

Instrucciones de uso

FlexStar[®]

**Norovirus Type & Rotavirus
RT-PCR Detection Mix 1.5**

05/2022 ES

Gastrointestinal

FlexStar[®]

Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5

Para utilizar con

CFX96™ Deep Well Dx System (Bio-Rad)

CFX96™ Dx System (Bio-Rad)

QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)

Rotor-Gene® Q5/6 plex Platform (QIAGEN)



FS0071543



96



05 2022



altona Diagnostics GmbH • Mörkenstr. 12 • D-22767 Hamburg

Contenido

1.	Acerca de estas instrucciones de uso.....	6
2.	Uso indicado.....	6
3.	Contenido del producto.....	7
4.	Almacenamiento	8
5.	Información general.....	9
6.	Descripción del producto.....	10
6.1	Componentes	11
6.2	Instrumentos de PCR en tiempo real	12
6.3	Tipos de muestras	13
7.	Material necesario, pero no proporcionado	13
8.	Advertencias, precauciones y limitaciones.....	14
9.	Procedimiento	16
9.1	Recogida, manipulación y almacenamiento de muestras	16
9.2	Preparación de las muestras.....	17
9.3	Configuración de master mix.....	18
9.4	Configuración de reacción.....	20
10.	Programación del instrumento de PCR en tiempo real.....	21
10.1	Configuración	21
10.2	Detectores de fluorescencia (colorantes).....	21
10.3	Perfil de temperatura y detección de fluorescencia.....	22
11.	Análisis de datos.....	22
11.1	Validez de las series de pruebas diagnósticas.....	23
11.1.1	Serie válida de pruebas diagnósticas.....	23

11.1.2	Serie no válida de pruebas diagnósticas.....	23
11.2	Interpretación de los resultados	23
11.2.1	Análisis cualitativo	24
12.	Evaluación del rendimiento	25
12.1	Heces	25
12.1.1	Sensibilidad analítica.....	25
12.1.2	Especificidad analítica.....	28
12.1.2.1	Muestras negativas	29
12.1.2.2	Sustancias interferentes.....	29
12.1.2.3	Reactividad cruzada.....	30
12.1.3	Precisión.....	31
12.1.4	Índice de fallo total.....	34
12.1.5	Arrastre.....	34
12.1.6	Rendimiento clínico	34
13.	Eliminación	36
14.	Control de calidad.....	37
15.	Asistencia técnica.....	37
16.	Bibliografía	38
17.	Marcas comerciales y aviso legal.....	38
18.	Explicación de los símbolos	39
19.	Historial de revisiones.....	41

1. Acerca de estas instrucciones de uso

En este manual, los términos PRECAUCIÓN y NOTA tienen los significados siguientes:

PRECAUCIÓN



Destaca instrucciones o procedimientos operativos que, si no se siguen correctamente, pueden provocar lesiones personales o afectar al rendimiento del producto. Contacte con el soporte técnico de Altona Diagnostics para recibir ayuda.

NOTA



Se ofrece al usuario información que es útil pero no esencial para la tarea en cuestión.

Lea las instrucciones de uso detenidamente antes de utilizar el producto.

2. Uso indicado

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 es una prueba diagnóstica *in vitro* basada en tecnología PCR en tiempo real para la detección cualitativa y la diferenciación de ARN específico de genogrupo de norovirus I (GI), genogrupo de norovirus II (GII) y rotavirus en muestras de heces humanas.

Está previsto para usarse como una ayuda para el diagnóstico de la infección por norovirus y rotavirus.

Los resultados generados con el FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 deben interpretarse junto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio.

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se ha diseñado para que lo utilicen usuarios profesionales formados en técnicas de biología molecular y procedimientos de diagnósticos *in vitro*.

3. Contenido del producto

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 contiene los siguientes componentes:

Tabla 1: Componentes del kit

Color de la tapa	Componente	Número de tubos	Volumen nominal [µl/tubo]
Azul	Detection Mix ¹⁾	8	60
Rojo	PC ²⁾	2	250
Blanco	NTC ³⁾	2	250

¹⁾ Contiene material biológico de origen animal

²⁾ Positive Control (control positivo) (ARN específico de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus)

³⁾ No Template Control (control negativo)

PRECAUCIÓN



Antes del primer uso, compruebe el producto y sus componentes para ver si están completos en cuanto a número, tipo y relleno. No utilice un producto incompleto o defectuoso, pues el rendimiento del mismo podría verse afectado.

4. Almacenamiento

- El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se envía en hielo seco. Los componentes del producto deberían llegar congelados. Si uno o más componentes no están congelados en el momento de la recepción, o si se han puesto en peligro tubos durante el envío, póngase en contacto con el soporte técnico de Altona Diagnostics para obtener ayuda (consulte el capítulo 15. Asistencia técnica).
- Todos los componentes deben almacenarse entre los -25 °C y -15 °C tras su llegada.
- Debe evitarse la descongelación y congelación reiterada del componente Detection Mix, ya que podría repercutir en el rendimiento del producto.
- Debe evitarse la descongelación y congelación reiterada del Positive Control (PC, control positivo) y del No Template Control (NTC, control negativo) (más de 4 veces), ya que podría repercutir en el rendimiento del producto.
- El almacenamiento a temperatura ambiente (máx. +30 °C) no debe superar un período de 2 horas.
- Proteja de la luz el componente Detection Mix.

PRECAUCIÓN



Unas condiciones de almacenamiento inadecuadas podrían afectar al rendimiento del producto.

PRECAUCIÓN



No exceda la secuencia de congelación y descongelación ni las duraciones de manipulación especificadas en estas instrucciones de uso, ya que podría afectar al rendimiento del producto.

PRECAUCIÓN



No use productos cuya fecha de caducidad haya expirado. El uso de productos caducados puede afectar al rendimiento del producto.

