



# Alkaline Phosphatase

## Finalidade

Método cinético otimizado (DGKC e SSCC) a 405 nm, para a determinação de fosfatase alcalina.

## Significado clínico

A fosfatase alcalina é uma enzima amplamente difundida no organismo. Hidrolisa os monoésteres do ácido ortofosfórico em meio alcalino.

No adulto provém em parte do fígado (fração termoestável) e em parte do osso, sistema reticuloendotelial e vascular (fração termolábil), originando diferentes isoenzimas.

A atividade sérica da fosfatase alcalina óssea, em condições normais, alcança sua maior atividade nas crianças em idade do crescimento (chegando a triplicar os níveis do adulto) devido a que a isoenzima encontra-se nos osteoblastos (relacionados com a calcificação e formação das estruturas ósseas).

Também é fisiológico o aumento produzido ao final do primeiro trimestre da gravidez, considerando que a isoenzima placentária neste período alcança níveis máximos (aproximadamente o dobro dos valores normais).

Nas patologias que afetam a atividade sérica da fosfatase alcalina, pode-se mencionar: carcinomas metastásicos no fígado e ossos (produtores de enzima), colestase biliar, fenômenos osteoblásticos, transtornos de má absorção seguida de lesões ulcerosas (onde a deficiência da vitamina D produz osteomalácia com o consequente aumento da fosfatase alcalina óssea) e lesões nas vias de restauração, tais como enfarte agudo do miocárdio, enfarte pulmonar ou renal.

## Fundamentos do método

A fosfatase alcalina (ALP ou monoésteres ortofosfórico fosfohidrolase, EC.3.1.3.1) hidrolisa o p-nitrofenilfosfato (p-NFF), que não tem cor, produzindo fosfato e p-nitrofenol em pH alcalino. A velocidade da aparição do ânion p-nitrofenolato (amarelo) a 405 nm, é proporcional à atividade enzimática da amostra.

## Reagentes fornecidos

**A. Reagente A:** solução de tampão DEA (dietanolamina), contendo sais de magnésio.

**B. Reagente B:** solução contendo p-nitrofenil fosfato (p-NFF).

## Concentrações finais

DEA.....	1,0 mol/L
Mg .....	0,5 mmol/L
p-NFF .....	10 mmol/L

## Instruções para uso

**Reagentes Fornecidos:** prontos para uso. Podem ser utilizados separadamente ou como Reagente único, misturando 4 partes de **Reagente A** com 1 parte de **Reagente B** (ex: 4 mL Reagente A + 1 mL Reagente B).

## Indícios de instabilidade ou deterioração dos reagentes

Quando o espectrofotômetro for zerado com água destilada, leituras de absorbância do Reagente único (pré-misturado) superiores a 0,900 D.O., são indícios de deterioração.

## Precauções

Os reagentes são para uso diagnóstico "in vitro".

Utilizar os reagentes observando as precauções habituais de trabalho no laboratório de análises clínicas.

Todos os reagentes e as amostras devem ser descartados conforme a regulação local vigente.

## Estabilidade e instruções de armazenamento

**Reagentes Fornecidos:** são estáveis sob refrigeração (2-8°C) até a data de vencimento indicada na embalagem. Uma vez abertos, não devem permanecer destampados nem fora do refrigerador por períodos prolongados. Evitar contaminações.

**Reagente único (pré-misturado):** é estável um mês sob refrigeração (2-8°C), a partir do momento de sua preparação.

## Amostra

Soro ou plasma com heparina

**a) Coleta:** obter o soro da maneira habitual.

**b) Aditivos:** caso a amostra utilizada seja plasma, recomenda-se o uso de heparina como anticoagulante para sua obtenção.

**c) Estabilidade e instruções de armazenamento:** empregar soro preferencialmente recém coletado.

Caso o ensaio não seja efetuado dentro das 6 horas após a coleta, a amostra deve ser conservada a -20°C.

## Interferências

Não são observadas interferências por bilirrubina até 16 mg/dL, lipídeos até 1000 mg/dL de triglicerídeos, nem heparina até 50 UI/mL.

Hemólise moderada (até 200 mg/dL) não produz interferência, no entanto, hemólise muito severa pode alterar os resultados.

Referência bibliográfica Young à efeitos de drogas no método.

