



DISPOSICIÓN N° **3468**

BUENOS AIRES **08 ABR 2016**

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-1873/15-3. del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados 1) COBAS® WNV (N° de catálogo: 07001061190)/ PRUEBA CUALITATIVA PARA LA DETECCIÓN DIRECTA DE ARN DEL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (VNO) EN PLASMA HUMANO, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800; 2) COBAS® WNV CONTROL KIT (N° de catálogo: 07001118190) y 3) COBAS® NHP NEGATIVE CONTROL KIT (N° de catálogo: 07002220190)/ PARA CONTROL DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON COBAS® WNV EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800.

Que a fs. 237 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.



Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados 1) COBAS® WNV (N° de catálogo: 07001061190)/ PRUEBA CUALITATIVA PARA LA DETECCIÓN DIRECTA DE ARN DEL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (VNO) EN PLASMA HUMANO, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800; 2) COBAS® WNV CONTROL KIT (N° de catálogo: 07001118190) y 3) COBAS® NHP NEGATIVE CONTROL KIT (N° de catálogo: 07002220190)/ PARA CONTROL DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON COBAS® WNV EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 que serán elaborados por ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, INC. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876 (USA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA) e importados por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a expenderse en envases conteniendo 1) CASSETTE PARA 96 DETERMINACIONES;



DISPOSICIÓN Nº 3468

2) CONTROL POSITIVO PARA VNO (WNV [+] C: 16 viales x 1.0 ml); 3) CONTROL NEGATIVO (NHP-NC: 16 viales x 1.0 ml); cuya composición se detalla a fojas 30 a 32 con un período de vida útil de 1), 2) y 3) 9 (NUEVE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2-8°C .

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 66 a 187 y 223 a 233, desglosándose las fojas 66 a 71, 121 a 153 y 223 a 225 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen. .

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos , Manual de Instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-1873/15-3.

DISPOSICIÓN Nº:

av.

3468

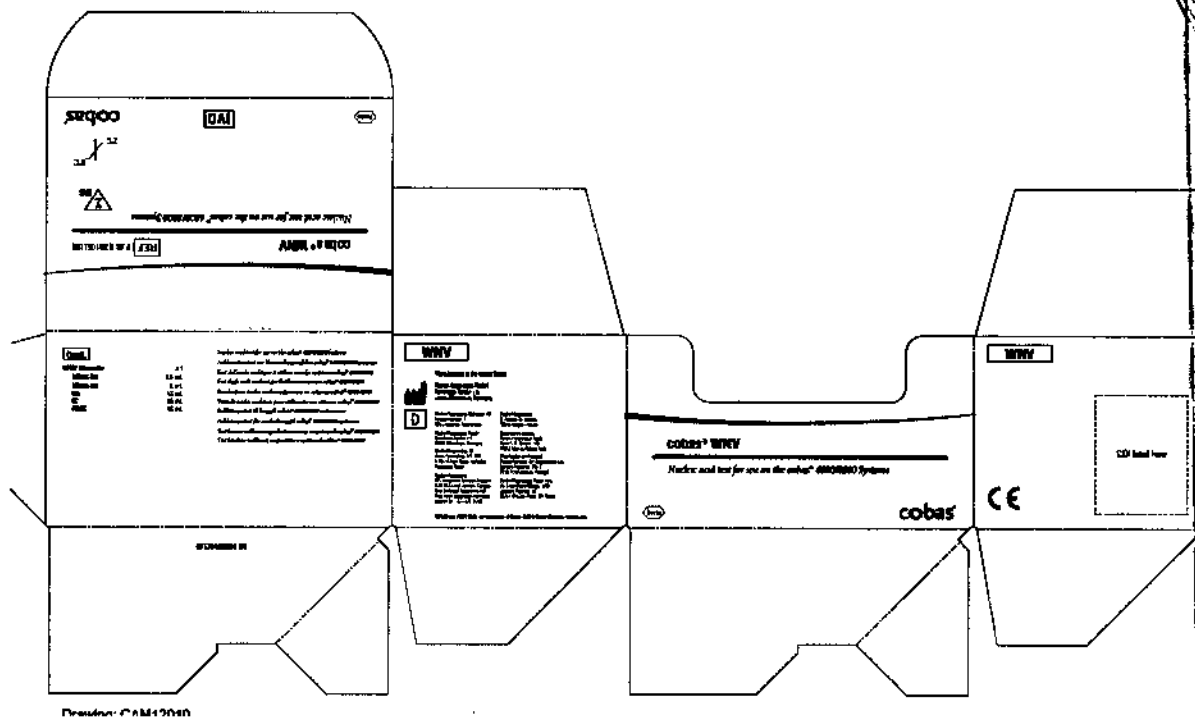
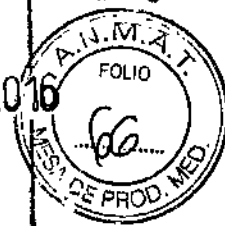