5. Información general

Norovirus

El género *Norovirus* (Norovirus) pertenece a la familia *Caliciviridae* y anteriormente se conocía como virus de *Norwalk*. Los norovirus son virus de ARN monocatenario que se descubrieron en 1972 mediante microscopía electrónica. Se caracterizan por su alto grado de variabilidad genómica. Los norovirus se han clasificado en diez genogrupos (GI a GX) en base a su secuencia mediante la comparación de la región de la cápside y la ARN polimerasa del genoma. Los genogrupos I, II y IV se asocian con infecciones en humanos. Hasta la fecha, los genogrupos GI y GII son los grupos más relevantes a nivel clínico y están subdivididos en al menos 9 y 27 genotipos, respectivamente.

Los norovirus son responsables de la mayoría de gastroenteritis agudas no bacterianas en humanos en países industrializados. Los síntomas de vómitos y diarrea se producen tras un breve tiempo de incubación de entre 8 y 72 horas. Los norovirus son muy infecciosos.

Las infecciones por norovirus pueden ser provocadas por alimentos y/o agua contaminados o por transmisión del virus de persona a persona. Los norovirus pueden causar grandes brotes en ambientes de contacto humano estrecho, como hospitales, residencias de ancianos, cruceros, etc. [1,2,3].

Rotavirus

Los rotavirus pertenecen a la familia *Reoviridae* y se dividen en las especies A-G. Las especies A-C son infecciosas para humanos, mientras que la especie A (Taxonomía: *Rotavirus A*) es el grupo que provoca >90 % de las infecciones en humanos. El genoma es ARNbc segmentado con 11 segmentos. Las especies se clasifican comparando la secuencia del segmento VP6. El genoma del rotavirus es muy heterogéneo en todos los segmentos. El rotavirus A se subdivide en varios genotipos.

Los rotavirus son el agente responsable de un número muy alto de casos de diarrea mortal (>500 000; OMS) en niños menores de 5 años en todo el mundo, sobre todo en países en vías de desarrollo, pero los niños mayores de 5 años y

los adultos también se pueden ver afectados por este patógeno, con un desarrollo grave e incluso con casos mortales. En su mayoría, los casos mortales se deben a la falta de atención médica y a malas condiciones higiénicas en países en vías de desarrollo. Los brotes de rotavirus se producen con más frecuencia en invierno (CDC), con un máximo en marzo («diarrea invernal»).

Los síntomas son diarrea, vómitos, fiebre y dolor abdominal. El tiempo de incubación es de 1-3 días y el desarrollo dura 4-7 días. El rotavirus se transmite mediante infección por contacto con superficies, agua y comida contaminada con una dosis de infección baja (<100 partículas víricas). El virus presenta una elevada tenacidad y la carga vírica puede ascender a 10^{10} partículas víricas/gr de heces.

Por ahora no se dispone de tratamiento médico y las secuelas de una infección solamente se pueden reducir mediante el tratamiento preventivo [4,5].

NOTA



Debido a la evolución molecular relativamente rápida de los virus de ARN, hay un riesgo inherente para cualquier sistema de pruebas basado en RT-PCR de que la acumulación de mutaciones con el tiempo pueda provocar resultados de falsos negativos.

6. Descripción del producto

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 es una prueba diagnóstica *in vitro*. Al usarse en combinación con el FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5, permite la detección cualitativa y la diferenciación de ARN específico de genogrupo de norovirus I (GI), genogrupo de norovirus II (GII) y rotavirus en muestras de heces humanas.

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se basa en la tecnología de RT-PCR en tiempo real, utilizando la reacción de la transcriptasa inversa (RT) para convertir ARN en ADN complementario (ADNc), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de secuencias objetivo específicas de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus y sondas específicas del objetivo etiquetadas con fluorescencia para la detección del ADNc amplificado.

Además de los sistemas de detección y amplificación específicos de ARN de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus, el FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 incluye oligonucleótidos para la amplificación y la detección del control interno (IC, AltoStar® Internal Control 1.5). El IC se añade automáticamente al principio del procedimiento de purificación del ácido nucleico en el AltoStar® Automation System AM16 (sistema de automatización) (en lo sucesivo abreviado como AltoStar® AM16). Para obtener más detalles, consulte las instrucciones de uso del AltoStar® Internal Control 1.5.

Las sondas específicas para ARN de norovirus GI están etiquetadas con el fluoróforo Cy5, las sondas específicas para ARN de norovirus GII están etiquetadas con el fluoróforo ROX™ y las sondas específicas para ARN de rotavirus están etiquetadas con el fluoróforo FAM™, respectivamente. La sonda específica para el IC está etiquetada con el fluoróforo JOE™.

El uso de sondas conectadas a colorantes distinguibles permite la detección paralela de norovirus GI, norovirus GII, rotavirus y del IC en los correspondientes canales de detección del instrumento de PCR en tiempo real.

6.1 Componentes

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 contiene reactivos suficientes para 96 reacciones. El producto consta de los siguientes componentes:

- Detection Mix¹⁾
- PC²⁾
- NTC³⁾

¹⁾ Contiene material biológico de origen animal

²⁾ Positive Control (control positivo) (ARN específico de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus)

³⁾ No Template Control (control negativo)

Salvo por la polimerasa de ADN y la transcriptasa inversa, que se incluyen en el FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5, el componente Detection Mix contiene todos los reactivos (solución amortiguadora de PCR, sal de magnesio, cebadores y sondas) para permitir la detección y la diferenciación de norovirus GI y norovirus GII y la detección de ARN específico de rotavirus, además de ARN específico del IC.

El PC contiene ARN específico de norovirus GI y norovirus GII además de rotavirus. Se usa para verificar la funcionalidad de los sistemas de amplificación y detección específicos de ARN de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus.