## Material necessário (não fornecido)

- Espectrofotômetro.
- Micropipetas e pipetas para medir os volumes indicados.
- Cubetas espectrofotométricas de faces paralelas.
- Banho-maria à temperatura de reação selecionada.
- Cronômetro.

## Condições de reação

- Comprimento de onda : 405 nm
- Temperatura de reação: 25, 30 ou 37°C. Vide os "Valores de referência" correspondentes a cada temperatura.
- Tempo de reação: 3 minutos e 20 segundos
- Volume de amostra: 10 uL

Os volumes de amostra e Reagente podem variar proporcionalmente, sem que sejam alterados os fatores de cálculo.

## Procedimento I

### Técnica com reagente único

Numa cubeta mantida à temperatura da reação selecionada colocar:

Reagente único	1,0 mL
Pré-incubar uns minutos. Logo após acrescentar:	
Amostra	10 uL

Misturar rapidamente disparando ao mesmo tempo o cronômetro. Esperar 20 segundos e ler a absorbância inicial. Registrar a absorbância após 1, 2 e 3 minutos da primeira leitura. Determinar a diferença da média de Absorbância/min ( $\Delta A/min$ ), subtraindo cada leitura da anterior e calculando a média dos valores. Utilizar esta média para os cálculos.

## Cálculos dos resultados

$$\text{Fosfatase alcalina (U/L) a 405 nm} = \Delta A/min \times 5460$$

## Procedimento II

### Técnica com reagentes separados

Numa cubeta mantida à temperatura da reação selecionada colocar:

Reagente A	1,0 mL
Amostra	10 uL
Pré-incubar uns minutos. Logo após acrescentar:	
Reagente B	0,25 mL

Misturar rapidamente disparando ao mesmo tempo o cronômetro. Esperar 20 segundos e ler a absorbância inicial. Registrar a absorbância após 1, 2 e 3 minutos da primeira leitura. Determinar a diferença da média de Absorbância/min ( $\Delta A/min$ ), subtraindo cada leitura da anterior e fazendo a média dos valores. Utilizar esta média para os cálculos.

## Cálculos dos resultados

$$\text{Fosfatase alcalina (U/L) a 405 nm} = \Delta A/min \times 6812$$

Exemplo:

(Os dados apresentados a seguir são ilustrativos)

	Amostra	Diferença	Média
Absorbância A1	0,458		
Absorbância A2	0,499	0,041	
Absorbância A3	0,543	0,044	
Absorbância A4	0,586	0,043	0,043

Utilizando Fator teórico (37°C) / Técnica com reagentes separados:

$$\text{Fosfatase Alcalina (U/L)} = 0,043 \times 6812 = 293 \text{ U/L}$$

Quando utilizado o Laborcal como calibrador:

Concentração de ALP no calibrador: 446 U/L (37°C)

	Calibrador	Diferença	Média
Absorbância A1	0,423		
Absorbância A2	0,488	0,065	
Absorbância A3	0,554	0,066	
Absorbância A4	0,619	0,065	0,065

Obtenção do fator de calibração:

$$\text{Fator} = \frac{[\text{ALP}_{\text{calibrador}}]}{\Delta A/\text{min}_{\text{calibrador}}} = \frac{446 \text{ U/L}}{0,065} = 6861$$

$$\text{Fosfatase Alcalina (U/L)} = \Delta A/\text{min}_{\text{amostra}} \times \text{Fator} = 0,043 \times 6861 = 295 \text{ U/L}$$

## Método de controle de qualidade

Processar 2 níveis de um material de controle de qualidade (**Laborcontrol 1** e **Laborcontrol 2** da Laborlab) com atividades conhecidas de fosfatase alcalina, com cada determinação.

## Valores de referência

Em pessoas adultas normais (idades entre 20 e 60 anos) foram observados os seguintes

intervalos:

Temperatura	25°C	30°C	37°C
Valores em adultos (U/L)	40-190	45-213	65-300

Devido ao processo osteoclastico, a isoenzima óssea está aumentada na infância e adolescência (até os 18 anos, aproximadamente) produzindo valores de fosfatase alcalina mais elevados que nos adultos. Em condições normais consideram-se os seguintes valores limites:

Temperatura	25°C	30°C	37°C
Valores em crianças e adolescentes (U/L)	até 400	até 450	até 645

A IFCC recomenda que cada laboratório estabeleça seus próprios intervalos ou valores de referências escolhendo grupos de pessoas com base em critérios estabelecidos, de acordo com o contexto da sua população.

