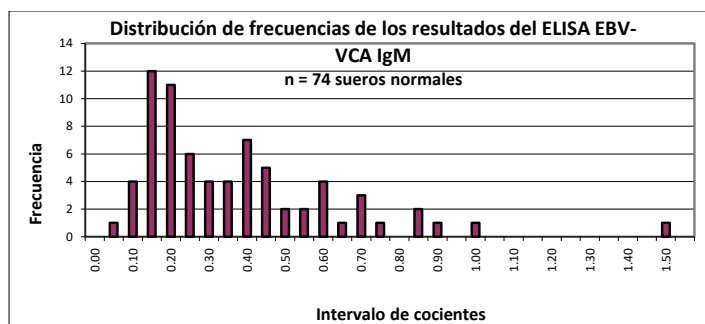
- Un cociente de DO $\leq 0,90$ indica que no se ha detectado una cantidad significativa de anticuerpos de tipo IgM contra ACV-VEB. Un resultado negativo indica la ausencia de infección activa con VEB y se debe comunicar como no reactivo para el anticuerpo de tipo IgM contra ACV-VEB.
- Un cociente de DO $\geq 1,10$ indica que se han detectado anticuerpos de tipo IgM específicos contra ACV-VEB. Un resultado positivo de la prueba indica una infección actual o reactivada con ACV-VEB y se debe comunicar como reactivo para el anticuerpo de tipo IgM contra ACV-VEB.
- Las muestras con cociente de DO en el margen de resultado dudoso (0,91-1,09) deberán volver a analizarse por duplicado. Documente cualesquiera dos de los tres resultados que concuerden. Repita la evaluación de las muestras dudosas utilizando un procedimiento serológico alternativo y/o repita la evaluación extrayendo otra muestra entre una y tres semanas más tarde. Si la segunda muestra es positiva, considere que el paciente presenta una infección activa.
- Un valor numérico del resultado final por encima del valor límite no es indicativo de la cantidad de anticuerpo de tipo IgM contra ACV-VEB presente.

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

- 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).
- No use el título de anticuerpos de una sola muestra de suero para determinar una infección reciente. Interprete los resultados de la prueba de anti-ACV de forma conjunta con la evaluación clínica y con los resultados de las pruebas de anticuerpos para otros antígenos del VEB (por ejemplo, ANEB, AT e IgG anti-ACV).
- 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.
- Los resultados de las muestras de pacientes inmunodeprimidos pueden resultar difíciles de interpretar.
- Los anticuerpos IgM específicos suelen detectarse en pacientes que han sufrido una infección primaria reciente, pero también pueden encontrarse en pacientes con infecciones reactivadas o secundarias, y en ocasiones se encuentran en pacientes que no muestran otros rastros de infección reciente.
- Se ha demostrado que el absorbente anti-IgG puede quitar $\geq 13,9$ mg/ml de IgG del suero humano. Los niveles normales de IgG en adultos van de 8 a 16 mg/ml (32). Es posible que los pacientes con niveles de IgG superiores a 14 mg/mL necesiten tratamientos adicionales para neutralizar toda la IgG.
- Las características de funcionamiento se han establecido exclusivamente con la mononucleosis infecciosa, y no con ninguna otra enfermedad asociada al VEB.
- A la hora de establecer un diagnóstico, evalúe los resultados de las pruebas en relación con los síntomas del paciente, su historial clínico y otros aspectos que se descubran en el laboratorio.

RESULTADOS ESPERADOS

La presencia de anticuerpos IgM anti-ACV-VEB que se determina mediante el método ELISA sugiere la existencia de una infección aguda por VEB, ya que dichos anticuerpos se encuentran en los estadios tempranos de la enfermedad en aproximadamente el 90% de los casos, y no suelen presentarse en la población general (31). Para demostrar esto, la frecuencia del anticuerpo IgM anti-ACV-VEB se evaluó utilizando muestras de 74 donantes normales procedentes de la región sureste de Estados Unidos. De las 74 muestras, tres fueron reactivas (4,0%), y setenta y una fueron no reactivas (96,0%). A continuación, se muestra una distribución de frecuencias de los resultados reales:



CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

- Estudio comparativo**

Se han realizado estudios clínicos para demostrar la eficacia clínica dAnti-EBV VCA IgM para ayudar a diagnosticar la mononucleosis infecciosa asociada con el VEB. La evaluación se desarrolló en dos laboratorios clínicos. El laboratorio uno fue un laboratorio independiente situado en el noreste de Estados Unidos. El laboratorio dos fue un distribuidor de suero y componentes de suero situado en el sureste de Estados Unidos. Se sometieron a análisis 305 muestras, 158 en el laboratorio uno y 147 en el laboratorio dos. Las muestras que se sometieron a prueba en el laboratorio uno incluía 119 muestras que se enviaron a un laboratorio de referencia para serología de VEB normal, 19 muestras caracterizadas anteriormente como VEB-negativas, y 20 muestras que se habían caracterizado anteriormente como IgM anti-ACV-VEB positivas. Las muestras que se sometieron a prueba en el laboratorio dos incluían 100 muestras para serología de VEB rutinaria, 27 muestras caracterizadas anteriormente como IgM anti-ACV positivas, y 20 muestras que se habían caracterizado anteriormente como IgM anti-ACV-negativas. Las serologías que se realizaron en cada uno de los laboratorios incluyeron lo siguiente: Heterófilo, IgG anti-ACV-VEB, ANEB y Anti-EBV VCA IgM. Los criterios para determinar la especificidad y la sensibilidad del ensayo fueron los siguientes: todas las muestras clínicas se clasificaron en función del estadio de la infección por VEB y, por lo tanto, por el estado probable de los anticuerpos IgM principalmente según sus perfiles con respecto a los resultados de heterófilo y de ANEB. Específicamente, había cuatro perfiles de este tipo: (1) Heterófilo negativo, ANEB positivo, (2) Heterófilo negativo, ANEB negativo, (3) Heterófilo positivo, ANEB negativo, (4) Heterófilo positivo, ANEB positivo. Las serologías de IgM anti-ACV-VEB que se sospechaban de estos cuatro perfiles, junto con los resultados de este estudio, se resumen en las tablas 1 a 3 siguientes:

Tabla 1: Laboratorio clínico uno

Perfil heterófilo/ANEB	Estadio/actividad IgM	Positivo	Negativo	Dudoso ^a	Total
Heterófilo-, ANEB + 96/102 (94%), positivo en IgG ACV 0/102 (0%), dudoso en IgG ACV 6/102 (6%), negativo en IgG ACV	Infección anterior Negativo para IgM	9	90	3	102
Heterófilo-, ANEB - 2/33 (6%), positivo en IgG ACV 3/33 (9%), dudoso en IgG ACV 28/33 (85%), negativo en IgG ACV	Nunca infectado Negativo para IgM	0	33	0	33
Heterófilo+, ANEB - 8/21 (38%), positivo en IgG ACV 5/21 (24%), dudoso en IgG ACV 8/21 (38%), negativo en IgG ACV	Infección aguda Positivo para IgM	19	1	1	21
Heterófilo+, ANEB + 1/2 (50%), positivo en IgG ACV 1/2 (50%), dudoso en IgG ACV 0/2 (0%), negativo en IgG ACV	Reactivación Positivo para IgM	1	1	0	2

^a Las muestras dudosas se volvieron a analizar, tal y como se especifica en el prospecto. Esta columna incluye las muestras que resultaron dudosas varias veces o que no se volvieron a analizar por tener un volumen insuficiente. Estas muestras dudosas resultantes no se volvieron a utilizar en ningún cálculo de sensibilidad o especificidad. De las 158 muestras sometidas a prueba en el laboratorio 1, once resultaron dudosas en su primera prueba. Siete de ellas se repitieron con resultados negativos, tres dieron resultados dudosos en la segunda prueba, y una de ellas no se repitió debido a que su volumen era insuficiente.

Especificidad del ensayo: 123/132 = 93,2% (de 88,9% a 97,5%)^b Sensibilidad del ensayo: 20/22 = 90,9% (de 70,8% a 98,9%)^c

Porcentaje de concordancia: 143/154 = 92,9% (de 88,8% a 96,9%)^b

^b Expresado como intervalo de confianza del 95%, calculado según el método normal.

^c Expresado como intervalo de confianza del 95%, calculado según el método exacto.

