Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay

72460 - ⊽ 20

REF 72460

UN ENSAYO CUALITATIVO PARA LA CONFIRMACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE ANTICUERPOS INDIVIDUALES CONTRA VIH-1 Y VIH-2 EN MUESTRAS DE SANGRE ENTERA, SUERO O PLASMA

IVD CE 0459

883601 – 2013/01

BIO-RAD

Tabla de Contenidos

1. CAMPO DE APLICACIÓN 1
2. RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA 1
3. PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO 1
4. REACTIVOS 2
5. PRECAUCIONES DE USO 3
6. MUESTRAS 4
7. PROCEDIMIENTO 5
8. LIMITACIONES DE LA PRUEBA 12
9. CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO 13
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. 18

1. CAMPO DE APLICACIÓN

El Bio-Rad Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay es una prueba inmunocromatográfica de un solo uso para la confirmación y diferenciación de anticuerpos individuales contra los tipos 1 y 2 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) en muestras obtenidas por punción digital de sangre entera, sangre venosa entera, suero o plasma.

El Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay está previsto para su uso como prueba adicional para confirmar la presencia de anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2 para muestras identificadas repetidamente como reactivas en procedimientos de tamizaje.

2. RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Descubierto en 1983, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus identificado como el patógeno responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El SIDA se caracteriza por cambios en la población de linfocitos de células T que juegan un papel clave en el sistema de defensa inmunitaria. En el individuo infectado, el virus provoca un agotamiento de una subpoblación de células T, llamadas "células T colaboradoras", que convierte a estos pacientes en susceptibles a las infecciones oportunistas y ciertos tumores malignos. Las principales vías de transmisión son el contacto sexual, la contaminación por sangre o hemoderivados y la transmisión vertical de una madre infectada a su feto o hijo recién nacido.
A finales de 2010 había 34 millones de personas viviendo con VIH/SIDA en todo el mundo, un 17% más que en 2001.

Hubo 2,7 millones [2,4 -2,9] de nuevos infectados por VIH en 2010, de los cuales se estima que aprox. 390.000 [340.000-440.000] eran niños. Esto es un 15% que en 2001 y un 21% menos de nuevos infectados que en 1997, año en que la epidemia alcanzó su punto álgido.

Mientras que el virus VIH está formado por una molécula de ARN genómico protegida por una cápside y una envoltura, la envoltura del VIH es el principal objetivo de la respuesta humoral por anticuerpos. La presencia del virus en pacientes hace que el sistema inmunológico active la producción de anticuerpos contra el VIH. La detección de estos anticuerpos puede usarse como herramienta de diagnóstico.

El Bio-Rad Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay es una prueba inmunocromatográfica, rápida y fácil de usar. El Bio-Rad Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay utiliza antígenos inmovilizados para la detección de anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2 en muestras de suero, plasma o sangre entera.

3. PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

El Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay emplea proteína A de enlace de anticuerpo, que se conjuga con partículas colorantes de oro coloidal como conjugado, y antígenos VIH-1 (p31, gp160, p24, gp41) y VIH-2 (gp36, gp140), que se enlazan en la fase sólida de la membrana. La muestra se aplica al pocillo SAMPLE + BUFFER. Después de trasladar la muestra y el tampón a la tira de prueba, se añade un tampón adicional al pocillo BUFFER. El tampón facilita el flujo lateral de los productos vertidos y contribuye al enlace de los anticuerpos a los antígenos.

En una muestra reactiva, los anticuerpos anti-VIH son capturados por los antígenos inmovilizados en el área TEST (bandas 1 a 6): la proteína A de oro coloidal se une a los anticuerpos capturados, produciendo líneas de color rosa / púrpura.

En ausencia de anticuerpos VIH, no existen líneas de color rosa / púrpura en el área TEST.

En ambos casos, la muestra continúa migrando a lo largo de la membrana y produce una línea de color rosa / púrpura en el área CONTROL (C) donde la proteína A está inmovilizada.

Inmunoglobulina G de la muestra unida a la proteína A que está inmovilizada en la zona (C) de la fase sólida de la membrana y produce líneas de color rosa / púrpura.

Esta línea Control sirve para probar que la muestra y los reactivos se han aplicado adecuadamente y han migrado a través del dispositivo.

El casete del Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay contiene una banda Control (C) y seis (6) líneas de prueba numeradas en el casete con la siguiente correspondencia:

Banda 1:	gp36 (VIH-2, péptido de la envoltura)	VIH-2 ENV
Banda 2:	gp140 (VIH-2, péptidos de la envoltura)	VIH-2 ENV
Banda 3:	p31 (VIH-1, péptido de polimerasa)	VIH-1 POL
Banda 4:	gp160 (VIH-1, proteína recombinante de la envoltura)	VIH-1 ENV
Banda 5:	p24 (VIH-1, proteína recombinante del núcleo)	VIH-1 GAG
Banda 6:	gp41 (grupo M y O) (VIH-1, péptidos de la envoltura)	VIH-1 ENV
Banda CTRL:	Proteína A	

4. REACTIVOS

4.1 Descripción

Identificación en la etiqueta	Descripción	Presentación
Device	Membrana de nitrocelulosa que contiene antígenos VIH-1 y VIH-2 en el área TEST, proteína A en el área CONTROL y proteína A de oro coloidal en el área del pocillo BUFFER	20 x 1 Listo para usar
Buffer	Cuentagotas de tampón con conservantes (azida de sodio < 0,1%, sulfato de gentamicina 0,125%, sulfato de estreptomicina 0,125%)	1 x 5 ml Listo para usar
Microtubes 15 µl	Microtubos de pipeta de plástico por capilaridad de 15 µl (no anticoagulante, para protocolo de punción digital)	1 x 20 Listo para usar

4.2 Requisitos para el almacenamiento y la manipulación

El Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay (dispositivo y tampón) debe guardarse a una temperatura de 2°C a 30°C, hasta la fecha de caducidad indicada en el kit.

No lo congele. No abra el envase hasta el momento de realizar la prueba.
El tampón es estable hasta la fecha de caducidad desde su primer uso en rutina.

5. PRECAUCIONES DE USO

Para uso diagnóstico *in vitro*. Solo para uso de profesionales de la sanidad.

5.1 Precauciones de higiene y seguridad

- Este kit de prueba solo podrá ser manipulado por personal debidamente formado y cualificado. Lleve prendas de protección adecuadas, guantes y protección ocular/facial y manipule el kit conforme a las buenas prácticas de laboratorio exigidas.

- El kit de prueba contiene componentes de sangre humana. No existe ningún método conocido que pueda ofrecer una garantía absoluta de ausencia de agentes infecciosos. Por lo tanto, todos los hemoderivados de sangre humana, reactivos y muestras humanas deben manipularse como potenciales transmisores de enfermedades infecciosas, siguiendo para ello las precauciones recomendadas por las normativas nacionales, regionales y locales.

- Salpicaduras biológicas: Las salpicaduras de materiales de origen humano deben tratarse como potencialmente infecciosas.