#### Conversão de unidades ao sistema SI

$$\text{ALP (U/L)} \times 0,017 = \text{ALP (ukat/L)}$$

#### Limitações do procedimento

Vide "Interferências".

Os anticoagulantes comuns, (tais como EDTA dissódico, oxalato, citrato ou fluoreto) produzem inibição da atividade de fosfatase alcalina.

O reagente pode obter coloração mesmo na presença de pequenas quantidades de soluções de limpeza com base em hipoclorito. Assegure o enxágue em abundância com água desmineralizada de todo o material que esteja em contato com hipoclorito, incluindo as agulhas e conexões dos analisadores, quando for empregada a técnica automática.

#### Desempenho

Os ensaios foram realizados em analisador Express Plus® (Ciba Corning Diagnostics).

a) Reprodutibilidade: processando segundo o documento EP5A do CLSI (ex-NCCLS), obteve-se o seguinte:

#### Precisão intra-ensaio

Nível	D.P.	C.V.
119 U/L	± 2,6 U/L	2,2 %
347 U/L	± 2,6 U/L	0,7 %

#### Precisão total

Nível	D.P.	C.V.
119 U/L	± 2,9 U/L	2,4 %
347 U/L	± 3,2 U/L	0,9 %

b) Linearidade: a reação é linear até 1.500 U/L. Para valores superiores, repetir a determinação anterior com diluição do soro 1/5 ou 1/10 com solução fisiológica. Corrigir os cálculos multiplicando pelo fator de diluição empregado.

c) Limite de detecção: a mínima mudança de atividade detectável de ALP que pode ser diferenciada de zero é 18 U/L.

#### Parâmetros para analisadores automáticos

Para a programação, consultar o manual de uso do analisador a ser utilizado.

#### Apresentação

- 2 x 48 mL **Reagente A**

- 2 x 12 mL **Reagente B**

(Cód. 1770110)

- 8 x 20 mL **Reagente A**

- 2 x 20 mL **Reagente B**

(Cód. 1779602)

#### Referência

- Bessy, O.A.; Lowry, O.H. y Brock, M. - J. Biol. Chem. 164, 231 (1946).
- Bowers, G.N. Jr. and Mc Comb, R.B. - Clin. Chem. 12:70 (1966).
- Mc Comb, R.B.; Bowers, G.N. Jr - Clin. Chem. 18/2:97 (1972).
- D.G.K.C. - Z. Clin. Chem. u. Klin. Biochem. 8: 658 (1970); 9: 464 (1971); 10: 182 (1972).
- S.S.C.C. - Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33/4:291 (1974).
- I.F.C.C. - Clin. Chem. 22/3: 384 (1976).
- International Union of Biochemistry Nomenclature Committee - Clin. Chim. Acta 96/1-2: 157 (1979).
- Young, D.S. - Clin. Chem. 21/5: 246 D (1975).
- I.F.C.C. - Clin. Chim. Acta 87/3: 459F (1978).
- Demaria, I.; Setta, F.; Lorenzo, L. - Rev. Asoc. Bioq. Arg. 54/3 (1990).
- Schlebusch, H.; Rick, W.; Lang, H. and Knedel, M. - Dtsch. Med. Wschr. 99:765 (1974).
- Rick, W. - Klinische Chemie und Mikroskopie, p.294, 6th ed., Springer Verlag, Berlin (1990).
- NCCLS document "Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices", EP5-A (1999).
- NCCLS document "Evaluation of Linearity of Quantitative Analytical Methods", EP5-A (1986).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4th ed., 2001.

#### Termo de garantia

Este Kit como em todo tem garantia de troca, desde que esteja dentro do prazo de validade e seja comprovado pelo Departamento Técnico da Laborlab Produtos para Laboratórios Ltda. que não houve falhas técnicas na execução e manuseio deste kit, assim como em sua conservação.