El NTC no contiene ARN específico de norovirus GI, norovirus GII ni de rotavirus, pero contiene la plantilla del IC. El NTC se utiliza como control negativo para la PCR en tiempo real específica de ARN de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus e indica una posible contaminación del componente Detection Mix.

6.2 Instrumentos de PCR en tiempo real

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se desarrolló y se validó para su uso con los siguientes instrumentos de PCR en tiempo real:

- CFX96™ Deep Well Dx System (Bio-Rad)
- CFX96™ Dx System (Bio-Rad)
- QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)
- Rotor-Gene® Q5/6 plex Platform (QIAGEN)

NOTA



Asegúrese de que todos los instrumentos utilizados se instalen, se calibren, se comprueben y se mantengan conforme a las instrucciones y recomendaciones del fabricante.

6.3 Tipos de muestras

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se ha validado para su uso con el siguiente tipo de muestras:

- Heces humanas

PRECAUCIÓN



¡No utilice otros tipos de muestras! El uso de otros tipos de muestras puede afectar al rendimiento del producto.

7. Material necesario, pero no proporcionado

Estos instrumentos y consumibles adicionales son necesarios para el uso del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5, aunque no se proporciona con este producto:

- Instrumento de PCR en tiempo real apropiado (consulte el capítulo 6.2 Instrumentos de PCR en tiempo real)
- Sistema o kit de extracción de ácido nucleico apropiado (consulte el capítulo 9.2 Preparación de las muestras)
- Agitador vórtex
- Centrífuga (por ejemplo, de sobremesa) para el centrifugado de los reactivos del kit
- Centrífuga para el centrifugado de PCR plates (placas PCR)
- Placas de reacción de 96 pocillos o tubos de reacción apropiados con su material de cierre (óptico) correspondiente
- Pipetas (ajustables)
- Puntas de pipetas con filtros (desechables)
- Guantes sin polvo (desechables)

Se necesitan reactivos, aunque no vienen incluidos en el FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5:

- FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5 (n.º de pedido FS0011515)
- AltoStar® Internal Control 1.5 (n.º de pedido IC15-46)

8. Advertencias, precauciones y limitaciones

- Antes del primer uso, compruebe el producto y sus componentes para ver si están completos en cuanto a número, tipo y relleno. No utilice un producto incompleto o defectuoso, pues el rendimiento del mismo podría verse afectado.
- Unas condiciones de almacenamiento inadecuadas podrían afectar al rendimiento del producto.
- No exceda la secuencia de congelación y descongelación ni las duraciones de manipulación especificadas en estas instrucciones de uso, ya que podría afectar al rendimiento del producto.
- No use productos cuya fecha de caducidad haya expirado. El uso de productos caducados puede afectar al rendimiento del producto.
- ¡No utilice otros tipos de muestras! El uso de otros tipos de muestras puede afectar al rendimiento del producto.
- La manipulación incorrecta de componentes de productos y muestras puede provocar contaminación y podría afectar al rendimiento del producto:
 - No intercambie tapones de viales y botes.
 - Almacene los materiales positivos y/o potencialmente positivos separados de los componentes del kit.
 - Utilice áreas de trabajo separadas para la preparación de las muestras, la configuración de reacción y las actividades de amplificación/detección.
 - Deseche siempre los guantes después de manipular material positivo y/o potencialmente positivo.
 - No abra los tubos y/o las PCR plates (placas PCR) después de la amplificación.
- No mezcle componentes de diferentes lotes del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5, ya que esto podría afectar al rendimiento del producto.

- Trate siempre las muestras como si fuera material infeccioso y (bio)peligroso conforme a los procedimientos de seguridad y de laboratorio. Si se derrama material de las muestras, utilice rápidamente un desinfectante adecuado. Manipule los materiales contaminados como si fueran biopeligrosos.
- La presencia de inhibidores de PCR podría provocar falsos negativos o resultados no válidos.
- La eliminación de los residuos peligrosos y biológicos deberá cumplir las normativas locales y nacionales para evitar la contaminación medioambiental.
- El almacenamiento de eluidos en condiciones incorrectas puede provocar la degradación de las secuencias objetivo de norovirus GI, norovirus GII y/o rotavirus y podría afectar al rendimiento del producto.
- La ausencia de centrifugación de los componentes del producto tras la descongelación podría provocar la contaminación con restos de reactivos en las tapas y podría afectar al rendimiento del producto.
- No supere el tiempo de almacenamiento de la mezcla de PCR, ya que esto podría afectar al rendimiento del producto.
- Como con cualquier test diagnóstico, los resultados se interpretarán teniendo en cuenta todos los hallazgos clínicos y de laboratorio.
- Si la muestra contiene otros patógenos distintos de norovirus GI, norovirus GII y/o rotavirus, puede darse competencia con la amplificación objetivo o reactividades cruzadas, lo que provocaría unos resultados de examen IVD incorrectos.
- Las posibles mutaciones dentro de las regiones objetivo del genoma de norovirus GI, norovirus GII y/o rotavirus cubiertas por los cebadores o las sondas utilizados en el kit pueden provocar fallos al detectar la presencia de los patógenos.

9. Procedimiento

PRECAUCIÓN

La manipulación incorrecta de componentes de productos y muestras puede provocar contaminación y podría afectar al rendimiento del producto:

- No intercambie tapones de viales y botes.
- Almacene los materiales positivos y/o potencialmente positivos separados de los componentes del kit.
- Utilice áreas de trabajo separadas para la preparación de las muestras, la configuración de reacción y las actividades de amplificación/detección.
- Deseche siempre los guantes después de manipular material positivo y/o potencialmente positivo.
- No abra los tubos y/o las PCR plates (placas PCR) después de la amplificación.



PRECAUCIÓN

No mezcle componentes de diferentes lotes del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5, ya que esto podría afectar al rendimiento del producto.