  Las salpicaduras que no contengan ácido deben descontaminarse inmediatamente, incluyendo el área de salpicadura, los materiales y cualquier otra superficie o equipo contaminados, usando para ello un producto químico desinfectante adecuado y efectivo para los potenciales peligros biológicos relacionados con las muestras en cuestión (por norma general, una dilución de 1:10 de lejía de uso doméstico, etanol o isopropanol al 70-80%, un yodóforo [como 0.5% Wescodyne™ Plus, etc.), tras lo cual deberán secarse con un paño.

  NOTA: No coloque soluciones que contengan lejía en el autoclave

- Deseche todas las muestras y todo el material utilizado para realizar la prueba como si contuvieran un agente infeccioso. Los residuos del laboratorio, sustancias químicas o residuos biológicos potencialmente peligrosos deben manipularse y desecharse siguiendo todas las regulaciones locales, regionales y nacionales.

- Para más información acerca de las recomendaciones de precaución y peligros relativos a ciertos componentes químicos de este kit de prueba, consulte el/los pictograma(s) mencionado(s) en las etiquetas y la información indicada al final de las instrucciones de uso. La Hoja de datos de seguridad de materiales está disponible en www.bio-rad.com.

5.2 Precauciones relativas al procedimiento

5.2.1. Preparación

- Lea completo el prospecto del producto antes de utilizar este ensayo. Siga detenidamente las instrucciones, ya que de lo contrario podría verse afectada la precisión de los resultados de la prueba.
- La utilización de este kit de prueba con tipos de muestras distintos a los específicamente aprobados para su uso con este dispositivo podría afectar a la precisión de los resultados de la prueba.
- Esta prueba debe realizarse a una temperatura de 18°C a 30°C. Si el kit se guarda refrigerado, antes de usarlo espere al menos 30 minutos para que los reactivos se estabilicen a temperatura ambiente.
- NO USAR el dispositivo de prueba si no hay paquete desecante en el envase del dispositivo. Deseche el dispositivo de prueba y use uno nuevo de un envase que sí contenga un paquete desecante.
- NO USAR el dispositivo de prueba si el envase está dañado.

- Cada dispositivo de prueba es de un solo uso.
- No usar el dispositivo de prueba o el reactivo del kit después de sus fechas de caducidad. Compruebe siempre las fechas de caducidad antes de proceder con la prueba.
- No mezcle reactivos con distintos números de lote de kit.
- Para la lectura de los resultados de la prueba es necesaria una iluminación adecuada.
- Si el kit de prueba se guarda a temperaturas fuera del rango de temperatura de almacenamiento (de 2°C a 30°C), o se usa a temperaturas fuera del rango de temperatura de funcionamiento (de 18°C a 30°C), use los controles Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Controls, Ref: 72329, para garantizar el correcto rendimiento de la prueba.

5.2.2 Procesamiento

- Tras abrirse la bolsa cerrada, el dispositivo debe usarse en un período máximo de 60 minutos.
- No cambie el procedimiento del ensayo.

6. MUESTRAS

El Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay puede realizarse en muestras obtenidas por punción digital de sangre entera, sangre venosa, suero o plasma.

6.1 Tipos de muestra

Sangre venosa entera

Extraiga la sangre siguiendo el procedimiento de laboratorio para la obtención de sangre venosa. Recoja la muestra en un tubo que contenga anticoagulante de tipo EDTA, heparina o citrato. Asegúrese de que el contenido del tubo de sangre está correctamente mezclado antes de proceder con el muestreo. Use una pipeta de laboratorio para extraer 15 µl de la sangre. Realice la prueba inmediatamente, siguiendo para ello las instrucciones del epígrafe "Procedimiento de la prueba".

Sangre entera por punción digital

Limpie el dedo de la persona que se va a someter a la prueba usando una toallita antiséptica. Espere a que el dedo se seque o séquelo con una gasa estéril. Usando una lanceta estéril, realice la punción en la piel justo por fuera del centro de la yema del dedo y limpie la primera gota con una gasa estéril; evite apretar la punta del dedo para acelerar el sangrado, ya que podría diluir la sangre por el exceso de líquido tisular. Recoja15 µl de la muestra de la segunda gota, tocando para ello la gota de sangre con la pipeta de microtubo desechable incluida, hasta que la pipeta esté llena siguiendo el procedimiento que se explica más abajo.

Realice la prueba inmediatamente, siguiendo para ello las instrucciones del epígrafe "Procedimiento de la prueba".

Suero o plasma

Extraiga la sangre siguiendo el procedimiento de laboratorio para la obtención de muestras de suero o plasma. Recoja las muestras de suero en tubos contenedores de agente de coagulación que no contengan ningún tipo de anticoagulante (suero). Recoja las muestras de plasma en tubos que contenga anticoagulantes de tipo EDTA, heparina o citrato. Recoja las muestras en un contenedor limpio siguiendo los procedimientos estándar de laboratorio. Asegúrese de que el contenido del tubo de suero o plasma está correctamente mezclado antes de proceder con el muestreo. Use una pipeta de laboratorio para extraer 5 µl de la muestra. Realice la prueba inmediatamente, siguiendo para ello las instrucciones del epígrafe "Procedimiento de la prueba".

6.2 Manipulación de la muestra

La muestra obtenida por punción digital de sangre entera debe analizarse inmediatamente después de su extracción.

Las muestras de sangre entera venosa pueden analizarse inmediatamente o guardarse a una temperatura de 2°C a 8°C durante un máximo de 3 días desde su extracción antes de proceder con la prueba.

NO CONGELAR LA SANGRE ENTERA.

Las muestras de suero y plasma pueden analizarse inmediatamente o guardarse a una temperatura de 2°C a 8°C durante un máximo de 7 días desde su extracción antes de proceder con la prueba.

Para su almacenamiento a largo plazo, las muestras de suero y plasma deben congelarse (a -20°C o menos).

Las muestras no deberán usarse si han sido sometidas a más de 5 ciclos de descongelación/congelación. Mezcle a fondo y suavemente las muestras tras la descongelación, y espere a que alcancen la temperatura ambiente.

No se han observado interferencias en muestras con contenido de hasta 200 mg/l de bilirrubina, o en muestras lipémicas con contenido de hasta 33 g/l de trioleína, o muestras hemolizadas con contenido de hasta 2 g/l de hemoglobina. En caso de albuminemia o proteinemia anormalmente elevadas (120 g/l) tampoco se ha observado interferencia alguna.

6.3 Transporte de las muestras

Si se van a transportar las muestras, deben empaquetarse según las normativas en materia de transporte de agentes etiológicos.

Las muestras de sangre entera venosa deben transportarse refrigeradas con bolsas de frío o hielo húmedo.

Las muestras de suero y plasma deben transportarse congeladas en hielo seco.

7. PROCEDIMIENTO

7.1 Materiales necesarios

Materiales suministrados

- Dispositivo (20 unidades), cuentagotas de tampón (1 x 5 ml) y microtubos 15 µl (1 x 20) por kit.
- Ver § 4.1 Descripción.

Materiales necesarios que se venden por separado

- Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Controls, Ref: 72329.

