

IVD

Instrucciones de uso (español)

1 Uso previsto

El ampliCube HEV 2.0 Quant es un test cualitativo y cuantitativo *in vitro* para la comprobación específica del ARN genómico del virus E de la hepatitis (HEV) en el plasma, suero o material fecal humanos.

2 Campo de aplicación

El virus de la hepatitis E es una de las causas virales de la hepatitis aguda más frecuente a nivel mundial. La infección puede presentar un fenotipo clínico inaparente hasta fulminante. Se describen cuatro genotipos patógenos humanos (1-4) que se distinguen en la propagación geográfica, en la forma de transmisión y en las posibles complicaciones.

Los genotipos HEV 1 y 2 se presentan principalmente en los países en desarrollo y la transmisión tiene lugar en la mayoría de los casos por vía fecal-oral con aguas contaminadas. Una gran parte del desarrollo de estas infecciones HEV puede llegar a ser fulminante durante el embarazo, presentando un gran porcentaje de letalidad (~20%). Los genotipos HEV 3 y 4 se propagan en los países desarrollados y la transmisión tiene lugar en la mayoría de los casos a través de la carne de cerdo infectada no cocida suficientemente. También se describen casos en que la transmisión ha tenido lugar a través de transfusiones de sangre o trasplantes. Por esta razón y debido a la seroprevalencia, que en parte es de un alto grado (hasta un 50%), en algunos países europeos ya se ha registrado el HEV en la detección universal de donadores de sangre mediante la técnica de amplificación del ácido nucleico (NAT). El genotipo HEV 3 es la causa de la mayoría de los casos en Europa cuyo desarrollo frecuentemente es asintomático. El grupo de riesgo está formado por los pacientes inmunosuprimidos debido a que en más de un 50% la enfermedad HEV llega a ser crónica posiblemente con una rápida progresión de la cirrosis biliar. Para controlar estos pacientes y monitorear la terapia es necesario un test NAT cuantitativo a fin de determinar la carga viral.

3 Principio del test

El test es un sistema PCR real time (tiempo real) RT (Reverse Transcriptase). Utiliza primers (iniciadores) específicos y sondas marcadas para la delimitación del ARN en el cADN, amplificación y detección del ARN genómico del virus de la hepatitis E de los genotipos patógenos humanos 1, 2, 3 y 4. Una cuantificación opcional tiene lugar mediante la comparación del valor Ct (*cycle threshold*) en una prueba del paciente con curva estándar.

Para asegurar que los ácidos nucleicos aislados de la prueba del paciente no contengan sustancias inhibitorias de RT-PCR, se somete la prueba a un control interno (IC) durante la aislación del ácido nucleico. Este IC se delimita, amplifica y detecta en la misma mezcla reactiva de RT-PCR en el cADN. De esta manera es posible excluir resultados negativos incorrectos del test debidos a una inhibición de la reacción RT-PCR. El IC se usa al mismo tiempo para la comprobación de la extracción del ácido nucleico de la prueba del paciente.

Las sondas para la detección específica del ARN del HEV están marcadas con el colorante FAM y las sondas para la detección del control interno están marcadas con ATTO 647N. De este modo es posible la detección simultánea de ambas secuencias objetivo, en una mezcla de reacción.

El valor Ct describe la parte de la curva, en la cual la fluorescencia aumenta por primera vez exponencialmente superando el valor de fondo.

4 Reactivos

4.1 Contenido del envase

Los reactivos de un envase alcanzan para 50 comprobaciones. Cada set de reactivos contiene:

P&P MIX	350 µl mezcla de Primer & Probe para el HEV 2.0 Quant y el control interno (tapón verde)
ENZYME	1150 µl mezcla de enzimas (tapón blanco); contiene transcriptasa inversa y polimerasa de ADN (El componente está coloreado de azul.)
CONTROL INT	250 µl control interno (tapón incoloro)
STANDARD 1	180 µl estándar 1, 10 ⁴ IU/µl (tapón rojo)
STANDARD 3	180 µl estándar 3, 10 ² IU/µl (tapón rojo)
STANDARD 4	180 µl estándar 4 10 ¹ IU/µl (tapón rojo)
CONTROL +	320 µl control positivo, 10 ³ IU/µl (tapón rojo) (equivalente a estándar 2)
CONTROL -	4 x 1800 µl control negativo (tapón azul)
INSTRU	1 Instrucciones de uso