## SÍMBOLOS



Este produto preenche os requisitos da Diretiva Européia 98/79 CE para dispositivos médicos de diagnóstico "in vitro"



Representante autorizado na Comunidade Européia



Uso médico-diagnóstico "in vitro"



Conteúdo suficiente para <n> testes



Data de validade



Límite de temperatura (conservar a)



Não congelar



Risco biológico



Volume após da reconstituição



Conteúdo



Número de lote



Elaborado por:



Nocivo



Corrosivo / Caustico



Irritante



Consultar as instruções de uso



Calibrador



Controle



Controle Positivo



Controle Negativo



Número de catálogo



# Alkaline Phosphatase

## Fin y uso

Método cinético optimizado (DGKC y SSCC) a 405 nm, para la determinación de fosfatasa alcalina

## Significación clínica

La fosfatasa alcalina es una enzima ampliamente distribuida en el organismo. Hidroliza los monoésteres del ácido ortofosfórico en medio alcalino.

En el adulto proviene en parte del hígado (fracción termoestable) y en parte del hueso, sistema reticulointersticial y vascular (fracción termolábil), dando lugar a distintas isoenzimas. La actividad sérica de fosfatasa alcalina ósea, en condiciones normales, alcanza su mayor actividad en los niños en edad de crecimiento (llegando a triplicar los niveles del adulto) debido a que esta isoenzima se localiza en los osteoblastos (relacionados con la calcificación y formación de estructuras óseas). También es fisiológico el aumento que se produce al final del primer trimestre del embarazo, a expensas de la isoenzima placentaria que en este período alcanza niveles máximos (aproximadamente el doble de los valores normales).

Entre las patologías que afectan la actividad sérica de fosfatasa alcalina, se pueden citar: carcinomas metastásicos en hígado y en hueso (productores de enzima), colestasis biliar, fenómenos osteoblásticos, trastornos de malabsorción acompañados de lesiones ulcerosas (donde la deficiencia de vitamina D produce osteomalacia con el consecuente aumento de fosfatasa alcalina ósea) e incluso lesiones en vías de reparación tales como infarto agudo de miocardio, infarto pulmonar o renal.

## Fundamentos del método

La fosfatasa alcalina (ALP o monoéster ortofosfórico fosfohidrolasa, EC. 3.1.3.1.) hidroliza al p-nitrofenilfosfato (p-NFF), que es incoloro, produciendo fosfato y p-nitrofenol a pH alcalino. La velocidad de aparición del anión p-nitrofenolato (amarillo) a 405 nm, es proporcional a la actividad enzimática de la muestra.

## Reactivos provistos

- A. Reactivo A: solución de buffer DEA (dietanolamina), que contiene sales de magnesio.
- B. Reactivo B: solución conteniendo p-nitrofenil fosfato (p-NFF).

## Concentraciones finales

DEA.....	1,0 mol/L
Mg .....	0,5 mmol/L
p-NFF .....	10 mmol/L

## Instrucciones para su uso

**Reactivos Provistos:** listos para usar. Estos pueden usarse separados o como **Reactivos únicos**, mezclando 4 partes de Reactivo A con 1 parte de Reactivo B (ej.: 4 ml Reactivo A + 1 ml Reactivo B).

## Indicios de inestabilidad o deterioro de los reactivos

Cuando el espectrofotómetro es llevado a cero con agua destilada, lecturas de absorbancia del Reactivo único (premezclado) superiores a 0.900 D.O. son indicio de deterioro del mismo.

## Precauciones

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de química clínica.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

## Estabilidad e instrucciones de almacenamiento

**Reactivos Provistos:** son estables en refrigerador (2-8°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. Una vez abiertos, no deben permanecer destapados y fuera del refrigerador por períodos prolongados. Evitar contaminaciones.

**Reactivo único** (premezclado): estable 1 mes en refrigerador (2-8°C) a partir de la fecha de su preparación.

## Muestra

Suero o plasma heparinizado

a) **Recolección:** se debe obtener suero de la manera usual.

b) **Aditivos:** en caso de que la muestra a emplear sea plasma, debe usarse heparina como anticoagulante.

c) **Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** emplear suero preferentemente fresco. En caso de no efectuarse el ensayo dentro de las 6 horas posteriores a su obtención, la muestra debe conservarse congelada (-20°C).

## Interferentes

- No se observan interferencias por bilirrubina hasta 16 mg/dl, lípidos hasta 1000 mg/dl de triglicéridos, ni heparina hasta 50 UI/ml.
- Hemólisis moderadas (hasta 200 mg/dl) no producen interferencias pero hemólisis muy intensas pueden producir variaciones en los resultados.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

## Material requerido (no provisto)

- Espectrofotómetro.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Cubetas especírométricas de caras paralelas.
- Baño de agua a la temperatura de reacción seleccionada.
- Cronómetro.