Materiales necesarios pero no suministrados

- Reloj u otro dispositivo de temporización.
- Pipeteador con capacidad para 5 µl (suero/plasma) y 15 µl (sangre venosa) de muestra.
- Guantes de un solo uso.
- Contenedores para la eliminación de materiales clasificados como peligro biológico.

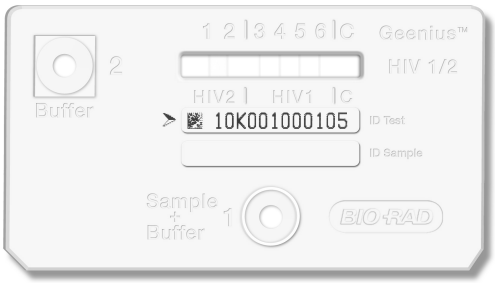
7.2 Preparación de los reactivos

Todos los componentes para el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay están listos para usar como se entregan.

7.3 Procedimiento de ensayo

PROCEDIMIENTO con sangre entera

Saque el dispositivo Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay de su envase y	**Figura 1**

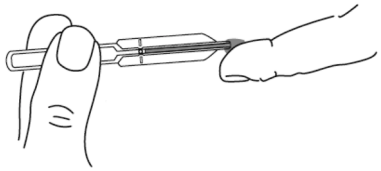
1. colóquelo sobre una superficie plana (no es necesario sacar el desecante del envase). **NOTA** : Si no hay desecante en el envase, NO USE EL DISPOSITIVO. Deseche el dispositivo de prueba y use uno nuevo. Etiquete el dispositivo de prueba con la ID del paciente o el número de identificación (ver figura 1 abajo). El dispositivo Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay tiene seis (6) líneas de color azul en el área Test (no hay líneas azules en el área Control); si falta alguna de las 6 líneas de color, NO USE EL DISPOSITIVO. Deseche el dispositivo de prueba y use uno nuevo.	

Sangre entera venosa
Ver preparación de la muestra en § 6.1 Tipos de muestra.

Sangre entera por punción digital
Ver preparación de la muestra en § 6.1 Tipos de muestra.

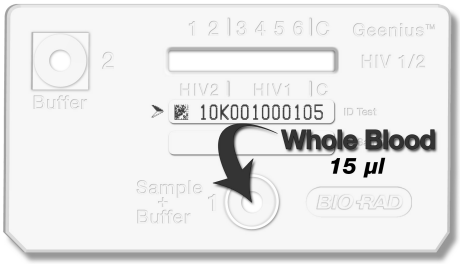
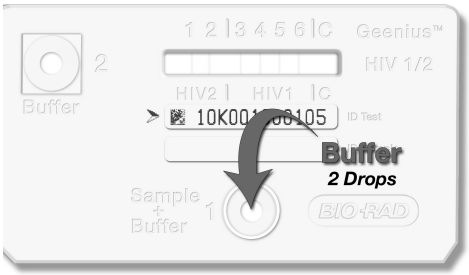
Paso 1:

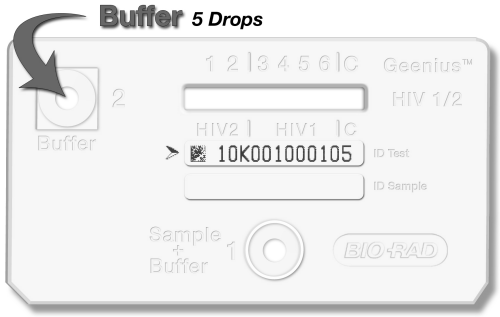
Sujete el microtubo de 15µL horizontalmente y toque la gota de sangre con la punta. La acción capilar atraerá automáticamente la muestra a la línea de llenado y se detendrá.



Paso 2:

Para expulsar la muestra, alinee la punta del tubo con el contenedor final de la muestra y apriete la perilla. Si la muestra no sale adecuadamente, sujete el tubo verticalmente y deslice un dedo sobre el orificio de salida. A continuación, alinee la punta con el contenedor final de la muestra y apriete la perilla.

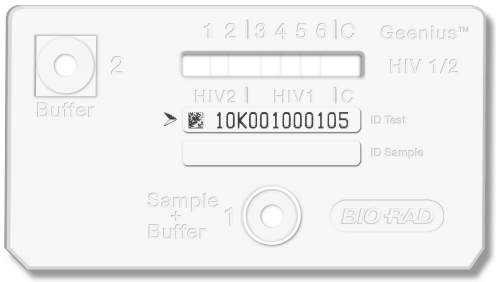
2.	Dispense 15 µl de sangre entera en el centro del pocillo SAMPLE + BUFFER 1 del dispositivo (ver Figura 2 abajo). Para la sangre entera venosa, use una pipeta de laboratorio. Para la sangre entera obtenida por punción digital, siga el protocolo usando el microtubo de 15 µl del kit (ver pasos 1 y 2 arriba). **Figura 2**  	3	**Inmediatamente** después de la adición de la muestra, use el cuentagotas de tampón para **añadir 2 gotas** de tampón en el pocillo SAMPLE + BUFFER 1 (ver Figura 3 abajo). **Figura 3** 

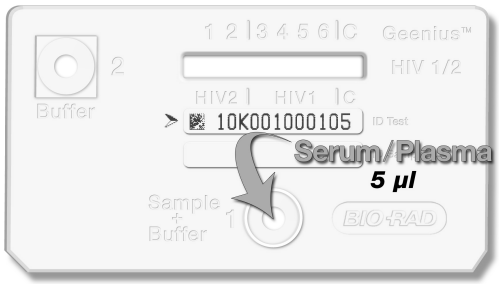
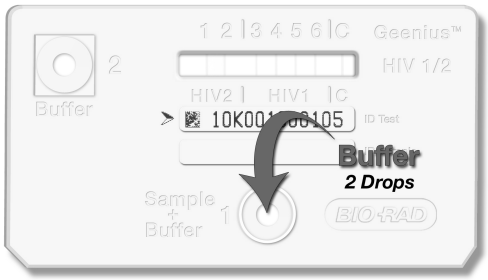
4. **Espere 5-7 minutos** las 6 líneas TEST de color azul han desaparecido del área TEST rectangular. De no ser así, deseche el dispositivo de prueba y repita el procedimiento con un nuevo dispositivo de prueba. NOTA: Puede que quede un ligero color azulado-verdoso en la membrana, pero no deben observarse las líneas coloreadas en este punto. Use el cuentagotas de tampón para **añadir 5 gotas** de tampón en el pocillo BUFFER 2 (ver figura 4 abajo).	**Figura 4** 

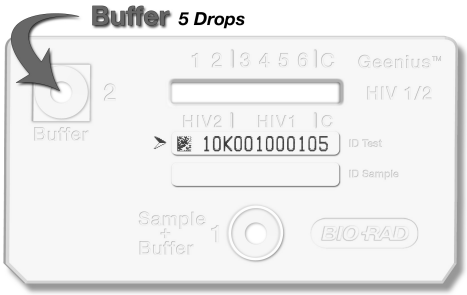
5. Lea los resultados transcurridos 20-30 minutos tras la adición de tampón en el pocillo BUFFER 2 **No lea los resultados después de 30 minutos** Lea los resultados en un área bien iluminada. **NOTA :** Deseche las puntas de la pipeta, el dispositivo de comprobación y el resto de materiales de la prueba en un contenedor especial para residuos biológicos peligrosos.	