9.1 Recogida, manipulación y almacenamiento de muestras

Antes de su utilización, las muestras de suspensión de heces no se deben almacenar durante más de 48 horas a temperatura ambiente (de +20 °C a +25 °C), 72 horas de +2 °C a +8 °C o 7 días de -25 °C a -15 °C.

PRECAUCIÓN

Trate siempre las muestras como si fuera material infeccioso y (bio)peligroso conforme a los procedimientos de seguridad y de laboratorio. Si se derrama material de las muestras, utilice rápidamente un desinfectante adecuado. Manipule los materiales contaminados como si fueran biopeligrosos.



NOTA



El almacenamiento en congelación no pone en peligro el rendimiento del kit. Cuando trabaje con muestras congeladas, asegúrese de que se hayan descongelado y mezclado correctamente antes de su uso.

9.2 Preparación de las muestras

El ARN extraído es el material inicial para el FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5. La calidad del ARN extraído tiene una repercusión fundamental en el rendimiento del producto.

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se validó con muestras de heces humanas usando el AltoStar® AM16 en combinación con el kit AltoStar® Purification Kit 1.5.

Tras completarse la extracción del ácido nucleico usando el AltoStar® AM16, los eluidos de la eluate plate (placa de eluidos) sin sellar son estables a temperatura ambiente (máx. +30 °C) durante un total de 4 horas.

Los eluidos en una eluate plate (placa de eluidos) sellada pueden almacenarse a una temperatura de +2 °C a +8 °C durante hasta 24 horas antes del inicio de una configuración de reacción. Para obtener información detallada sobre el sellado de las eluate plates (placas de eluidos), consulte las instrucciones de uso del kit AltoStar® Purification Kit 1.5.

También pueden resultar adecuados sistemas alternativos de extracción de ácido nucleico. Sin embargo, la idoneidad del procedimiento de extracción de ácido nucleico para su uso con el FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 debe validarla el usuario.

PRECAUCIÓN



¡No utilice otros tipos de muestras! El uso de otros tipos de muestras puede afectar al rendimiento del producto.

PRECAUCIÓN



Trate siempre las muestras como si fuera material infeccioso y (bio)peligroso conforme a los procedimientos de seguridad y de laboratorio. Si se derrama material de las muestras, utilice rápidamente un desinfectante adecuado. Manipule los materiales contaminados como si fueran biopeligrosos.

PRECAUCIÓN



La presencia de inhibidores de PCR podría provocar falsos negativos o resultados no válidos.

PRECAUCIÓN



La eliminación de los residuos peligrosos y biológicos deberá cumplir las normativas locales y nacionales para evitar la contaminación medioambiental.

PRECAUCIÓN



El almacenamiento de eluidos en condiciones incorrectas puede provocar la degradación de las secuencias objetivo de norovirus GI, norovirus GII y/o rotavirus y podría afectar al rendimiento del producto.

Si necesita más información o ayuda en relación con el pretratamiento y la preparación de las muestras, póngase en contacto con el soporte técnico de Altona Diagnostics (ver capítulo 15. Asistencia técnica).

9.3 Configuración de master mix

Todos los reactivos y muestras deben descongelarse del todo, mezclarse (pipeteando o aplicando un vortex suave) y centrifugarse brevemente antes de su uso.

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 está configurado para su uso con el FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5 y el AltoStar® Internal Control 1.5, el cual permite controlar el procedimiento de preparación de las muestras (extracción de ácido nucleico) y la posterior RT-PCR.

- ▶ El IC se añade automáticamente al principio del procedimiento de purificación del ácido nucleico en el AltoStar® AM16.
- ▶ Cuando se usan otros métodos de extracción del ácido nucleico, el IC se debe añadir durante el paso de lisis o bien de forma manual o automática mediante el instrumento respectivo.
- ▶ Independientemente del método o sistema que se utilice para la extracción de ácido nucleico, no añada nunca el IC directamente a la muestra. El IC debe añadirse siempre a la mezcla de muestra y tampón de lisis. El volumen del IC que debe añadirse dependerá siempre y únicamente del volumen de la elución. Representa el 50 % del volumen de la elución. Por ejemplo, si se va a eluir el ácido nucleico en 60 µl de tampón de elución o agua, deberán añadirse 30 µl de IC por muestra a la mezcla de muestra y tampón de lisis.
- ▶ Configure la master mix conforme al siguiente esquema de pipeteo:

Tabla 2: Esquema de pipeteo (configuración de master mix)

Número de reacciones (rxns)	1	12
Detection Mix	5 µl	60 µl
Amplification Mix	15 µl	180 µl
Volumen de master mix	20 µl	240 µl

PRECAUCIÓN



La ausencia de centrifugación de los componentes del producto tras la descongelación podría provocar la contaminación con restos de reactivos en las tapas y podría afectar al rendimiento del producto.

9.4 Configuración de reacción

- ▶ Pipeta 20 µl de la master mix en cada pocillo necesario de una placa de reacción óptica de 96 pocillos o de un tubo de reacción óptica.
- ▶ Añada 10 µl de la muestra (eluido de la extracción de ácido nucleico) o 10 µl de los controles (PC o NTC).

Tabla 3: Esquema de pipeteo (configuración de reacción)

Configuración de reacción	
Master mix	20 µl
Muestra o control	10 µl
Volumen total	30 µl

- ▶ Asegúrese de que al menos se utilicen 1 PC y 1 NTC por serie.
- ▶ Mezcle a fondo las muestras y los controles con la master mix pipeteando hacia arriba y hacia abajo.
- ▶ Cierre la placa de reacción de 96 pocillos con las tapas adecuadas o una película adhesiva óptica y los tubos de reacción con las tapas adecuadas.
- ▶ Centrifugue la placa de 96 pocillos en una centrífuga con un rotor de placa de microtítulos y los tubos de reacción en una centrífuga adecuada durante 30 segundos a aproximadamente 1000 x g (~3000 rpm).
- ▶ El NTC ya contiene la plantilla del IC en la concentración correcta.