Dr. ROBERTO LEPE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

3788

065

PROYECTO DE RÓTULO:

cobas WNV (catálogo N° 7001061 – 96 pruebas) 08 ABR 2016



Establecimiento importador:

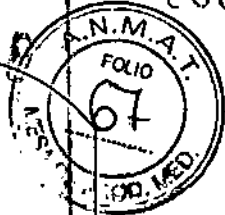
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina
Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

“Autorizado por la A.N.M.A.T.”

Certificado N°:

1

DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



3/2/98
PC
cobas



REP P/N: 0091041190

cobas® WNV

Systems 0089700099 "cobas wnv" per uso per test per

IVD



Conti

WNV Contingente
MATERIALE
MATERIALE
MATERIALE
MATERIALE

1.1
1.2
1.3
1.4

Questo è un foglio per uso in laboratorio. Contiene informazioni sul funzionamento del sistema. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni.

071043001-01

WNV



Questo è un foglio per uso in laboratorio. Contiene informazioni sul funzionamento del sistema. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni. Per il corretto utilizzo del sistema, leggere attentamente il manuale di istruzioni.



cobas® WNV
Nucleic acid test for use on the cobas® 6800/8600 Systems

cobas®

WNV

CE

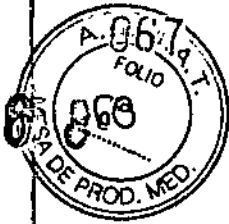
100 label here

Drawing: CAM12010

Handwritten signature/initials

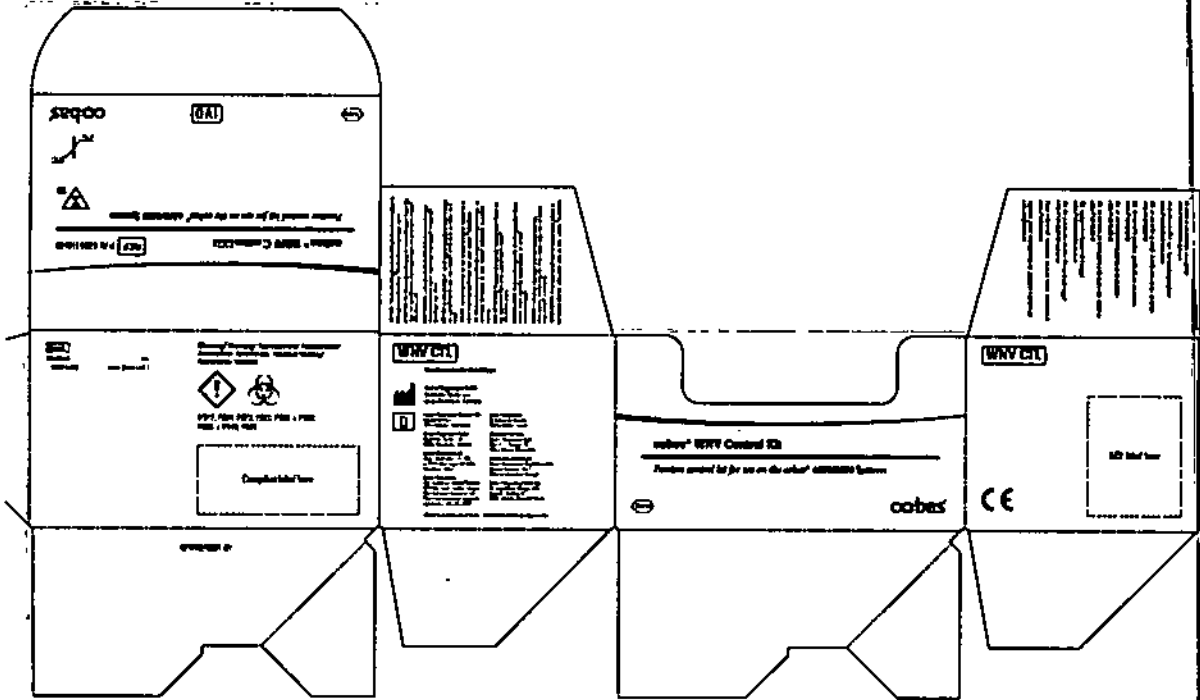
Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