PROCEDIMIENTO CON suero o plasma

Ver preparación de la muestra en § 6.1 Tipos de muestra.

1. Saque el dispositivo Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay de su envase y colóquelo sobre una superficie plana (no es necesario sacar el desecante del envase). **NOTA** : Si no hay desecante en el envase, NO USE EL DISPOSITIVO. Deseche el dispositivo de prueba y use uno nuevo. Etiquete el dispositivo de prueba con la ID del paciente o el número de identificación (ver figura 1 abajo). El dispositivo Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay tiene seis (6) líneas de color azul en el área Test (no hay líneas azules en el área Control); si falta alguna de las 6 líneas de color, NO USE EL DISPOSITIVO. Deseche el dispositivo de prueba y use uno nuevo.	**Figura 1** 

2.	Usando una pipeta de laboratorio, dispense 5 µl de suero / plasma en el centro del pocillo SAMPLE + BUFFER 1 del dispositivo (ver Figura 2 abajo). **Figura 2** 	3	Inmediatamente después de la adición de la muestra, use el cuentagotas de solución diluyente para **añadir 2 gotas** de tampón en el pocillo SAMPLE + BUFFER 1 (ver Figura 3 abajo). **Figura 3** 

4.	**Espere 5-7 minutos.** Las 6 líneas TEST de color azul deberían haber desaparecido del área TEST rectangular. De no ser así, deseche el dispositivo de prueba y repita el procedimiento con un nuevo dispositivo de prueba. NOTA: Puede que quede un ligero color azulado-verdoso en la membrana, pero no deben observarse las líneas coloreadas en este punto. Use el cuentagotas de solución diluyente para **añadir 5 gotas** de tampón en el pocillo BUFFER 2 (ver figura 4 abajo).	**Figura 4** 

5.	Lea los resultados transcurridos 20-30 minutos tras la adición de tampón en el pocillo BUFFER 2 **No lea los resultados después de 30 minutos** Lea los resultados en un área bien iluminada. **NOTA:** Deseche las puntas de la pipeta, los dispositivos de comprobación y el resto de materiales de la prueba en un contenedor especial para residuos biológicos peligrosos.

7.4 Control de calidad

7.4.1 Función de control incorporada

La línea de control sirve como control interno incorporado y confirma la adición de la muestra y el rendimiento adecuado de la prueba. Una línea rosa / púrpura aparecerá en el área CONTROL (C) si la prueba se ha realizado correctamente y el dispositivo está funcionando adecuadamente (ver: Interpretación de los resultados).

7.4.2 Control de calidad externo

Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Controls, Ref: 72329, disponibles por separado para su uso con el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay.

Se recomienda realizar los controles Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Controls en las siguientes circunstancias:

- Cuando se abra un lote de kit de prueba nuevo.
- Siempre que se reciba un nuevo envío de kits de prueba.
- Si la temperatura del área de almacenamiento de la prueba no está dentro del rango de 2°C - 30°C.
- Si la temperatura del área de prueba no está dentro del rango de 18°C - 30°C.
- A intervalos periódicos indicados por la empresa del usuario.

7.5 Criterios de validación de la prueba

Reactividad de la banda

Toda banda que sea visible, por tenue que sea, debe considerarse reactiva.

Criterios de validación

VÁLIDO:

Una prueba será válida sólo si aparece una línea rosa / púrpura en el área CONTROL (C), independientemente de si aparece o no una línea en el área TEST.

(La banda de control debe ser fuerte: si la banda es débil, no es aceptable como banda de control)

NO VÁLIDO:

Si no hay ninguna línea rosa / púrpura visible (aunque sea tenuemente) en el área CONTROL (C), la prueba será NO VÁLIDA.

Si es NO VÁLIDA, la prueba no puede interpretarse. Es necesario repetir la prueba de la muestra con un dispositivo nuevo.

7.6 Interpretación de los resultados

Las siguientes definiciones describen los criterios empleados por el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay para determinar la presencia o ausencia de anticuerpos contra VIH-1 y / o VIH-2.

El usuario analiza los perfiles de la banda específica de tipo combinado para cada ensayo siguiendo los criterios indicados en la siguiente tabla de interpretación de resultados.

7.6.1 Criterios de interpretación

Criterios de interpretación para VIH-1

Interpretación	Criterios de Bio-Rad
POSITIVO	2 bandas cualesquiera de las 4 líneas de prueba de VIH-1 con al menos 1 ENV - gp160 (Banda 4) ó gp41 (Banda 6)
NEGATIVO	Ninguna banda
INDETERMINADO	1ENV (Banda 4 ó 6) 1GAG (Banda 5) 1POL (Banda 3) 1GAG y 1POL (Bandas 5 y 3)

Criterios de interpretación para VIH-2

Interpretación	Criterios de Bio-Rad
POSITIVO	Debe haber presentes 2 bandas de VIH-2: gp36 y gp140 (Banda 1 y 2)
NEGATIVO	Ninguna banda
INDETERMINADO	1 ENV: gp36 (Banda 1) ó gp140 (Banda 2) sólo gp36 (Banda 1) sólo gp140 (Banda 2)

Criterios de interpretación globales para VIH-1/VIH-2

La siguiente tabla de interpretación de resultados describe los criterios empleados por el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay para interpretar los patrones de la banda específica de tipo combinado observados para cada ensayo.

RESULTADO VIH-2	RESULTADO VIH-1	INTERPRETACIÓN DEL ENSAYO GLOBAL
Negativo	Negativo	**VIH NEGATIVO**
Indeterminado	Negativo	**VIH-2 INDETERMINADO**
Negativo	Indeterminado	**VIH-1 INDETERMINADO**
Indeterminado	Indeterminado	**VIH INDETERMINADO**
Negativo	Positivo	**VIH-1 POSITIVO**
Indeterminado	Positivo	**VIH-1 POSITIVO**
Positivo	Negativo	**VIH-2 POSITIVO**
Positivo	Indeterminado	**VIH-2 POSITIVO**
Positivo	Positivo **caso 1** = 1 ENV VIH-1 (gp 160 ó gp41) + GAG ó POL **caso 2** = 2 ENV VIH-1 (gp 160 y gp41) +/- GAG y / o +/-POL	**VIH-2 POSITIVO (con reactividad cruzada de VIH-1)** **VIH POSITIVO NO TIPIFICABLE**