Tras completarse la configuración de mezcla de PCR, la mezcla de RT-PCR de la PCR plate (placa PCR) sellada es estable a temperatura ambiente (máx. +30 °C) durante máx. 30 minutos.

PRECAUCIÓN



No supere el tiempo de almacenamiento de la mezcla de PCR, ya que esto podría afectar al rendimiento del producto.

10. Programación del instrumento de PCR en tiempo real

Para ver información básica en relación con la configuración y la programación de los diferentes instrumentos de PCR en tiempo real, consulte las instrucciones de uso del instrumento en cuestión.

Para ver instrucciones de programación detalladas sobre el uso del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 en instrumentos específicos de PCR en tiempo real, póngase en contacto con el soporte técnico de Altona Diagnostics (ver capítulo 15. Asistencia técnica).

10.1 Configuración

- Defina la siguiente configuración:

Tabla 4: Configuración de la serie

Configuración	
Volumen de reacción	30 µl
Índice de aumento	Predeterminado
Referencia pasiva	Ninguno

10.2 Detectores de fluorescencia (colorantes)

- Defina los detectores de fluorescencia (colorantes):

Tabla 5: Detectores de fluorescencia

Objetivo	Nombre del detector	Marcador	Amortiguador de la fluorescencia
ARN específico de norovirus GI	Norovirus GI	Cy5	(Ninguno)
ARN específico de norovirus GII	Norovirus GII	ROX™	(Ninguno)
ARN específico de rotavirus	Rotavirus	FAM™	(Ninguno)
Internal Control (control interno)	Internal Control	JOE™	(Ninguno)

10.3 Perfil de temperatura y detección de fluorescencia

- Defina el perfil de temperatura y la detección de fluorescencia:

Tabla 6: Perfil de temperatura y detección de fluorescencia

	Fase	Repeti- ciones de ciclo	Obtención	Temperatura [°C]	Tiempo [min:s]
Transcripción inversa	Retención	1	-	52	05:00
Desnaturalización	Retención	1	-	95	00:05
Amplificación	Ciclo	45	-	95	00:05
			Sí	58	00:25

11. Análisis de datos

Para ver información básica en relación con el análisis de datos en instrumentos específicos de PCR en tiempo real, consulte las instrucciones de uso del instrumento en cuestión.

Para ver instrucciones detalladas sobre el análisis de los datos generados con el FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 en diferentes instrumentos específicos de PCR en tiempo real, póngase en contacto el soporte técnico de Altona Diagnostics (ver capítulo 15. Asistencia técnica).

11.1 Validez de las series de pruebas diagnósticas

11.1.1 Serie válida de pruebas diagnósticas

Una serie de pruebas diagnósticas es **válida** si se cumplen las siguientes condiciones de control:

Tabla 7: Condiciones de control para una serie de pruebas válida

ID de control	Canal de detección			
	Cy5	ROX™	FAM™	JOE™
Control positivo (ARN específico de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus)	+	+	+	No aplicable
Control negativo	-	-	-	+

11.1.2 Serie no válida de pruebas diagnósticas

Una serie de pruebas diagnósticas es **no válida** (i) si la serie no se ha completado o (ii) si no se cumple cualquiera de las condiciones de control para una serie de pruebas diagnósticas **válida**.

En el caso de una serie **no válida** de pruebas diagnósticas, repita las pruebas usando los ácidos nucleicos purificados restantes o empiece de nuevo a partir de las muestras originales.

11.2 Interpretación de los resultados

PRECAUCIÓN



Como con cualquier test diagnóstico, los resultados se interpretarán teniendo en cuenta todos los hallazgos clínicos y de laboratorio.

11.2.1 Análisis cualitativo

Tabla 8: Interpretación del resultado

Canal de detección				Interpretación del resultado
Cy5 (norovirus GI)	ROX™ (norovirus GII)	FAM™ (rotavirus)	JOE™ (IC)	
+	+	-	+/-*	Se ha detectado ARN específico de norovirus GI y norovirus GII.
+	-	-	+/-*	Solo se ha detectado ARN específico de norovirus GI.
-	+	-	+/-*	Solo se ha detectado ARN específico de norovirus GII.
-	-	+	+/-*	Solo se ha detectado ARN específico de rotavirus.
+	-	+	+/-*	Se ha detectado ARN específico de norovirus GI y rotavirus.
-	+	+	+/-*	Se ha detectado ARN específico de norovirus GII y rotavirus.
+	+	+	+/-*	Se ha detectado ARN específico de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus.
-	-	-	+	No se ha detectado ARN específico de norovirus GI, de norovirus GII ni de rotavirus. La muestra no contiene cantidades detectables de ARN específico de norovirus GI, norovirus GII o rotavirus.
-	-	-	-	Inhibición de RT-PCR o fallo del reactivo. Repita la prueba con la muestra original o recoja y analice una nueva muestra.

* No se requiere la detección del IC en el canal de detección JOE™ para obtener resultados positivos en el canal de detección Cy5 y/o ROX™ y/o FAM™. Una carga elevada de ARN de norovirus GI y/o norovirus GII y/o rotavirus en la muestra puede provocar señales de IC reducidas o ausentes.

12. Evaluación del rendimiento

Se evaluó el rendimiento del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 usando material vírico disponible comercialmente de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus.

12.1 Heces

12.1.1 Sensibilidad analítica

Para determinar el límite de detección (limit of detection, LoD) para norovirus GI y norovirus GII, se generó una serie de dilución de material vírico disponible comercialmente en heces artificiales. Para determinar el LoD rotavirus, se generó una serie de dilución de material vírico disponible comercialmente en una suspensión de heces.