374



PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO:

cobas WNV Control Kit (catálogo N° 7001118)



Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

Av. Belgrano 2126

Dón Torcuato, Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

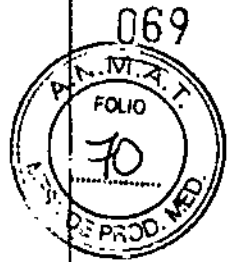
Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

"Autorizado por la A.N.M.A.T."

Certificado N°:

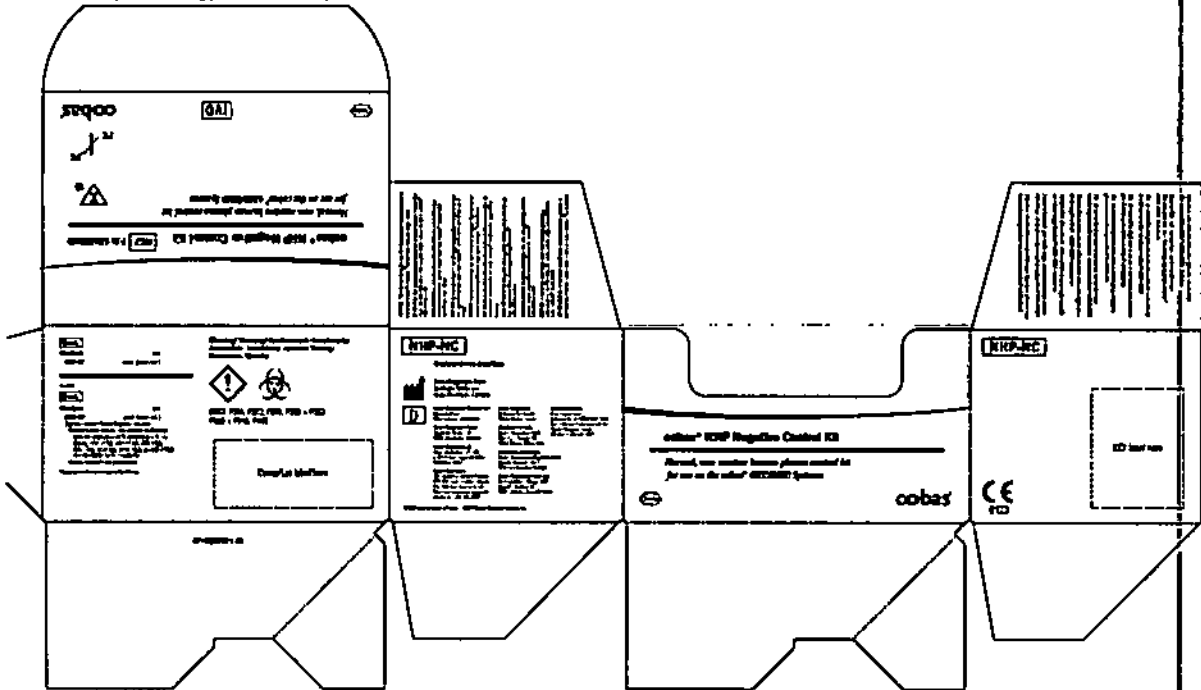
Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

2738



PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO:

cobas NHP Negative Control Kit (catálogo N° 7002220)



Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

Av. Belgrano 2126

Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

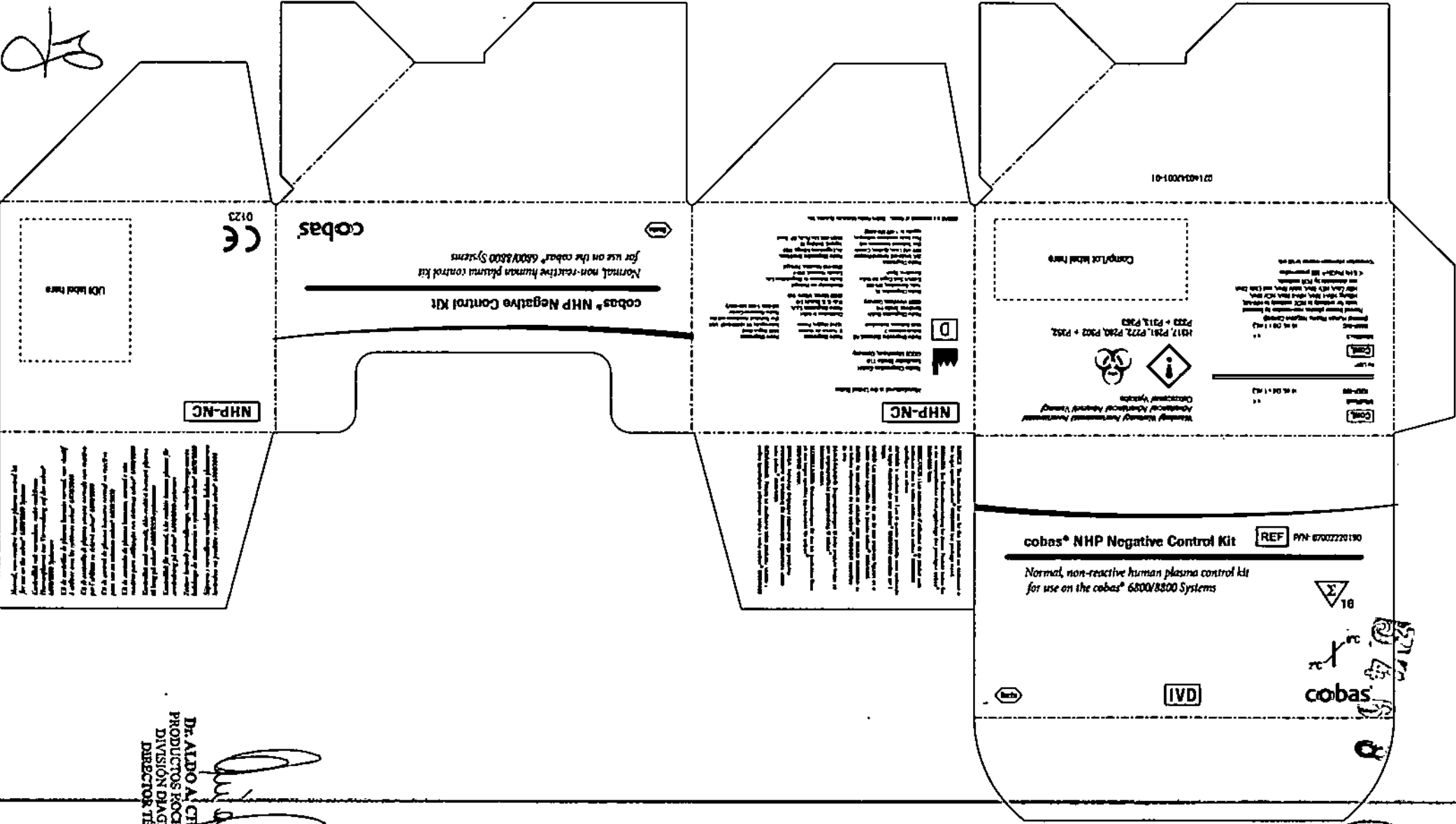
"Autorizado por la A.N.M.A.T."