8. LIMITACIONES DE LA PRUEBA

8.1 Limitaciones generales

1. La lectura visual puede introducir cierta variabilidad en la conclusión final entre dos técnicos diferentes o dos pruebas diferentes: esta diferencia puede estar ligada a la subjetividad de la interpretación visual.
2. Para un resultado reactivo, la intensidad de las líneas de la prueba no tiene por qué corresponder necesariamente al título de anticuerpos de la muestra.
3. Se asume que una persona con resultado confirmado de VIH-1 Positivo o VIH-2 Positivo está infectada con el virus, salvo que esa persona haya participado en un estudio de la vacuna del VIH, ya que puede desarrollar anticuerpos contra la vacuna, y estar o no infectada con el virus VIH.
4. Los individuos infectados con VIH-1 y / o VIH-2 que estén recibiendo Terapia Antiretroviral Altamente Activa (Highly Active Anti-retrovirale Therapy, HAART) pueden producir resultados de falso negativo.
5. La variabilidad de los virus VIH-1 (grupo M y grupo O) y VIH-2 no excluye la posibilidad de reacciones de falso negativo. Aún no se conoce ningún método que pueda ofrecer una garantía absoluta de ausencia total del virus VIH.
6. Un resultado no reactivo no excluye la posibilidad de exposición al VIH o la infección por VIH. Una respuesta de anticuerpos a una exposición reciente puede tardar varios meses en alcanzar niveles detectables. Durante la primera fase de la infección puede darse una prueba de detección positiva asociada a una prueba de confirmación negativa; por lo tanto, un resultado negativo indica que la muestra sometida a la prueba no contiene anticuerpos anti-VIH detectables con el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay. No obstante, dicho resultado no excluye la posibilidad de infección reciente con VIH-1/VIH-2. Posteriormente deberá probarse una nueva muestra.
7. Un resultado indeterminado no excluye la posibilidad de exposición al VIH o la infección por VIH. Una respuesta de anticuerpos a una exposición reciente puede tardar varios meses en alcanzar niveles detectables. Durante la primera fase de la infección puede darse una prueba de detección positiva asociada a una prueba de confirmación indeterminada; por lo tanto, un resultado indeterminado indica que la muestra sometida a la prueba puede contener anticuerpos anti-VIH detectables con el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay. No obstante, dicho resultado no excluye la posibilidad de infección reciente con VIH-1/VIH-2. Posteriormente deberá probarse una nueva muestra.
8. El Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay está previsto para su uso como ayuda en el diagnóstico de la infección por VIH-1 y / o VIH-2. Los estados relacionados con el VIH y el SIDA son síndromes clínicos y su diagnóstico sólo puede establecerse de forma clínica.
9. El Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay SÓLO debe usarse con sangre capilar, sangre entera venosa, suero o plasma. La utilización de otros tipos de muestras o la comprobación de muestras de sangre entera de venopunción usando para ello un tubo que contenga un anticoagulante que no sea citrato, heparina o EDTA, puede no producir resultados precisos.
10. El Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay debe usarse conforme a las instrucciones indicadas en el prospecto de este producto para producir resultados precisos.
11. La lectura de los resultados antes de 20 minutos o después de 30 minutos desde la adición del tampón de migración al pocillo BUFFER 2 puede producir resultados erróneos.

8.2 Limitaciones de la interpretación del ensayo

Un perfil "indeterminado" no excluye una de las siguientes situaciones: seroconversión o una reacción cruzada con otros retrovirus**.** La homología entre los virus HIV-1 y HIV-2 puede dar lugar a reactividad cruzada entre los anticuerpos anti-VIH-1 y anti-VIH-2 contra los virus VIH-2 y VIH-1.

En algunos casos muy poco comunes, las muestras que cumplen los criterios de positivo a VIH-1 muestran cierta reactividad cruzada en una de las bandas VIH-2 Envelop. En la mayoría

de los casos dicho perfil que confirma una sola infección VIH-1 no excluye en muy raros casos la posibilidad de una seroconversión VIH-2 secundaria (sobreinfección).

Las muestras que cumplen los criterios de positivo a VIH-2 pueden mostrar reactividad cruzada en una o más bandas VIH-1. En la mayoría de los casos, un perfil indeterminado de VIH-1 asociado a un perfil positivo de VIH-2 confirma una sola infección por VIH-2. No obstante, no excluye la posibilidad de una seroconversión VIH-1 secundaria (sobreinfección).

Las muestras que cumplen los criterios de positivo tanto para VIH-1 como para VIH-2, suelen ser muestras positivas para VIH-2 que muestran reactividad cruzada VIH-1 cuando sólo tienen una banda Envelop detectada (gp160 o gp41). Dichos perfiles no excluyen la rara posibilidad de coinfección VIH-1-VIH-2.

Las muestras VIH no tipificables con las 4 bandas Envelop detectadas (todas las VIH-1 env y VIH-2) son, en la mayoría de los casos, muestras positivas VIH-2 con reactividad VIH2 que no pueden diferenciarse visualmente de la reactividad VIH-1. Dichos perfiles no excluyen la posibilidad de coinfección VIH 1/2.

Las muestras que cumplen los criterios de positivo tanto para VIH-1 como para VIH-2, en muy raras ocasiones son muestras positivas de VIH-1 que muestran reactividad cruzada VIH-2.

9. CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO

9.1 Estudio de precisión

Se sometió a prueba un panel de precisión (N=6) formado por 3 muestras de suero y 3 muestras de sangre entera de diferentes estados de VIH (VIH negativo, VIH-1 positivo, VIH-2 positivo). Para cada estudio de precisión y miembro del panel, se determinó un porcentaje de coincidencia como número de respuestas correctamente identificadas en comparación con el estado de la muestra.

9.1.1 Repetibilidad

El panel de precisión se testó en 10 repeticiones durante la misma serie. En la medición de repetibilidad se encontraron coincidencias del 100% para VIH negativo, VIH-1 positivo y VIH-2 positivo.

Grupo del panel	Resultados de repetibilidad para suero					Resultados de repetibilidad para sangre entera				
	N	NEG	IND	POS	coincidencia	N	NEG	IND	POS	coincidencia
VIH NEG	10	10	0	0	100%	10	10	0	0	100%
VIH-1 POS	10	0	0	10	100%	10	0	0	10	100%
VIH-2 POS	10	0	0	10	100%	10	0	0	10	100%

9.1.2 Precisión intermedia

Precisión por serie y día

El panel de precisión del suero se testó por duplicado en cada serie, con 2 series al día durante 10 días, y el panel de precisión de la sangre entera se testó por triplicado en cada serie, con 2 series al día durante 3 días. Se encontró que la precisión entre series y entre días tenía coincidencias del 100% para las muestras de VIH negativo, VIH-1 positivo y VIH-2 positivo.

Grupo del panel	Resultados de la precisión por serie y día para el suero					Resultados de la precisión por serie y día para sangre entera				
	N	NEG	IND	POS	coincidencia	N	NEG	IND	POS	coincidencia
VIH NEG	40	40	0	0	100%	18	18	0	0	100%
VIH-1 POS	40	0	0	40	100%	18	0	0	18	100%
VIH-2 POS	40	0	0	40	100%	18	0	0	18	100%

Precisión por lote y operador

El panel de precisión se probó por duplicado en 2 lotes de reactivo y por 3 operadores con 1 serie al día durante 3 días. Se encontró que la precisión entre operadores y entre lotes tenía coincidencias del 100% para las muestras de VIH negativo, VIH-1 positivo y VIH-2 positivo.