## Condiciones de reacción

- Longitud de onda: 405 nm

- Temperatura de reacción: 25, 30 ó 37°C. Ver los VALORES DE REFERENCIA correspondientes a cada temperatura.

- Tiempo de reacción: 3 minutos y 20 segundos

- Volumen de muestra: 10 ul

Los volúmenes de muestra y de Reactivo pueden variarse proporcionalmente, sin que se alteren los factores de cálculo.

## Procedimiento I

### TECNICA CON REACTIVO UNICO

En una cubeta mantenida a la temperatura de reacción seleccionada colocar:

Reactivos únicos	1,0 ml
------------------	--------

Preincubar unos minutos. Luego agregar:

Muestra	10 ul
---------	-------

Mezclar inmediatamente y disparar simultáneamente el cronómetro. Esperar 20 segundos y leer la absorbancia inicial. Registrar la absorbancia luego de 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura. Determinar la diferencia promedio de Absorbancia/min (ΔA/min), restando cada lectura de la anterior y promediando los valores. Utilizar este promedio para los cálculos.

## Cálculo de los resultados

$$\text{Fosfatasa Alcalina (U/l)} \text{ a } 405 \text{ nm} = \Delta A/\text{min} \times 5.460$$

## Procedimiento II

### TECNICA CON REACTIVOS SEPARADOS

En una cubeta mantenida a la temperatura de reacción seleccionada colocar:

Reactivos A	1,0 ml
Muestra	10 ul

Preincubar unos minutos. Luego agregar:

Reactivos B	0,25 ml
-------------	---------

Mezclar inmediatamente y disparar simultáneamente el cronómetro. Esperar 20 segundos y leer la absorbancia inicial. Registrar la absorbancia luego de 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura. Determinar la diferencia promedio de Absorbancia/min (ΔA/min), restando cada lectura de la anterior y promediando los valores. Utilizar este promedio para los cálculos.

## Calculo de los resultados

$$\text{Fosfatasa Alcalina (U/l)} \text{ a } 405 \text{ nm} = \Delta A/\text{min} \times 6.812$$

## Ejemplo:

(Los datos presentados a continuación son ilustrativos)

	Muestra	Diferencia	Promedio
Absorbancia A1	0,458		
Absorbancia A2	0,499	0,041	
Absorbancia A3	0,543	0,044	
Absorbancia A4	0,586	0,043	0,043

Utilizando factor teórico (37°C) / Técnica con reactivos separados:

$$\text{Fosfatasa Alcalina (U/l)} = 0,043 \times 6812 = 293 \text{ U/L}$$

Si se utiliza Laborcal como calibrador:

Concentración de ALP en el calibrador: 446 U/L (37°C)

	Calibrador	Diferencia	Promedio
Absorbancia A1	0,423		
Absorbancia A2	0,488	0,065	
Absorbancia A3	0,554	0,066	
Absorbancia A4	0,619	0,065	0,065

Obtención del factor de calibración:

$$\text{Factor} = \frac{[\text{ALP}_{\text{calibrador}}]}{\Delta A/\text{min}_{\text{calibrador}}} = \frac{446 \text{ U/L}}{0,065} = 6861$$

$$\text{Fosfatasa Alcalina (U/l)} = \Delta A/\text{min}_{\text{muestra}} \times \text{Factor} = 0,043 \times 6861 = 295 \text{ U/L}$$

## Método de control de calidad

Procesar 2 niveles de un material de control de calidad (**aborcontrol 1** y **Laborcontrol 2** de Laborlab) con actividades conocidas de fosfatasa alcalina, con cada determinación.

### Valores de referencia

En adultos normales (edades entre 20 y 60 años) se observan los siguientes rangos:

Temperatura	25°C	30°C	37°C
Valores en adultos (U/l)	40-190	45-213	65-300

Debido al proceso osteoclástico, la isoenzima ósea se encuentra aumentada en la niñez y adolescencia (hasta los 18 años, aproximadamente) proporcionando valores de fosfatasa alcalina más elevados que en los adultos. En condiciones normales se consideran los siguientes valores límites:

Temperatura	25°C	30°C	37°C
Valores en niños y adolescentes (U/l)	hasta 400	hasta 450	hasta 645

La IFCC recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia eligiendo grupos de personas en base a criterios establecidos, acorde con el contexto de su población.