Tabla 2: Laboratorio clínico dos

Perfil heterófilo/ANEB	Estadio/actividad IgM	Positivo	Negativo	Dudoso ^a	Total
Heterófilo-, ANEB + 65/72 (90,3%), positivo en IgG ACV 1/72 (1,4%), dudoso en IgG ACV 6/72 (8,3%), negativo en IgG ACV	Infección anterior Negativo para IgM	13	55	4	72
Heterófilo-, ANEB - 4/38 (10%), positivo en IgG ACV 1/38 (3%), dudoso en IgG ACV 33/38 (87%), negativo en IgG ACV	Nunca infectado Negativo para IgM	7	31	0	38
Heterófilo+, ANEB - 5/26 (19%), positivo en IgG ACV 1/26 (4%), dudoso en IgG ACV 20/26 (77%), negativo en IgG ACV	Infección aguda Positivo para IgM	25	1	0	26
Heterófilo+, ANEB +	Reactivación	11	0	0	11

6/11 (55%), positivo en IgG ACV 0/11 (0%), dudoso en IgG ACV 5/11 (45%), negativo en IgG ACV	Positivo para IgM				
--	-------------------	--	--	--	--

^a Las muestras dudosas se volvieron a analizar, tal y como se especifica en el prospecto. Esta columna incluye las muestras que resultaron dudosas varias veces o que no se volvieron a analizar por tener un volumen insuficiente. Estas muestras dudosas resultantes no se volvieron a utilizar en ningún cálculo de sensibilidad o especificidad. De las 147 muestras sometidas a prueba en el laboratorio 2, siete (7) resultaron dudosas en su primera prueba. Una de ellas se repitió con resultado negativo, dos dieron resultados positivos en la segunda prueba, y cuatro de ellas no se repitieron debido a que su volumen era insuficiente.

Especificidad del ensayo: 86/106 = 81,1% (de 73,7% a 88,6%)^b Sensibilidad del ensayo: 36/37 = 97,3% (de 85,8% a 99,9%)^c

Porcentaje de concordancia: 122/143 = 85,3% (de 79,5% a 91,1%)^b

^b Expresado como intervalo de confianza del 95%, calculado según el método normal.

^c Expresado como intervalo de confianza del 95%, calculado según el método exacto.

Tabla 3: Laboratorios clínicos uno y dos combinados

Perfil heterófilo/ANEB	Estadio/actividad IgM	Positivo	Negativo	Dudoso ^a	Total
Heterófilo-, ANEB + 161/174 (92,5%), positivo en IgG ACV 1/174 (0,6%), dudoso en IgG ACV 12/174 (6,9%), negativo en IgG ACV	Infección anterior Negativo para IgM	22	145	7	174
Heterófilo-, ANEB - 6/71 (8,4%), positivo en IgG ACV 4/71 (5,6%), dudoso en IgG ACV 61/71 (85,9%), negativo en IgG ACV	Nunca infectado Negativo para IgM	7	64	0	71
Heterófilo+, ANEB - 13/47 (27,7%), positivo en IgG ACV 6/47 (12,8%), dudoso en IgG ACV 28/47 (59,6%), negativo en IgG ACV	Infección aguda Positivo para IgM	44	2	1	47
Heterófilo+, ANEB + 7/13 (53,8%), positivo en IgG ACV 1/13 (7,7%), dudoso en IgG ACV 5/13 (38,5%), negativo en IgG ACV	Reactivación Positivo para IgM	12	1	0	13

^a Las muestras dudosas se volvieron a analizar, tal y como se especifica en el prospecto. Esta columna incluye las muestras que resultaron dudosas varias veces o que no se volvieron a analizar por tener un volumen insuficiente. Estas muestras dudosas resultantes no se volvieron a utilizar en ningún cálculo de sensibilidad o especificidad.

Especificidad del ensayo: 209/238 = 87,8% (de 83,7% a 92,0%)^b Sensibilidad del ensayo: 44/46 = 95,6% (de 85,2% a 99,5%)^c

Porcentaje de concordancia: 253/284 = 89,1% (de 85,5% a 92,7%)^b

^b Expresado como intervalo de confianza del 95%, calculado según el método normal.

^c Expresado como intervalo de confianza del 95%, calculado según el método exacto.

2. Reproducibilidad

Se han realizado estudios de reproducibilidad en ambos laboratorios clínicos. Se analizaron seis muestras, tres de las cuales eran muy claramente positivas, dos eran moderadamente positivas (cercanas al límite de referencia) y una negativa. Cada una de las muestras se analizó por triplicado cada día, durante un total de tres días. Los datos resultantes se utilizaron para calcular tanto la reproducibilidad intraensayo como interensayos. Estos datos se resumen en la tabla 4 siguiente:

Tabla 4: Resumen de la reproducibilidad

		Intraensayo									Interensayos		
		Cociente medio			Desviación típica			% CV					
Muestr a	Labora torio	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3	Medi a	DE	% CV
VM1	1	3,62	3,71	3,49	0,05	0,05	0,02	1,4	1,3	0,6	3,61	0,10	2,8
	2	3,75	3,29	2,98	0,15	0,18	0,59	4,0	5,6	19,9	3,34	0,43	14,6
	3	2,90	2,78	3,13	0,21	0,15	0,23	7,2	5,3	7,4	2,93	0,25	8,4
VM3	1	1,19	1,12	1,09	0,08	0,05	0,05	6,6	4,2	5,0	1,13	0,08	6,7

	2	1,23	1,03	1,06	0,16	0,11	0,10	13,0	11,1	9,2	1,11	0,16	14,0
	3	1,00	0,90	1,00	0,24	0,06	0,26	24,0	6,7	25,5	1,00	0,21	21,5
VM5	1	3,9	4,31	3,64	0,03	0,05	0,04	0,9	1,2	1,2	3,96	0,28	7,0
	2	3,6	3,75	4,19	0,12	0,51	0,14	3,3	13,5	3,4	2,87	0,38	9,9
	3	3,7	3,43	3,47	0,10	0,09	0,16	2,6	2,7	4,5	3,55	0,19	5,4
VM6	1	2,34	2,38	2,23	0,07	0,10	0,01	3,0	4,3	0,6	2,32	0,10	4,2
	2	2,13	2,16	2,50	0,16	0,01	0,08	7,6	0,4	3,3	2,30	0,20	8,7
	3	1,87	1,86	1,82	0,07	0,04	0,12	3,6	2,2	6,4	1,85	0,08	4,5
VM7	1	1,27	1,24	1,20	0,02	0,03	0,03	1,7	2,7	2,6	1,24	0,04	3,2
	2	0,98	1,10	1,30	0,03	0,04	0,05	3,0	4,2	4,0	1,10	0,15	13,4
	3	0,93	0,92	0,91	0,03	0,03	0,09	2,9	2,8	10,1	0,92	0,06	6,2
VM10	1	0,03	0,02	0,03	0,06	0,03	0,03	25,7	14,3	17,1	0,02	0,05	22,9
	2	0,09	0,10	0,12	0,02	0,05	0,01	18,2	54,9	10,7	0,10	0,03	33,8
	3	0,05	0,09	0,07	0,01	0,03	0,02	30,1	27,2	23,3	0,07	0,03	39,3

3. Reactividad cruzada/sustancias interferentes

A. Efecto del factor reumatoide (FR):

Se realizaron experimentos para demostrar la efectividad de la solución absorbente para eliminar anticuerpos de FR que pudieran crear interferencias. Se sometieron a prueba doce muestras que eran FR-positivas e IgG anti-ACV-VEB-positivas, con y sin el absorbente anti-IgG incluido en Anti-EBV VCA IgM. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 4.

B. Eliminación efectiva de anticuerpos IgG en competición:

Se sometieron a prueba muestras positivas a los anticuerpos IgG e IgM anti-ACV-VEB, con y sin la solución absorbente para demostrar su efectividad en la eliminación de la IgG. Los resultados del estudio se resumen en la tabla 5.

C. Reactividad cruzada con anticuerpos IgM antivirales:

Muestras negativas al anticuerpo IgM anti-ACV-VEB y positivas a anticuerpos IgM de varios virus, como los de CMV, herpes y rubéola, se sometieron a prueba en Anti-EBV VCA IgM. Una muestra con anticuerpo IgM VHS-1/2 produjo un resultado dudoso. El resto de las muestras fueron negativas. Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 6.

Tabla 5: Efecto del diluyente en muestras positivas de FR, positivas de IgG anti-ACV-VEB y negativas de IgM anti-ACV-VEB.

Resultado de Anti-EBV VCA IgM(cociente)

ID de la muestra	Con diluyente del sistema de pruebas		Diluyente sin anti-IgG		Resultado de FR ^a
NA1	0,209	Nég.	0,686	Nég.	0,96
NA4	0,040	Nég.	0,102	Nég.	2,1
NB6	0,109	Nég.	0,259	Nég.	1,7
NC6	0,185	Nég.	0,487	Nég.	1,5
ND3	0,178	Nég.	0,425	Nég.	1,5
ND7	0,145	Nég.	0,360	Nég.	1,3
NF4	0,280	Nég.	0,079	Nég.	0,82
S69	0,120	Nég.	0,240	Nég.	2,5
CBB2	0,132	Nég.	7,871	Pos.	3,1
CBB11	0,184	Nég.	8,446	Pos.	3,1
CBB19	0,899	Nég.	2,262	Pos.	2,7
CBB15	0,302	Nég.	6,235	Pos.	3,1

^a Resultados de FR-IgM utilizando un kit de prueba ELISA FR comercial.