Grupo del panel	Resultados de la precisión por lote y operador para el suero					Resultados de la precisión por lote y operador para sangre entera				
	N	NEG	IND	POS	Coincidencia	N	NEG	IND	POS	Coincidencia
VIH NEG	36	36	0	0	100%	36	36	0	0	100%
VIH-1 POS	36	0	0	36	100%	36	0	0	36	100%
VIH-2 POS	36	0	0	36*	100%	36	0	0	36	100%

* 2 repeticiones dieron reactividad cruzada de VIH-1

9.2 Rendimiento clínico

9.2.1 Especificidad diagnóstica

Donantes de sangre

Un total de 400 muestras (suero, plasma y sangre venosa) extraídas de 300 primeros donantes no seleccionados conocidos, se comprobaron en el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay en un banco de sangre. 398 muestras fueron negativas y 2 indeterminadas. Los resultados indeterminados que representan 0.5% (2/400) de las muestras totales no se ha considerado como falso positive. Especificidad global (verdaderos negativos/ verdaderos negativos + falsos positivos) en los 398 especímenes fué del 100.0% (398/398) con un intervalo de confianza al 95% de [99.1; 100.0].

Especificidad en donantes de sangre	Número Total de muestras	Negativo	Indeterminado	Positivo	Especificidad (%)	95 CI (%)
Suero (SSTII Gel sep)	100	98	2 (**)	0	100.0 (98/98)	[96.3 - 100.0]
Plasma (*) (EDTA-K2)	100	100	0	0	100.0 (100/100)	[96.4 - 100.0]
Sangre venosa entera (EDTA-K2)	200	100	0	0	100.0 (200/200)	[98.2 - 100.0]
TOTAL 300 donantes	400	398	2 (**)	0	100.0 (398/398)	[99.1 - 100.0]

(*) muestras de plasma emparejadas con muestras de sangre venosa entera obtenidas de los mismos 100 donantes
(**) los resultados indeterminados no han sido considerados como falsos positivos/se necesita más investigación

Pacientes hospitalizados y mujeres embarazadas

Se testaron un total de 508 muestras de 326 pacientes hospitalizados en el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay en 2 ubicaciones diferentes. De entre estos pacientes, 99 corresponden a muestras sólo de suero, 100 a muestras sólo de sangre entera, 72 a muestras de suero y sangre entera, 30 a muestras de suero, plasma y sangre entera, y 25 a muestras de suero, plasma y sangre capilar.
También se sometieron a prueba 30 muestras de suero de mujeres embarazadas de 2 ubicaciones.
Las muestras de sangre entera venosa y las muestras de plasma se recogieron en tubos EDTA-K2 y el suero en tubos SSTII con gel separador. No se usó ningún tipo de coagulante para la recopilación de sangre capilar.

529 muestras fueron negativas y 9 indeterminadas. Los resultados indeterminados que representan 1.7% (9/538) de las muestras totales no se han considerado como falsos positivos. Especificidad global (verdaderos negativos/ verdaderos negativos + falsos positivos) en las 529 muestras fué del 100.0% (529/529) con un intervalo de confianza al 95% de [99.3; 100.0].

Ubicación	Pacientes	Suero Fresco /SSTII Gel	Plasma Fresco /EDTA-K2	Sangre venosa fresca /EDTA-K2	Sangre Capilar Fresca	Total muestras	Mujeres embarazadas (suero congelado)	Total muestras
Ubicación 1	99	99	/	/	/	99	10	109
Ubicación 2	227	/ 72 30 25	/ / 30 25	100 72 30 /	/ / / 25	100 144 90 75	/ / / /	100 144 90 75
Ubicación 5		/	/	/	/		20	20
Total	**326**	**226**	**55**	**202**	**25**	**508**	**30**	**538**
Negativo **Indeterminado** **Positivo**	/	221 5(*)(***) **0**	54 1(*)(***) **0**	201 1(*)(***) **0**	25 0 **0**	501 7 (***) **0**	28 2 (***) **0**	529 9 (***) **0**
Especificidad (%) **95 CI (%)**	/ /	**100.0 (221/221)** [98.3 - 100.0]	**100.0 (54/54)** [93.4 - 100.0]	**100.0 (201/201)** [98.2 -100.0]	**100.0 (25/25)** N/A(**)	**100.0 (501/501)** [99.3 - 100.0]	**100.0 (28/28)** N/A(**)	**100.0 (529/529)** [99.3 - 100.0]

(*) 1 paciente tuvo 1 resultado indeterminado para suero, sangre venosa y plasma
(**) no aplicable con población N<30
(***) los resultados indeterminados no han sido considerados como falsos positivos / se necesita más investigación

Donantes de sangre con resultados de falso positivo en detección

Se testaron un total de 275 muestras de suero de donantes de sangre con resultados de falso positivo con los ensayos de detección ELISA para VIH en el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay en dos ubicaciones clínicas.
258 muestras fueron negativas y 17 indeterminadas. Los resultados indeterminados que representan 6.2% (17/275) de las muestras totales no se han considerado como falso positivo. Especificidad global (verdaderos negativos/ verdaderos negativos + falsos positivos) en las 258 muestras fue de 100.0% (258/258) con un intervalo de confianza al 95% de [98.6; 100.0].

Especificidad en donantes de sangre	Número total de muestras	Negativo	Indeterminado	Positivo	Especificidad (%)	95 CI (%)
TOTAL 275 donors	275	258	17 (*)	0	100.0 (258/258)	[98.6 - 100.0]

(*) Los resultados indeterminados no han sido considerados como falsos positivos/ se necesita más investigación

9.2.2 Sensibilidad diagnóstica

Pacientes infectados con VIH-1

Se testaron un total de 599 muestras de 263 pacientes confirmados como infectados con VIH-1 de 2 ubicaciones (155 pacientes en la ubicación 1 y 108 pacientes en la ubicación 2) en el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay
En la ubicación 1, se comprobaron 108 muestras de suero fresco y plasma emparejado, 5 de suero fresco y 50 cepas de VIH-1 genotipadas (2 CRF01, 5 CRF02, 1 CRF05, 1 CRF06, 2 CRF09, 1 CRF11, 1 CRF12, 1 CRF13, 1 CRF14, 1 CRF15, 1 CRF18, 1 CRF19, 1 CRF22, 1 CRF27, 1 CRF30, 1 CRF36, 1 CRF42, 4 subtipo A, 5 subtipo B, 2 subtipo C, 2 subtipo D, 2 subtipo F, 2 subtipo G, 2 subtipo H, 2 subtipo J, 1 subtipo K, 5 grupo O).
En la segunda ubicación, de los 108 pacientes, 82 correspondían a muestras de sangre entera, suero y plasma, 20 a sangre entera, sangre entera capilar, suero y plasma, y 6 a sangre entera capilar, suero y plasma.

Las muestras de sangre entera venosa y las muestras de plasma se recogieron en tubos EDTA-K2 y las muestras de suero en tubos SSTII con gel separador.
Las 599 muestras fueron VIH-1 positivas, dando un valor de sensibilidad total del 100,0% (599/599) con un intervalo de confianza al 95% de [99,4 - 100,0].
La sensibilidad al VIH-1 de los pacientes fue del 100% (263/263).