4.2 Reactivos, materiales y aparatos requeridos adicionalmente

- Kit comercial para aislar el ácido nucleico. Recomendamos utilizar el siguiente sistema de extracción del ácido nucleico: MagNAPure[®] Compact, Total Nucleic Acid Kit I (Roche)
- Termociclador en tiempo real. Recomendamos utilizar el siguiente termociclador: LightCycler[®] 480 II (Roche)
- MIKROGEN ampliCube Color Compensation (LightCycler[®] 480 II, artículo n° 50502) cuando se procesa en el LightCycler[®] 480 II; MIKROGEN ofrece plantillas de ensayos Mic para el procesamiento en el ciclador PCR Mic (bms)
- Placas para PCR de 96 pocillos y láminas o recipientes de reactivo (PCR-clean): siga las recomendaciones del fabricante del termociclador
- Micropipetas con puntas desechables y filtros de 10 µl, 20 µl, 100 µl y 1000 µl
- Mezclador tipo Vórtex con alta velocidad (recomendado 3200 rpm)
- Minicentrífugadora
- En caso dado, centrifugadoras de placas
- Guantes protectores desechables exentos de talco
- Bloque de refrigeración
- S.T.A.R.[®] - Stool transport and recovery buffer (Roche)

5 Durabilidad y manejo

- Almacenar los reactivos antes y después de su uso entre -25 °C y -18 °C.
- Es preciso evitar descongelar y volver a congelar repetidas veces los componentes (no más de diez veces). Recomendamos llevar a cabo un cálculo alícuota de los componentes del test después de la primera descongelación.
- Durante los pasos de trabajo, los reactivos deben mantenerse siempre refrigerados a una temperatura adecuada (entre +2 °C y +8 °C).
- Proteger los componentes del kit contra la luz solar directa, durante toda la ejecución del análisis.
- Antes de iniciar el test es necesario descongelar completamente todos los reactivos, mezclarlos (brevemente con el Vortex) y luego centrifugarlos.
- Los envases llevan una fecha de caducación. A partir de esta fecha rechazaremos todo reclamo por garantía de calidad.
- El análisis debe ser llevado a cabo exclusivamente por personal profesional autorizado.
- Si el usuario ha llevado a cabo modificaciones sustanciales del producto o bien de la prescripción de uso, es posible que la aplicación del producto esté en desacuerdo con el uso previsto especificado por MIKROGEN.
- Una contaminación cruzada puede conducir a resultados incorrectos del test. Agregar cuidadosamente las pruebas de pacientes, los controles y los estándares. Tomar cuidado de evitar que las pruebas de pacientes y mezclas de reactivos se depositen en otras concavidades.

6 Advertencias y medidas de seguridad

- Utilizar el producto exclusivamente para el diagnóstico *in vitro*.
- Todas las pruebas de pacientes deben manejarse como si fueran potencialmente infecciosas.

- ⌘ Durante todo el análisis es necesario llevar guantes desechables adecuados.
- ⌘ Todos los reactivos y materiales que entran en contacto con las pruebas potencialmente infecciosas deben tratarse con desinfectantes adecuados o deben desecharse de acuerdo con las prescripciones de higiene vigentes en el lugar de aplicación. Es necesario observar las concentraciones y tiempos de incubación especificados por el fabricante.
- ⌘ Nunca reemplazar ni mezclar los reactivos con reactivos de otros lotes de kits, con otros kits de PCR de MIKROGEN ni con reactivos de otros fabricantes.
- ⌘ Leer detenidamente y observar las instrucciones de uso, antes de iniciar el análisis. La no observancia del protocolo indicado en las instrucciones de uso puede conducir a resultados incorrectos.

7 Toma de pruebas y preparación de los reactivos

7.1 Material de pruebas

El material de partida del ampliCube HEV 2.0 Quant es el ARN extraído del plasma (EDTA, citrato, CPD), suero o material fecal de origen humano. La calidad de la preparación del ácido nucleico influye en el resultado del test. Es necesario asegurar que el método de extracción elegido sea compatible con la tecnología PCR en tiempo real.

Para el análisis de pruebas de material fecal humano es necesario hacer una suspensión del material fecal en un tampón adecuado, por ejemplo, S.T.A.R.[®] - Stool transport and recovery buffer (Roche). Para la resuspensión recomendamos tomar aproximadamente 200 mg de la prueba de material fecal en un tampón de 1 ml, centrifugar la suspensión durante 5 minutos a 4400 g y utilizar la fracción sobrenadante para la extracción de ácidos nucleicos.