Interpretación del FR: < 0,80 = Negativo 0,80 - 0,99 = Dudoso ≥ 1,00 = Positivo

Tabla 6: Efecto del diluyente en muestras positivas de IgG anti-ACV-VEB; eliminación funcional del anticuerpo IgG

Densidad óptica (450 nm) del Anti-EBV VCA IgM

ID de la muestra	Con diluyente del sistema de pruebas	Diluyente sin anti-IgG
VM1	0,010	0,422
VM2	0,012	0,279
VM5	0,019	0,194
VM6	0,014	0,249

15287	0,027	0,335
15288	0,000	0,255
10847	0,030	0,294

NOTA: Las muestras de suero humano (n = 7) con concentraciones totales de IgG de 4,5 a $\geq 13,9$ mg/ml se trataron con la solución de absorbancia según las instrucciones que se incluyen en este prospecto. Tras el tratamiento, no se detectó IgG en ninguna de las muestras. Las concentraciones de IgG se midieron con un sistema comercial de prueba de detección por inmunodifusión radial cuantitativa.

Tabla 7: Resultados de ZEUS Scientific en pruebas de reactividad cruzada

Reactividad al IgM ^a

ID de la muestra	Resultado de Anti-EBV VCA IgM(cociente)	Marcador viral	Resultado (Cociente)
CMV-3	0,053	IgM anti CMV	1,150
CMV-4	0,058	IgM anti CMV	1,497
CMV-7	0,515	IgM anti CMV	1,261
CMV-10	0,074	IgM anti CMV	1,422
CMV-13	0,047	IgM anti CMV	1,532
CMV-14	0,042	IgM anti CMV	0,781
CMV-18	0,536	IgM anti CMV	7,576
RUB-1	0,271	IgM anti rubeola	2,490
RUB-2	0,191	IgM anti rubeola	1,230
RUB-4	0,063	IgM anti rubeola	2,340
RUB-7	0,090	IgM anti rubeola	2,340
RUB-8	0,063	IgM anti rubeola	1,290
RUB-12	0,159	IgM anti rubeola	1,090
RUB-19	0,085	IgM anti rubeola	1,240
RUB-20	0,143	IgM anti rubeola	1,830
HSV-1	0,287	VHS 1/2	3,43/2,77
VHS-2	0,180	VHS 1/2	1,44/1,33
VHS-3	0,233	VHS 1/2	0,91/0,78
VHS-4	0,600	VHS 1/2	1,99/1,88
VHS-5	0,962	VHS 1/2	1,72/2,71
VHS-6	0,770	VHS 1/2	1,99/0,46

^a Resultados de las diferentes muestras utilizando el sistema de pruebas ELISA de ZEUS respectivo. En todos los sistemas de pruebas ELISA, un cociente inferior a 0,900 es negativo, y un cociente superior a 1,10 es positivo.