Cada dilución se probó en 8 réplicas en 3 series diferentes (total n = 24 por dilución) usando combinaciones de:

- 3 lotes de FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5
- 3 lotes de FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5
- 3 lotes del kit AltoStar® Purification Kit 1.5
- 3 lotes de AltoStar® Internal Control 1.5
- 3 instrumentos AltoStar® AM16
- 3 instrumentos CFX96™ DW Dx

Los datos de todas las series se combinaron para cada virus y se realizó un análisis de probit para determinar el valor de LoD del 95 %.

Tabla 9: Resultados de PCR usados para el cálculo de la sensibilidad analítica del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para norovirus GI en una suspensión de heces artificial

Concentración [copias/ml]	N [total]	N [positivo]	Índice de éxito [%]
1,00E+05	24	24	100
3,16E+04	24	24	100
1,00E+04	24	24	100
3,16E+03	24	21	88
1,00E+03	24	11	46
3,16E+02	24	0	0
1,00E+02	24	2	8
3,16E+01	24	0	0
1,00E+01	24	0	0

El LoD del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para la detección de norovirus GI en una suspensión de heces artificial es de 5939 copias/ml (intervalo de confianza del 95 %: 3673-12942 copias/ml).

Tabla 10: Resultados de PCR usados para el cálculo de la sensibilidad analítica del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para norovirus GII en una suspensión de heces artificial

Concentración [copias/ml]	N [total]	N [positivo]	Índice de éxito [%]
1,00E+05	24	24	100
3,16E+04	24	24	100
1,00E+04	24	24	100
3,16E+03	24	24	100
1,00E+03	24	17	71
3,16E+02	24	6	25
1,00E+02	24	4	17
3,16E+01	24	4	17
1,00E+01	23*	1	4

* Una muestra no se procesó.

El LoD del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para la detección de norovirus GII en una suspensión de heces artificial es de 5 228 copias/ml (intervalo de confianza del 95 %: 2 790-13 337 copias/ml).

Tabla 11: Resultados de PCR usados para el cálculo de la sensibilidad analítica del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para rotavirus en una suspensión de heces

Concentración [copias/ml]	N [total]	N [positivo]	Índice de éxito [%]
1,00E+05	24	24	100
3,16E+04	24	24	100
1,00E+04	24	23	96
3,16E+03	24	14	58
1,00E+03	24	3	13
3,16E+02	24	1	4
1,00E+02	24	0	0
3,16E+01	24	0	0

El LoD del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para la detección de rotavirus en una suspensión de heces es de 11 133 copias/ml (intervalo de confianza del 95 %: 7 126-23 522 copias/ml).

12.1.2 Especificidad analítica

La especificidad analítica del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se garantiza mediante la selección minuciosa de los oligonucleótidos (cebadores y sondas). Los oligonucleótidos se comprobaron mediante un análisis de comparación de la secuencia respecto a secuencias disponibles públicamente para asegurar que se detecten todos los genotipos relevantes de norovirus y rotavirus.

Para verificar la especificidad analítica del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se realizaron los siguientes experimentos (consulte los capítulos 12.1.2.1 Muestras negativas hasta 12.1.2.3 Reactividad cruzada).

12.1.2.1 Muestras negativas

Se analizaron 32 muestras de heces de donantes individuales negativas para norovirus GI, norovirus GII y rotavirus con el FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5. Todas las muestras (32 de 32) dieron negativo para ARN específico de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus y positivo para el IC. La especificidad analítica del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para muestras de heces es de ≥ 95 %.

12.1.2.2 Sustancias interferentes

Para evaluar la influencia de sustancias endógenas y exógenas que puedan interferir en el rendimiento del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5, se añadieron las sustancias seleccionadas a una suspensión de heces que contenía norovirus GI, norovirus GII y rotavirus en una concentración de 3 x LoD (17 817 copias/ml, 15 684 copias/ml y 33 399 copias/ml, respectivamente) y en una suspensión de heces artificial que no contenía norovirus GI, norovirus GII y rotavirus.

Los resultados obtenidos para las muestras que contenían sustancias potencialmente interferentes se compararon con los resultados generados para la suspensión de heces artificial que no contenía adición de interferente. Cada muestra se procesó en 3 réplicas.

No se observó interferencia para las muestras que contenían niveles elevados de:

- Sustancias endógenas
 - Colesterol
 - ADN genómico humano
 - Sangre entera humana
 - Mucina
 - Triglicéridos
- Sustancias exógenas
 - Cloruro de benzalconio

- Etanol
- Hidrocortisona
- Mesalazina
- Naproxeno sódico
- Nistatina

PRECAUCIÓN



La presencia de inhibidores de PCR podría provocar falsos negativos o resultados no válidos.

12.1.2.3 Reactividad cruzada

Se evaluó la especificidad analítica del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 con respecto a la reactividad cruzada con otros patógenos distintos de norovirus GI, norovirus GII y rotavirus mediante el análisis de:

- Patógenos relacionados con norovirus GI, norovirus GII y rotavirus
- Patógenos que causan síntomas similares a los de una infección por norovirus GI, norovirus GII o rotavirus
- Patógenos que es probable que se encuentren en pacientes que padecen una infección por norovirus GI, norovirus GII o rotavirus

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 no presenta reactividad cruzada con ninguno de los siguientes patógenos:

- *Astrovirus*
- *Campylobacter coli*
- *Campylobacter jejuni*
- *Clostridium difficile*
- *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC)
- *Escherichia coli*
- *Salmonella enterica*
- Sapovirus
- *Vibrio cholerae*

Adicionalmente, se analizaron norovirus GI, norovirus GII y rotavirus. El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 no generó señales falsas positivas ni en el canal de detección específico de norovirus GI (Cy5) al analizar norovirus GII y rotavirus, ni en el canal de detección específico de norovirus GII (ROX™) al analizar norovirus GI y rotavirus ni en el canal de detección específico de rotavirus (FAM™) al analizar norovirus GI y norovirus GII.