7.2 Extracción de los ácidos nucleicos

Extraiga usted los ácidos nucleicos de la prueba del paciente y del control negativo (NC). Para la extracción recomendamos un volumen inicial de 400 µl y para la elución un volumen de 50 µl. Seguir las instrucciones del fabricante del kit de extracción.

1. Descongelar el control interno (IC) (tapón incoloro) y el control negativo (NC) (tapón azul).
Asegurarse que el IC y el NC estén completamente descongelados. ¡Antes del uso, mezclar el IC y el NC brevemente con el Vortex y luego centrifugarlos durante corto tiempo!
2. Durante la extracción agregar 5 µl de IC a cada prueba del paciente y al NC (en relación con 50 µl de eluato). El IC debe añadirse a la mezcla de tampón de lisis de la muestra y no directamente al material de la muestra.
3. Extraer las pruebas del paciente y el NC.
4. No se extraen los estándares y el control positivo (corresponde al estándar 2).

Recomendamos utilizar el siguiente sistema de extracción del ácido nucleico que se usó para evaluar la prestación:

Sistema de extracción	Volumen de pruebas	Volumen de elución
MagNAPure [®] Compact (Roche) Total Nucleic Acid Kit I	400 µl	50 µl

Si usted desea utilizar otros métodos de extracción, consulte previamente al fabricante para aclarar la compatibilidad.

7.3 Hacer la mezcla maestra

1. Descongelar el mezcla de Primer & Probe (tapón verde) y la mezcla de enzimas (tapón blanco). Proteger los reactivos contra la luz.
Asegurarse que los reactivos estén completamente descongelados. ¡Antes del uso, mezclar los reactivos con el Vortex y luego centrifugarlos durante un breve tiempo!
2. Preparar la mezcla maestra de acuerdo con el siguiente esquema de pipeteo:

Componente	Mezcla maestra para 1 reacción
Mezcla de Primer & Probe	7 µl
Mezcla de enzimas	23 µl
Volumen total	30 µl

3. Mezclar con el Vortex la mezcla maestra y luego centrifugarla durante un breve tiempo.
4. Preparar 30 µl de mezcla maestra para cada reacción de RT-PCR.

7.4 Preparar la reacción de PCR

1. Descongelar el control positivo (PC / estándar 2) (tapón rojo).
2. Para llevar a cabo una evaluación cuantitativa según punto 9.2.2, sírvase descongelar adicionalmente los tres estándares 1, 3 y 4 (tapa roja).

Asegurarse que los reactivos estén completamente descongelados. ¡Antes del uso, mezclar los reactivos con el Vortex y luego centrifugarlos durante un breve tiempo!

Componente	1 Reacción
Mezcla maestra de 7.3	30 µl
Eluato de prueba o eluato de NC, PC o bien estándar(es)	20 µl

3. Pipetear 20 µl del eluato de prueba en la mezcla maestra.
4. Pipetear 20 µl del control positivo en la mezcla maestra.
5. Pipetear 20 µl del eluato de control negativo en la mezcla maestra.
6. Para los análisis cuantitativos: pipetear en la mezcla maestra 20 µl de cada uno de los estándares 1, 3 y 4.

¡Cada protocolo debe contener un control positivo y un control negativo! Para llevar a cabo una evaluación cuantitativa según punto 9.2.2, es necesario analizar adicionalmente los tres estándares 1, 3 y 4. El control positivo funciona en estos casos adicionalmente como estándar 2.

Cerrar la placa PCR con un folio óptico adhesivo y los recipientes de reactivo con los tapones previstos.



Las placas PCR o los recipientes de reactivo deben agitarse en el Vortex a velocidad máxima durante al menos 5 segundos y luego centrifugarlos durante breve tiempo.



Los recipientes de reactivo PCR para el ciclador PCR Mic deben agitarse en el Vortex a velocidad máxima durante al menos 10 segundos.

8 Programación del termociclador en tiempo real

El ampliCube HEV 2.0 Quant se evaluó con el LightCycler[®] 480 Instrument II (Roche).