REFERENCIAS

1. Rapp CE and Heweston JF: Infectious mononucleosis and the Epstein - Barr virus. Am. J. Dis. Child. 132:78, 1978.
2. 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.
3. Fry J: Infectious mononucleosis: Some new observations from a 15 year study. J. Fam. Prac. 10:1087, 1980.
4. 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.
5. 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.
6. Merlin TL: Chronic mononucleosis: Pitfalls in the laboratory diagnosis. Hum. Path. 17:2, 1986.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Henle W, Henle GE, and Horowitz CA: Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. *Hum. Path.* 5:551, 1974.
12. Lennette ET, and Henle W: Epstein-Barr virus infections: Clinical and serological features. *Lab Management.* p. 23, June, 1987.
13. Reedman BM, and Klein G: Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV) associated complement-fixing antigen in producer and non-producer lymphoblastoid cell lines. *Int. J. Cancer* 11:499, 1973.
14. Henle G, Henle W, and Horowitz CA: Antibodies to Epstein-Barr virus-associated nuclear antigen in infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 130:231, 1974.
15. Horowitz CA, Henle W, Henle G, Rudnick H, and Lutts E: Long-term serological follow-up of patients for Epstein-Barr virus after recovery from infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 151:1150, 1985.
16. 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.
17. Sumaya CV: Endogenous reactivation of Epstein-Barr virus infections. *J. Infect. Dis.* 135:374, 1977.
18. Joncas J, Lapointe N, Gervais F, Leyritz M, and Wills A: Unusual prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus early antigen in ataxia telangiectasia. *Lancet* 1: 1160, 1977.
19. Akaboshi I, Jamamoto J, Katsuki T, and Matsuda I: Unique pattern of Epstein-Barr virus specific antibodies in recurrent parotitis. *Lancet* 2:1049, 1983.
20. Larson PD, Bloomer LC, and Brag PF: Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis. *Neurology* 35: 435, 1985.
21. Henle W, Ho H-C, Henle G, and Kwan HC: Antibodies to Epstein-Barr virus related antigens in nasopharyngeal carcinoma. Comparison of active cases with long-term survivors, *J. Natl. Cancer Inst.* 51:361, 1973.
22. Henle W and Henle G: Epstein - Barr virus-specific serology in immunologically compromised individuals. *Cancer Res.* 41:4222, 1981.
23. Fleisher G, and Bolognese R: Persistent Epstein-Barr virus infection and pregnancy. *J. Infect. Dis.* 147:982, 1983.
24. Engvall E and Perlman P: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochem.* 8:871-874, 1971.
25. Engvall E and Perlman P: Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen coated tubes. *J. Immunol.* 109:129-135, 1972.
26. Voller A, Bartlett A, and Bidwell DE: Enzyme immunoassays with special reference to ELISA technique. *J. Clin. Pathol.* 31:507-520, 1978.
27. Hopkins RF, Witmer TJ, Neubauer RH, and Rabin H: Detection of antibodies to Epstein-Barr virus antigens by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Infect. Dis.* 146:734-740, 1982.
28. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Second Edition; Approved Standard (1984). Published by National Committee for Clinical Laboratory Standards.
29. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens. NCCLS Document H18-A, Vol. 10, No. 12, Approved Guideline, 1990.
30. Hallee TJ, Evans AS, Neiderman JC, Brooks CM and Boegtly: Infectious mononucleosis at the United States Military Academy, a prospective study of a single class over four years. *Yale J. Biol. Med.* 47:182-192, 1974.
31. Nickoskelainen J and Hanninen P: Antibody response to Epstein - Barr virus in Infectious Mononucleosis. *Infect. & Immun.* 11:42-51, 1975.
32. Roitt I: The immunoglobulin. In: Roitt I, *Essential Immunology*. 7th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991.
33. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens. Final Rule. *Fed. Register* 56:64175-64182, 1991.
34. 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.

GLOSARIO DE SÍMBOLOS

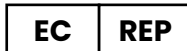
Los siguientes símbolos pueden haber sido utilizados en el etiquetado de este producto.

Símbolo	Descripción	Símbolo	Descripción
	Fabricante		Mantener alejado de la luz solar
IVD	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro	PLATE	Placa
REF	Número de catálogo	CONJ	Conjugado
Σ_n	Suficiente para n pruebas	CTRL +	Control positivo
LOT	Código de lote	CTRL -	Control negativo
	Usar antes de	CAL	Calibrador
	Limitaciones de temperatura de almacenamiento	DIL SPE	Diluyente de la muestra
CONT	Contenido	SOLN TMB	TMB
UDI	Identificador único de dispositivo	SOLN STOP	Solución de detención
	Consulte las advertencias y precauciones	WASH 10X	Solución amortiguadora de lavado (10X)
	Consulte las instrucciones electrónicas de uso	ES	Español
	Guardar en posición vertical	Made in the USA	Fabricado en EE. UU.
RX Only	Aplicable en Estados Unidos: Producto de diagnóstico in vitro de prescripción		Corrosivo
	Comunicación de riesgos	EC REP	Representante autorizado de la Comisión Europea
	Conformidad con la Directiva 98/79		



ZEUS Scientific

200 Evans Way, Branchburg, New Jersey, 08876, USA
Toll Free (U.S.): 1-800-286-2111, Option 2
International: +1 908-526-3744
Fax: +1 908-526-2058
Website: www.zeusscientific.com



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

Para atención al cliente en EE. UU., póngase en contacto con su distribuidor local. Para soporte técnico en EE. UU., póngase en contacto con ZEUS Scientific, llame al número gratuito o envíe un correo electrónico a support@zeusscientific.com.

Para consultas de atención al cliente y soporte técnico fuera de EE. UU., póngase en contacto con su filial o distribuidor autorizado de Sebia.

©2025 ZEUS Scientific. Todos los derechos reservados.