PRECAUCIÓN



Si la muestra contiene otros patógenos distintos de norovirus GI, norovirus GII y/o rotavirus, puede darse competencia con la amplificación objetivo o reactividades cruzadas, lo que provocaría unos resultados de examen IVD incorrectos.

12.1.3 Precisión

Se evaluó la precisión del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 usando un panel compuesto por:

- 1 muestra de suspensión de heces artificial positiva para norovirus GI con carga viral alta [50 x LoD (2,97E+05 copias/ml)]
- 1 muestra de suspensión de heces artificial positiva para norovirus GII con carga viral alta [50 x LoD (2,61E+05 copias/ml)]
- 1 muestra de suspensión de heces artificial positiva para rotavirus con carga viral alta [50 x LoD (5,57E+05 copias/ml)]
- 1 muestra de suspensión de heces artificial positiva para norovirus GI con carga viral baja [3 x LoD (1,78E+04 copias/ml)]
- 1 muestra de suspensión de heces artificial positiva para norovirus GII con carga viral baja [3 x LoD (1,57E+04 copias/ml)]
- 1 muestra de suspensión de heces artificial positiva para rotavirus con carga viral baja [3 x LoD (3,34E+04 copias/ml)]
- 1 muestra de suspensión de heces artificial negativa para norovirus GI, norovirus GII y rotavirus

Cada miembro del panel se analizó en 6 réplicas por serie.

Se ejecutaron 5 series en 5 días diferentes usando combinaciones de:

- 3 lotes de FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5
- 3 lotes de FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5
- 3 lotes del kit AltoStar® Purification Kit 1.5
- 3 lotes de AltoStar® Internal Control 1.5
- 3 instrumentos AltoStar® AM16
- 3 instrumentos CFX96™ DW Dx

Se determinó la repetibilidad (variabilidad intraserie), la variabilidad interlote y la reproducibilidad (variabilidad total) en función de:

- Valores de ciclo de umbral (C_q^*) para muestras positivas para norovirus GI, norovirus GII y rotavirus con carga viral alta (consulte las tablas 12-14)
- Valores de ciclo de umbral (C_q^*) del IC en muestras negativas para norovirus GI, norovirus GII y rotavirus (consulte la tabla 15)

* Tenga en cuenta que el término elegido C_q es equivalente a la designación de C_t , la cual podría ser usada por otros cicladores distintos del CFX96™ Deep Well Dx System (Bio-Rad).

Tabla 12: Datos de precisión (valores C_q expresados en CV %) para muestras de suspensión de heces artificial positivas para norovirus GI con carga viral alta

	Muestra de norovirus GI con carga viral alta (valores C_q expresados en CV %)
Variabilidad intraserie	0,26-0,78
Variabilidad interlote	0,97
Variabilidad total	0,81

Todas las muestras analizadas con 3 x LoD (muestras positivas con carga viral baja) dieron positivo para norovirus GI.

Tabla 13: Datos de precisión (valores C_q expresados en CV %) para muestras de suspensión de heces artificial positivas para norovirus GII con carga viral alta

	Muestra de norovirus GII con carga viral alta (valores C_q expresados en CV %)
Variabilidad intraserie	0,28-0,80
Variabilidad interlote	2,26
Variabilidad total	1,85

Todas las muestras analizadas con 3 x LoD (muestras positivas con carga viral baja) dieron positivo para norovirus GII.

Tabla 14: Datos de precisión (valores C_q expresados en CV %) para muestras de suspensión de heces artificial positivas para rotavirus con carga viral alta

	Muestra de rotavirus con carga viral alta (valores C_q expresados en CV %)
Variabilidad intraserie	0,43-0,64
Variabilidad interlote	0,66
Variabilidad total	1,61

Todas las muestras analizadas con 3 x LoD (muestras positivas con carga viral baja) dieron positivo para rotavirus.

Tabla 15: Datos de precisión (valores C_q expresados en CV %) para el IC en muestras de suspensión de heces artificial negativas para norovirus GI, norovirus GII y rotavirus

	IC
Variabilidad intraserie	0,81-1,28
Variabilidad interlote	1,48
Variabilidad total	2,10

12.1.4 Índice de fallo total

Se evaluó la robustez del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 analizando 33 muestras de heces humanas negativas para norovirus GI y norovirus GII y 32 para rotavirus procedentes de donantes individuales enriquecidas con norovirus GI, norovirus GII y rotavirus hasta una concentración final de 3 x LoD (1,78E+04 copias/ml, 1,57E+04 copias/ml y 3,34E+04 copias/ml). Todas las muestras (33 de 33 y 32 de 32) dieron positivo en los canales de detección de fluorescencia específicos de norovirus GI y norovirus GII (Cy5 y ROX™, respectivamente) y en el canal de detección de fluorescencia rotavirus (FAM™) específico.

12.1.5 Arrastre

La contaminación por arrastre es un riesgo que depende del flujo de trabajo y no del ensayo PCR que se utilice. Para el AltoStar® Workflow (flujo de trabajo) se utilizó el kit AltoStar® Parvovirus B19 PCR Kit 1.5 como modelo de ejemplo. Se evaluó la posible contaminación cruzada por arrastre de muestras con carga viral alta analizando muestras alternativas de parvovirus B19 con carga viral alta (1,00E+07 UI/ml) y muestras negativas (n = 44 cada una por serie, 2 series) con el kit AltoStar® Parvovirus B19 PCR Kit 1.5. No se observó arrastre, es decir, todas las muestras negativas para el parvovirus B19 dieron negativo.