### Conversión de unidades al sistema SI

$$ALP (U/l) \times 0,017 = ALP (\text{ukat/l})$$

### Limitaciones del procedimiento

Ver "Interferentes".

Los anticoagulantes comunes (tales como EDTA disódico, oxalato, citrato o fluoruro) producen inhibición de la actividad de fosfatasa alcalina.

El reactivo puede colorearse en presencia de trazas de soluciones de limpieza a base de hipoclorito. Asegurarse de enjuagar abundantemente con agua desmineralizada todo el material que pueda estar en contacto con hipoclorito, incluyendo las agujas y conexiones de los analizadores, cuando se emplea la técnica automática.

### Performance

Los ensayos fueron realizados en analizador Express Plus® (Ciba Corning Diagnostics).

a) **Reproducibilidad:** procesando de acuerdo al documento EP15-A del CLSI (ex-NCCLS), se obtuvo lo siguiente:

### Precisión intraensayo

Nivel	D.S.	C.V.
119 U/l	± 2,6 U/l	2,2 %
347 U/l	± 2,6 U/l	0,7 %

### Precisión total

Nivel	D.S.	C.V.
119 U/l	± 2,9 U/l	2,4 %
347 U/l	± 3,2 U/l	0,9 %

b) **Linealidad:** la reacción es lineal hasta 1.500 U/l. Para valores superiores debe repetirse la determinación, previa dilución del suero 1/5 ó 1/10 con solución fisiológica. Corregir los cálculos multiplicando por el factor de dilución empleado.

c) **Límite de detección:** el mínimo cambio de actividad detectable de ALP que puede distinguirse de cero es de 18 U/l.

### Parámetros para analizadores automáticos

Para las instrucciones de programación consulte el manual del usuario del analizador en uso.

### Presentación

- 2 x 48 mL **Reactivo A**

- 2 x 12 mL **Reactivo B**

(Cód. 1770110)

- 8 x 20 mL **Reactivo A**

- 2 x 20 mL **Reactivo B**

(Cód. 1779602)

### Bibliografía

- Bessey, O.A. ; Lowry, O.H. y Brock, M. . - J. Biol. Chem. 164, 231 (1946).
- Bowers, G.N. Jr and Mc Comb, R.B. - Clin. Chem. 12:70 (1966).
- Mc Comb, R.B.; Bowers, G.N. Jr - Clin. Chem. 18:2:97 (1972).
- D.G.K.C. - Z. Clin. Chem. u. Klin. Biochem. 8: 658 (1970); 9: 464 (1971); 10: 182 (1972).
- S.S.C.C. - Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33/4:291 (1974).
- I.F.C.C. - Clin. Chem. 22/3: 384 (1976).
- International Union of Biochemistry Nomenclature Committee - Clin. Chim. Acta 96/1-2: 157 (1979).
- Young, D.S. - Clin. Chem. 21/5: 246 D (1975).
- I.F.C.C. - Clin. Chim. Acta 87/3: 459F (1978).
- Demaría, I.; Setta, F.; Lorenzo, L. - Rev. Asoc. Bioq. Arg. 54/3 (1990).
- Schlebusch, H.; Rick, W.; Lang, H. and Knedel, M. - Dtsch. Med. Wschr. 99:765 (1974).
- Rick, W. - Klinische Chemie und Mikroskopie, p.294, 6<sup>th</sup> ed., Springer Verlag, Berlin (1990).
- NCCLS document "Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices", EP5-A (1999).
- NCCLS document "Evaluation of Linearity of Quantitative Analytical Methods", EP5-A (1986).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AAC Press, 4<sup>th</sup> ed., 2001.

## SÍMBOLOS



Este producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79 CE de productos sanitarios para el diagnóstico "in vitro"



Representante autorizado en la Comunidad Europea



Uso diagnóstico "in vitro"



Contenido suficiente para <n> ensayos



Fecha de caducidad



Límite de temperatura (conservar a)



No congelar



Riesgo biológico



Volumen después de la reconstitución



Contenido



Número de lote



Elaborado por:



Nocivo



Corrosivo / Cáustico



Irritante



Consultar instrucciones de uso



Calibrador



Control



Control Positivo



Control Negativo



Número de catálogo