Del total de 599 muestras, 3 muestras se identificaron como no tipificables en lugar de VIH-1 positivas, por lo que la capacidad de diferenciación del VIH-1 del Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay fue del 99.5% (596/599) con un intervalo de confianza al 95% de [98,5 - 99,9].

Ubicación	Pacientes	Suero fresco (SSTII Gel)	Suero genotipado	Plasma fresco (EDTA-K2)	Sangre venosa fresca (EDTA-K2)	Sangre capilar fresca	Total muestras
Ubicación 1 N= 155	100 5 50	/ 5 /	/ / 50	100 / /	100 / /	/ / /	200 5 50
Ubicación 2 N= 108	82 20 6	82 20 6	/ / /	82 20 6	82 20 /	/ 20 6	246 80 18
Total	**263**	**113**	**50**	**208**	**202**	**26**	**599**
VIH-1 Positivo		113	49	207	201	26	
VIH no tipificable		0	1	1(*)	1(*)	0	
Sensibilidad (%)		**100,0 (113/113)**	**100,0 (50/50)**	**100,0 (208/208)**	**100,0 (202/202)**	**100,0 (26/26)**	**100,0 (599/599)**
95 CI (%)		[97,8 - 100,0]		[98,2 - 100,0]	[98,2 -100,0]	N/A(**)	[99,4 - 100,0]

(*) muestras de plasma emparejadas con muestra de sangre venosa obtenida del mismo paciente infectado de VIH-1
(**) no aplicable con población N<30

Pacientes infectados con VIH-2

Se testaron un total de 283 muestras de 172 pacientes confirmados con infectados por VIH-2 (suero, plasma, sangre venosa y sangre capilar con algunas muestras emparejadas extraídas de los mismos pacientes) en el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay en tres ubicaciones clínicas. 66 muestras de suero se obtuvieron de dos colecciones de muestras de ubicaciones clínicas. El resto de muestras se extrajeron directamente de los pacientes.
Las muestras de sangre entera venosa y las muestras de plasma se recogieron en tubos EDTA-K2 o EDTA-K3 y las muestras de suero en tubos SSTII con gel separador o tubos secos.

281 muestras fueron VIH positivas y 2 VIH-2 indeterminadas, dando un valor de sensibilidad total del 99,3% (281/283) con un intervalo de confianza al 95% de [97,5 - 99,9]. Los dos resultados indeterminados para VIH-2 (gp140 no detectada) se obtuvieron en suero y sangre entera extraídas del mismo paciente con gp105 negativo con un ensayo de confirmación de VIH-1/2 con marca de homologación de la CE. Los resultados indeterminados que representan 0.7% (2/283) de las muestras totales no se han considerado como falsos negativos. La sensibilidad global (verdaderos positivos/ verdaderos positivos + falsos negativos) en las 281 muestras fué de 100.0% (281/281) con un intervalo de confianza al 95% de [98.7; 100.0].

172 de 283 se identificaron correctamente como VIH-2 positivas (con o sin reactividad cruzada a VIH-1) o VIH-2 indeterminadas y no tipificables VIH 111, por lo que la capacidad de diferenciación del VIH-2 del Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay fue del 60,8% (172/283) con un intervalo de confianza al 95% de [54,8 - 66,5].

Ubicación	Pacientes	Suero Fresco (SSTII Gel)	Suero congelado	Plasma Fresco (EDTA-K2)	Sangre Venosa fresca (EDTA-K2 or K3)	Sangre Capilar fresca	Total muestras
Ubicación 1	5 16	5 /	/ 16	5 /	2 /	3 /	15 16
Ubicación 2	50	/	50	/	/	/	50
Ubicación 3	101	101	/	/	101	/	202
Total	**172**	**106**	**66**	**5**	**103**	**3**	**283**
HIV-2 Positivo	/	33	15	3	28	3	82
HIV-2 positivo con reactividad HIV-1		33	19	1	35	0	88
HIV no		39	32	1	39	0	111

tipificable							
Indeterminado		1(*)(***)	0	0	1(*)(***)	0	2 (***)
Sensibilidad (%)		**100.0 (171/171)**		**100.0 (5/5)**	**100.0 (102/102)**	**100.0 (3/3)**	**100.0 (281/281)**
95 CI (%)		**[97.9 - 100.0]**		**N/A****	**[96.5 - 100.0]**	**N/A****	**[98.7 – 100.0]**

(*) muestras de suero emparejadas con muestra de sangre venosa obtenida del mismo paciente infectado de VIH-2
(**) no aplicable con población N<30
(***)los resultados indeterminados no han sido considerados como falsos negativos/ se necesita más investigación

Pacientes coinfectados por VIH-1/VIH-2

Se testaron un total de 22 muestras de 15 pacientes confirmados como coinfectados por VIH-1/ VIH-2 (13 suero, 2 plasma y 7 emparejadas de sangre venosa entera extraída de los mismos 7 pacientes) en el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay en dos ubicaciones clínicas. Seis muestras de suero y 2 de plasma se obtuvieron de una ubicación de recogida de muestras clínicas y las siete muestras emparejadas de suero-sangre venosa entera se extrajeron directamente de los pacientes en otra ubicación clínica.
La sensibilidad total fue del 100% (22/22) (suero y sangre venosa entera) sin resultados indeterminados.
En el primer intento, todas las muestras se identificaron correctamente como no tipificables VIH (VIH-1 positivo con dos detecciones de envoltura y VIH-2 positivo), excepto una muestra de sangre entera y una muestra de suero. La sangre entera se detectó incorrectamente como VIH-2 positiva debido a una sobreinfección reciente. Tras una segunda prueba pocas semanas después, este paciente fue determinado correctamente como no tipificable VIH. El suero se detectó incorrectamente como VIH-2 positivo con reactividad VIH-1 en lugar de no tipificable VIH, pero también se identificó incorrectamente como VIH-2 positivo (sin reactividad VIH-1) en varios ensayos de confirmación de VIH con marca CE. 21 de 22 muestras se detectaron correctamente como no tipificables VIH tras una segunda visita del paciente. Por lo tanto, la capacidad de diferenciación del HIV-1+2 del Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay fue del 95,5% (21/22).

Muestras de seroconversión VIH-1

La sensibilidad del Geenius™ HIV1/2 Confirmatory Assay ha sido evaluada con 32 paneles de seroconversión (154 muestras). El 41,6% (64/154) fueron positivas con el Geenius™ HIV1/2 Confirmatory Assay, mientras que el 12,3% (19/154) fueron positivas con un ensayo Western-Blot con marca CE. La detección del primer punto de sangrado positivo fue de media antes de 1,4 (44/32) puntos de tiempo por panel con el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay.

En la comprobación de 83 muestras de seroconversión temprana (negativas o indeterminadas por Western-Blot), el 10,8% (9/83) fueron positivas con el Geenius™HIV1/2 Confirmatory Assay.

Partiendo de 10 muestras de seroconversión comprobadas en una ubicación clínica y en comparación con el mismo ensayo Western-Blot de referencia, el Geenius™ HIV1/2 Confirmatory Assay fue más sensible en la detección de anticuerpos contra gp41 y mostró una sensibilidad similar para la detección de anticuerpos contra gp160.