12.1.6 Rendimiento clínico

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se evaluó en un estudio comparativo con el Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) con marcado CE. Retrospectivamente, se analizaron 99 muestras de heces humanas individuales en paralelo:

El Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) se usó en combinación con el STARMag 96 X 4 (Seegene) y el NIMBUS (Seegene).

El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se utilizó en combinación con el FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5, el kit AltoStar® Purification Kit 1.5 y el AltoStar® Internal Control 1.5 en el AltoStar® AM16 y el CFX96™ DW Dx.

Para el análisis cualitativo se excluyeron todas las muestras con un resultado no válido para uno o ambos ensayos.

Los resultados de las muestras restantes (94 para norovirus GI y norovirus GII y 96 para rotavirus) se muestran en las tablas 16 y 17, respectivamente.

Tabla 16: Resultados de la evaluación de la sensibilidad y la especificidad diagnósticas para norovirus GI y norovirus GII en muestras de heces

		Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene)	
		POSITIVO	NEGATIVO
FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5	POSITIVO	38	0
	NEGATIVO	0	56

La sensibilidad y la especificidad diagnósticas del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 en comparación con el Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) para norovirus GI y norovirus GII fueron del 100 % (intervalos de confianza de 90,26 %-100 % y 93,62 %-100 %, respectivamente).

Tabla 17: Resultados de la evaluación de la sensibilidad y la especificidad diagnósticas para rotavirus en muestras de heces

		Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene)	
		POSITIVO	NEGATIVO
FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5	POSITIVO	22	0
	NEGATIVO	0	74

La sensibilidad y la especificidad diagnósticas del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 en comparación con el Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) para rotavirus fueron del 100 % (intervalos de confianza de 84,56 %-100 % y 95,14 %-100 %, respectivamente).

13. Eliminación

Elimine los desechos peligrosos y biológicos conforme a las regulaciones locales y nacionales. No debe permitirse que los componentes sobrantes de producto ni los desechos lleguen al alcantarillado, a cursos de agua o al suelo exterior.

PRECAUCIÓN



Trate siempre las muestras como si fuera material infeccioso y (bio)peligroso conforme a los procedimientos de seguridad y de laboratorio. Si se derrama material de las muestras, utilice rápidamente un desinfectante adecuado. Manipule los materiales contaminados como si fueran biopeligrosos.

PRECAUCIÓN



La eliminación de los residuos peligrosos y biológicos deberá cumplir las normativas locales y nacionales para evitar la contaminación medioambiental.

14. Control de calidad

De acuerdo con el sistema de control de calidad con certificación EN ISO 13485 de Altona Diagnostics GmbH, cada lote del FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 se somete a pruebas con especificaciones predeterminadas para asegurar la calidad consistente del producto.

15. Asistencia técnica

Si necesita asistencia, póngase en contacto con el soporte técnico de Altona Diagnostics:

email: support@altona-diagnostics.com

teléfono: +49-(0)40-5480676-0

NOTA



Cualquier incidente grave que se haya producido en relación con este producto, se notificará a Altona Diagnostics y a la autoridad competente del país.

16. Bibliografía

- [1] Chhabra P, de Graaf M, Parra GI, Chan MC, Green K, Martella V, Wang Q, White PA, Katayama K, Vennema H, Koopmans MPG, Vinjé J. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *Journal of General Virology*. octubre de 2019; volumen 100(10):1393-1406. doi: 10.1099/jgv.0.001318. PMID: 31483239.
- [2] Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, Verhoef L, Premkumar P, Parashar UD, Koopmans M, Lopman BA. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. junio de 2014; volumen 14, número 8, 725-730. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4).
- [3] Vinjé J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*. enero de 2015; volumen 53:373–381. doi: 10.1128/JCM.01535-14. PMID: 24989606.
- [4] Versalovic, James, Carroll, Karen C., Funke, Guido, Jorgensen, James H., Landry, Marie Louise y David W. Warnock (ed). *Manual of Clinical Microbiology*. 10.ª edición. ASM Press, 2011.
- [5] Cohen, Jonathan, Powderly, William G y Steven M Opal. *Infectious Diseases*. 3.ª edición. Mosby, 2010.

17. Marcas comerciales y aviso legal

AltoStar®, FlexStar® (altona Diagnostics); QuantStudio™ (Applied Biosystems); CFX96™ (Bio-Rad); JOE™ (Life Technologies); Rotor-Gene® (QIAGEN); Allplex™ (Seegene); FAM™, ROX™ (Thermo Fisher Scientific).

Los nombres registrados, las marcas comerciales, etc. usados en este documento, incluso si no están marcados específicamente como tales, no se deben considerar privados de protección legal.
















El FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 es un kit de diagnóstico con marcado CE conforme a la directiva europea de diagnóstico *in vitro* 98/79/EC.




Producto sin licencia de Health Canada y no aprobado ni autorizado por la FDA.

No disponible en todos los países.

© 2022 altona Diagnostics GmbH; todos los derechos reservados.

18. Explicación de los símbolos

Símbolo	Explicación
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número mundial de artículo comercial
	Código de lote
	Contenido
	Color del tapón
	Número de catálogo
	Número
	Componente
	Consultar instrucciones de uso
	Contiene suficiente para «n» pruebas/reacciones (rxns)
	Límite de temperatura
	Fecha de vencimiento
	Fabricante
	Precaución
	Número de material

Símbolo	Explicación
	Versión
	Nota
	Contiene material biológico de origen animal

19. Historial de revisiones

Tabla 18: Historial de revisiones

Identificador	Fecha de emisión [mes/año]	Modificaciones
MAN-FS0071540-ES-S01	05/2022	Lanzamiento inicial

página en blanco a propósito

altona Diagnostics GmbH
Mörkenstr. 12
22767 Hamburg, Germany

phone +49 40 548 0676 0
fax +49 40 548 0676 10
e-mail info@altona-diagnostics.com

www.altona-diagnostics.com