8.1 Ajuste de los canales de detección

	HEV	Control interno (IC)
Color	verde	rojo
Colorante reportero	FAM	ATTO 647N
Excitación	465 nm	618 nm
Emisión	510 nm	660 nm
Extintor	[ninguno]	[ninguno]

Las especificaciones respecto a las longitudes de onda de los canales de detección se refieren al LightCycler[®] 480 II, en el cual debe utilizarse el formato preajustado "3 Color Hydrolysis Probe". Aplique el test junto con otro test de ampliCube para el cual es necesaria una Compensación de Color (CC). Sírvase utilizar el formato de detección CC.

8.2 Programa RT-PCR

Transcripción inversa	50 °C	8 min.
Desnaturalización	95 °C	3 min.
Amplificación	45 ciclos	
• Desnaturalización	95 °C	10 seg.
• Recocido/Elongación	60 °C	45 seg.

Para informaciones básicas sobre la programación de los diferentes termocicladores en tiempo real véase el manual de instrucciones del respectivo termociclador.

Para informaciones específicas sobre la programación del termociclador PCR en tiempo real utilizando el ampliCube HEV 2.0 Quant sírvase contactar al fabricante.

9 Resultados

La evaluación de los datos tuvo lugar en el LightCycler[®] 480 II con el método *Abs Quant/2nd Derivative Max* o *Abs Quant/ Fit Points*.

9.1 Validación

1. El control negativo debe encontrarse bajo el *threshold*. La curva del control interno (IC) en el control negativo debe ser positiva. Si el control negativo muestra una curva positiva (contaminación) o si el IC en el control negativo no es válido, la prueba no podrá evaluarse.

- El control positivo debe presentar una curva positiva.
El valor Ct del control positivo debe ser < 33. Si el control positivo se encuentra fuera de esta tolerancia, significa que hay un problema con la amplificación.
- La curva debe ser positiva en el control interno (IC) de pruebas negativas.
Es necesario comparar la señal del IC de una prueba de paciente con la señal del IC en el control negativo extraído. Una diferencia > 3 Ct del IC entre la prueba y el control negativo o bien una falta de la señal IC en la prueba pueden indicar que hay una inhibición significativa de la reacción RT-PCR. En estos casos no es válido el resultado negativo del test o la cuantificación.
- Los resultados del análisis cuantitativo son admisibles, cuando la curva de estándares cumple los siguientes parámetros:

Parámetros de la curva de estándares	Tolerancia válida
Subida	-3,9 hasta -2,9
R ²	0,97 hasta 1,00
Eficiencia	80% hasta 120%

9.2 Evaluación

La evaluación de los datos puede llevarse a cabo con el correspondiente software de termociclador PCR o con una solución de software soportada por MIKROGEN para la evaluación PCR automatizada. Para informaciones más detalladas y más instrucciones respecto, consultar a MIKROGEN.

9.2.1 Evaluación cualitativa

Las señales mayores que el *threshold* se evalúan como resultados positivos. Los campos vacíos se evalúan como resultado negativo.

	HEV	Control interno (IC)
Color		
verde	positivo	
rojo		positivo*

*Si el canal de detección verde para HEV presenta una señal positiva, no se requiere la señal del control interno para interpretar el test. Una prueba del paciente con gran carga de agente patógeno puede conducir a una reducción o a la falta de señal para el control interno.

9.2.2 Evaluación cuantitativa

Los valores cuantitativos de las pruebas de pacientes HEV positivos pueden determinarse mediante una curva de estándares. Para este efecto, el ampliCube HEV 2.0 Quant contiene tres estándares y un control positivo que fueron calibrados respecto el estándar WHO para el HEV (*1st WHO International Standard for Hepatitis E RNA Nucleic Acid Amplification (NAT Assays); PEI code 6329/10*) que contiene a su vez concentraciones definidas de secciones de secuencias específicas del HEV. La zona lineal para la cuantificación en el plasma, suero y materia fecal del ampliCube HEV 2.0 Quant se encuentra entre 10¹ IU/μl hasta 10⁸ IU/μl de extracto de ácido nucleico.

9.2.2.1 Creación de la curva de estándares

La curva de estándares se traza midiendo los tres estándares y el control positivo y registrándolos con su concentraciones predefinidas (véase 4.1) en el software específico del aparato del termociclador en tiempo real. Mediante la curva de estándares es posible calcular las concentraciones de pruebas positivas de pacientes en extracto IU/μl (carga de virus el eluato). En el LightCycler® 480 II la evaluación de los tests puede tener lugar en ambos modos „Abs Quant/2nd Derivative Max“ y „Abs Quant / Fit Points“.