El Geenius™ HIV1/2 Confirmatory Assay está a la vanguardia en términos de sensibilidad evaluada con paneles de seroconversión de VIH.

9.3 Especificidad analítica

9.3.1 Reactividad cruzada

Se testaron 251 muestras con reactividad cruzada potencial representando 29 estados / enfermedades distintas, con positivo para los siguientes marcadores en el Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay en diferentes ubicaciones clínicas.

HTLV I/ II (20), Hepatitis C (10 HCV), Hepatitis B (10 anti-HBS) y Hepatitis A (10 HAV IgG); Citomegalovirus (10 CMV IgG), Epstein-Barr (10 EBV IgG), Herpes Simple (10 HSV), Rubeola IgG (10), Toxoplasmosis IgG (5), Sífilis IgG (10), Cándida (10), Malaria (26), Dengue (2), Leishmaniasis

(2), Vaccinia (10), Vacuna antigripal (5 Gripe), Diálisis (10), HAMA (10), Factor reumatoide (10), Multi-transfusión (10), Mieloma (5) Hemofilia (10), Autoinmunidad por Lupus eritematoso sistémico (12 LES), Esclerodermia (2), Sjogrens (2), Enfermedad mixta del tejido conectivo (2 EMTC), Anticuerpos antinucleares (3 ANA), Cáncer (5), Cirrosis (5) y Mujeres multíparas (5).

Del total de 251 muestras difíciles, 245 muestras se identificaron como negativas y 6 como indeterminadas (eran indeterminadas con Western-Blot para VIH-1 y positivas para malaria).
Los resultados indeterminados que representan 2.4% (6/251) de las muestras totales no se han considerado como falso positive. Especificidad global (verdaderos negativos/ verdaderos negativos + falsos positivos) fué de 100.0% (245/245) con un intervalo de confianza al 95% de [98.5 - 100.00].

9.4 Efecto de gancho

Se estudió el posible efecto de gancho comprobando 2 muestras de VIH-1 y 2 de VIH-2 con elevado título, puras y diluidas. No observaron resultados negativos ni tampoco de baja intensidad con las muestras positivas de VIH-1 y VIH-2 de elevado título en estado puro, en comparación con sus formas más diluidas (1:10 a 1:100000). La equivalencia de resultados entre las muestras diluidas y no diluidas muestra la ausencia de efecto de gancho.

10. Referencias bibliográficas.

1. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., et al.: Isolation of T-lymphotropic retroviruses from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983, 220:868-871.
2. Gallo, R.C., Salahuddin, S.Z., Popovic, M., et al.: Frequent detection and isolation of cytophatic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984, 224:500-503.
3. Clavel, F., Guetard, D., Brun-Vézinet, F.: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986, 233:343-346.
4. Rey, F., Salaun, D., Lesbordes, J.L. et al.: Evidence for HIV-1 and HIV-2 double infection in Central African Republic. Lancet, II, 1986, 1391-1392.
5. Gnann, J., McCormick, J.B., Mitchell, S., Nelson, J., Oldstone, M.: Synthetic peptide Immunoassay distinguishes HIV Type 1 and HIV Type 2 Infections. Science 1987, 237:1346-1349.
6. De Cock, K.M., Brun-Vézinet, F., Soro, B: HIV-1 and HIV-2 infections and AIDS in West Africa. AIDS 1991, 5(Suppl 1):S21-28.
7. Simon, F., Souquiere, S., Damond, F., Kfutwah, A., Makuwa, M., et al.: Synthetic peptide strategy for the detection of and discrimination among highly divergent primate lentiviruses. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17:937-952.
8. Rouet, F., Ekouevi, D.K., Inwoley, A., Chaix, M.L., Burgard, M., et al.: Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serail serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. J Clin Microbiol 2004, 42:4147-4153.
9. HIV-2 Infection surveillance-United States, 1987-2009 MMWR 2011, 60(29):985-988.
10. Ciccaglione, A.R., Miceli, M., Pisani, G., et al.:I mproving HIV-2 detection by a combination of serological and nucleic acid amplification tests assays. J Clin Microbiol 2010, 48(8):2902-2908.
11. Association of Public Health Laboratories, HIV testing algorithms: A status report. http://www.aphl.org/hiv/statusreport. Accessed 4 August 2010
12. Update on HIV Diagnostic Testing Algorithms. J Clin Virol 2011, 52(1).

(BG) • Този продукт съдържа човешки или животински компоненти. Бъдете внимателни при работа с него.
(CZ) • Tento výrobek obsahuje lidské nebo zvířecí komponenty. Zacházejte s ním opatrně.
(DE) • Dieses Produkt enthält Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs. Vorsichtig handhaben.
(DK) • Dette produkt indeholder humane og animalske komponenter. Skal behandles med forsigtighed.
(EE) • Käesolev toode sisaldab inim-või loomseid komponente. Käsitseda ettevaatlikult.
(EN) • This product contains human or animal components. Handle with care.
(ES) • Este producto contiene componentes humanos o animales. Manejar con cuidado.
(FI) • Tässä tuotteessa on ihmisestä tai eläimistä peräisin olevia osia. Käsittele varovasti.
(FR) • Ce produit contient des composants d'origine humaine ou animale. Manipuler avec précaution.
(GR) • Αυτό το προϊόν περιέχει ανθρώπινα ή ζωικά στοιχεία. Χειριστείτε το με προσοχή.
(HU) • A készítmény emberi vagy állati eredetű összetevőket tartalmaz. Óvatosan kezelendő.
(IT) • Questo prodotto contiene componenti umane o animali. Maneggiare con cura.
(LT) • Šiame produkte yra žmogiškosios arba gyvūninės kilmės sudėtinių dalių. Elgtis atsargiai.
(LV) • Šis produkts satur cilvēkiem vai dzīvniekiem paredzētas sastāvdaļas. Apieties uzmanīgi.
(MT) • Dan il-prodott fih komponenti umani jew tal-annimali. Użа b'attenzjoni.
(NL) • Dit product bevat menselijke of dierlijke bestanddelen. Breekbaar.
(NO) • Dette produktet inneholder humane eller animalske komponenter. Håndteres med forsiktighet.
(PL) • Niniejszy produkt zawiera składniki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego. Należy obchodzić się z nim ostrożnie.
(PT) • Este medicamento contém componentes de origem humana ou animal. Manuseie com cuidado.
(RO) • Acest produs conține materiale de origine umană sau animală. Manevrați-l cu grijă.
(SE) • Denna produkt innehåller beståndsdelar från människa eller djur. Hantera produkten varsamt.
(SI) • Izdelek vsebuje človeške ali živalske sestavine. Rokujte previdno.
(SK) • Tento výrobok obsahuje ľudské alebo zvieracie zložky. Narábajte s ním opatrne.

EUH 208: Contiene gentamicina. Puede producir reacciones alérgicas.

Bio-Rad
3, Boulevard Raymond Poincaré
92430 Marnes-la-Coquette Francia
Tel. : +33 (0) 1 47 95 60 00
Fax: +33 (0) 1 47 41 91 33
www.bio-rad.com

CE 0459

2013/01
883601