9.2.2.2 Cálculo de la carga de virus

Para llevar a cabo el cálculo final de la carga de virus, es decir, de la concentración del agente patógeno en el material analizado (prueba IU/μl), es necesario considerar por último el volumen de prueba del material examinado empleado para la extracción y el factor de enriquecimiento (en función del volumen de eluato).

La carga de virus se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Carga de virus (prueba) [IU/μl]} = \frac{\text{Volumen (eluato) [μl]} \cdot \text{Carga de virus (eluato) [IU/μl]}}{\text{Volumen (prueba) [ml]}}$$

Volumen (prueba) = volumen de prueba empleado en la extracción
 Volumen (eluato) = volumen de elución
 Carga de virus (eluato) = valor, determinado mediante la curva de estándares

10 Límites del método, restricciones

- Los resultados del test deben contemplarse siempre en relación con los hallazgos clínicos. Las consecuencias terapéuticas del hallazgo deben contemplarse en relación con los datos clínicos.
- Con un resultado negativo del test de HEV no es posible excluir una infección con el virus de la hepatitis E.

11 Características de la prestación

11.1 Sensibilidad y especificidad diagnósticas

La sensibilidad y la especificidad se determinaron mediante pruebas definidas de pacientes.

Tabla 1: Pruebas definidas de pacientes

ampliCube HEV 2.0 Quant	Positivo* (n = 72)	Negativo** (n = 75)
Positivo	72	0
Negativo	0	75
Sensibilidad diagnóstica	100%	
Especificidad diagnóstica	100%	

*Plasmas, sueros y pruebas de material fecal positivos HEV

**Plasmas, sueros y pruebas de material fecal negativos HEV

11.2 Sensibilidad analítica

El límite de comprobación (LoD) del ampliCube HEV 2.0 Quant fue determinado para plasma, suero y material fecal (véase tabla 2).

Tabla 2: Límite de comprobación (LoD) del ampliCube HEV 2.0 Quant en plasma, suero y material fecal

Material de pruebas	Límite de comprobación (LoD)		
	Plasma	Suero	Material fecal
ampliCube HEV 2.0 Quant	36,13 IU/ml (24,80 – 78,16)	< 50 IU/ml	< 100 IU/ml

El límite de comprobación (LoD) en el plasma de la versión anterior ampliCube HEV 2.0 con 36,13 IU/ml (95% intervalo de confianza: 24,80 – 78,16 IU/ml) fue determinado mediante el análisis de regresión Probit. Este LoD fue confirmado para el ampliCube HEV 2.0 Quant mediante diversos tests de comparación con el ampliCube HEV 2.0.

El LoD del ampliCube HEV 2.0 Quant en suero y materia fecal es < 50 IU/ml, respectivamente < 100 IU/ml. Para este efecto se analizaron series de diluciones del estándar HEV en suero y material fecal en tres réplicas. El grado más bajo de dilución en que los tests de todas las réplicas resultaron positivos se definió como el LoD y se confirmó respectivamente mediante el análisis de 20 pruebas independientes con esta concentración.

11.3 Detección de genotipos HEV patógenos humanos

Todas las pruebas del panel de genotipos HEV del WHO (*1st WHO International Reference Panel for Hepatitis E (HEV) Genotypes for Nucleic Acid Amplification Technique (NAT)-Based Assays PEI code 8578/13*) se analizaron con el ampliCube HEV 2.0 Quant, el resultado para el HEV fue positivo (véase tabla 3).

Tabla 3: Especificaciones y análisis del panel de genotipo HEV del WHO con el ampliCube HEV 2.0 Quant

Prueba	Genotipo	Material	Origen	ampliCube HEV 2.0 Quant	
				HEV	IC
8567	1a	Plasma	India	positivo	válidos
8568	1a	Material fecal	India	positivo	válidos
8569	1e	Plasma	Sudán	positivo	válidos
8570	3b	Plasma	Japón	positivo	válidos
8571	3c	Plasma	Suecia	positivo	válidos
8572	3e	Plasma	Alemania	positivo	válidos
8573	3f	Plasma	Suecia	positivo	válidos
8574	3 (rabbit)	Material fecal	Francia	positivo	válidos
8575	4c	Plasma	Japón	positivo	válidos
8576	4g	Plasma	Japón	positivo	válidos
8577	2a	Material fecal	México	positivo	válidos

11.4 Especificidad analítica

La búsqueda BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/) indica que los Primers y sondas seleccionados del ampliCube HEV 2.0 Quant detectan todos los genotipos HEV relevantes. Adicionalmente se determinó la especificidad mediante el estudio de los ADN/ARN genómicos de otros virus HEV relacionados así como de virus que generan síntomas similares al HEV (véase Tabla 4).

Tabla 4: Los virus indicados más abajo se analizaron para indicar la especificidad analítica del ampliCube HEV 2.0 Quant.

Virus	HEV	IC
Virus de la hepatitis A (HAV)	negativo	válidos
Virus de la hepatitis B (HBV)	negativo	válidos
Virus de la hepatitis C (HCV)	negativo	válidos
Virus 1 de la inmunodeficiencia humana (HIV-1)	negativo	válidos
Parvovirus B19	negativo	válidos
Virus herpes simplex 1	negativo	válidos
Virus herpes simplex 2	negativo	válidos
Citomegalovirus (CMV)	negativo	válidos
Virus Varicella Zoster (VZV)	negativo	válidos
Virus Epstein Barr (EBV)	negativo	válidos

12 Bibliografía

- Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 2008 8(11):698–709
- Pischke S., Behrendt P., Bock C.-T., Jilg W., Manns M. P., Wedemeyer H., Hepatitis E in Deutschland – eine unterschätzte Infektionskrankheit. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 111, Heft 35–36, 1. September 2014
- Hepatitis E Virus. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. RKI 2014
- S.A Baylis, E. Terao, K.M. Hanschmann. Collaborative Study to Establish the 1st World Health Organization International Reference Panel for Hepatitis E Virus RNA Genotypes for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT)-Based Assays. *WHO Report 2015, WHO/BS/2015.2264*
- S. A. Baylis, S. Mizusawa, Y. Okada, K.-M. O. Hanschmann: Collaborative study to establish a World Health Organization International Standard for Hepatitis E Virus RNA for Nucleic acid amplification Technology (NAT)-Based Assays
- S. Brost; J. J. Wenzel; T.M. Ganten; M. Filser; C. Flechtenmacher; S. Boehm; A.Astani; W. Jilg; M. Zeier (2010); P.Schnitzler: Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E virus infection in Southwest Germany. *J. Clin. Virol.* 47: 89–92
- P. Sharda MS, et al. (2007): Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with Acute Hepatitis E Virus Infection. *Ann Intern Med.*;147:28–33
- Domanović D, Tedder R, Blumel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, Saulea Oliveras S, O’Riordan J, Boland F, Harritshoj L, Nascimento MSJ, Ciccaglione AR, Politis C, Adlhoch C, Flan B, Qualikene-Gonin W, Rautmann G, Strengers P, Hewitt P. (2017) Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening?. *Euro Surveill.* 2017;22(16):pii=30514
- European Association for the Study of the Liver; (2018); EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018 Jun;68(6):1256–1271
- Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ; Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy.; *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(2):126–141

Si así lo desea, enviaremos a usted complacidos literatura más detallada.

13 Explicación de los símbolos

	El contenido es suficiente para <n> análisis Cantidad de análisis
P&P MIX	Mezcla de Primer & Probe
ENZYME	Mezcla de enzimas
CONTROL INT	Control interno
STANDARD 1	Estándar 1
STANDARD 3	Estándar 3
STANDARD 4	Estándar 4
CONTROL +	Control positivo (equivale a estándar 2)
CONTROL -	Control negativo
INSTRU	Instrucciones de uso
	Observar las instrucciones de uso
CONT	Contenido, contiene
IVD	Medio de diagnóstico in vitro
LOT	Número de lote
REF	Número de pedido
	Utilizable hasta Fecha de vencimiento
	Almacenamiento desde x °C hasta y °C
	Fabricante

14 Datos del fabricante y de la versión

ampliCube HEV 2.0 Quant	N° de artículo 55002
Instrucciones de uso válido a partir de	GACHEQ003ES 2021-12
MIKROGEN GmbH Floriansbogen 2-4 82061 Neuried Alemania Tel. +49 89 54801-0 Fax +49 89 54801-100 E-Mail mikrogen@mikrogen.de Internet www.mikrogen.de	



GACHEQ003