Certificado N°:

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Scale: Enchufe



Warning: Warning! Hazardous biohazardous material.
Biohazard symbol
Caution: Caution! Hazardous biohazardous material.
Biohazard symbol
Reference: P302 + P333, P303 + P361 + P353, P304 + P340, P305 + P351 + P338

Normal, non-reactive human plasma control kit
for use on the cobas® 6800/8800 Systems
cobas® NHP Negative Control Kit
NHP-NC

Normal, non-reactive human plasma control kit
for use on the cobas® 6800/8800 Systems
cobas® NHP Negative Control Kit
NHP-NC
CE 0123
UDI label here

REF: P99-07027222190
cobas® NHP Negative Control Kit
Normal, non-reactive human plasma control kit
for use on the cobas® 6800/8800 Systems
cobas
IVD

Normal, non-reactive human plasma control kit
for use on the cobas® 6800/8800 Systems
cobas® NHP Negative Control Kit
NHP-NC

Normal, non-reactive human plasma control kit
for use on the cobas® 6800/8800 Systems
cobas® NHP Negative Control Kit
NHP-NC

Dr. ALDO A. CHARELLI
PRODUCTOS ROCHÉ S.A.Q. s.r.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO

Handwritten signature and initials

3768

120

cobas



cobas[®] WNV

Prueba de ácidos nucleicos para uso en los cobas[®] 6800/8800 Systems

Para diagnóstico in vitro

cobas[®] WNV – 96	P/N: 07001061190
cobas[®] WNV – 480	P/N: 07001070190
cobas[®] WNV Control Kit	P/N: 07001118190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

3768

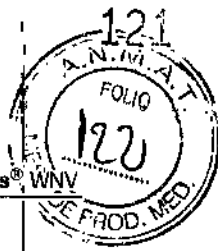


Tabla de contenido

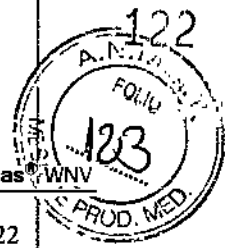
Uso previsto	4
Resumen y explicación de la prueba	4
Reactivos y materiales	8
Reactivos y controles de cobas [®] WNV	8
Reactivos cobas omni para la preparación de muestras	11
Requisitos de almacenamiento y manipulación	12
Material adicional necesario	13
Instrumentos y software necesarios	13
Precauciones y requisitos de manipulación	14
Advertencias y precauciones	14
Manipulación de reactivos	15
Buenas prácticas de laboratorio	15
Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras	16
Muestras de donantes vivos	16
Instrucciones de uso	17
Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)	17
Notas sobre el procedimiento	17
Realización de la prueba cobas [®] WNV	17
Resultados	18
Control de calidad y validez de los resultados	18
Interpretación de los resultados	19
Limitaciones del procedimiento	19
Evaluación no clínica del rendimiento	20
Características clave de rendimiento	20
Muestras de donantes vivos	20
Límite de detección (LOD)	20

07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. B. L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

3 4 6 8



cobas

Reproducibilidad 22

Inclusividad 23

Especificidad analítica 24

Especificidad analítica: sustancias interferentes 25

Correlación 26

Fallo de todo el sistema 26

Información adicional 27

Características principales de la prueba 27

Fabricante y distribuidores 29

Marcas registradas y patentes 29

Copyright 29

Bibliografía 30

Revisión del documento 33

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Uso previsto

La prueba **cobas® WNV** es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección directa de ARN del Virus del Nilo Occidental (VNO) en plasma humano.

Esta prueba está diseñada como una prueba de cribado de muestras de donantes para detectar el ARN del VNO en muestras de plasma de donantes humanos individuales, incluyendo donantes de sangre total y componentes sanguíneos, así como otros donantes vivos. Esta prueba también se puede utilizar para cribar donantes de tejidos y órganos cuando las muestras se obtienen mientras el corazón del donante todavía late. Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras de sangre del cordón umbilical.

El plasma de todos los donantes se puede cribar como muestras individuales. En el caso de las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos, las muestras de plasma se pueden analizar individualmente o en pools compuestos por un máximo de 6 muestras individuales.

Esta prueba no está diseñada para utilizarse como ayuda para el diagnóstico de la infección por VNO.

Resumen y explicación de la prueba

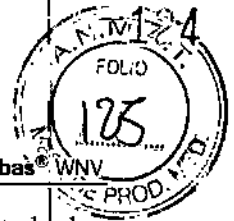
Antecedentes: cribado de sangre para la detección de infecciones virales que pueden transmitirse por transfusión

El Virus del Nilo Occidental (VNO) es un virus ARN monocatenario positivo, transmitido por artrópodos (arbovirus), que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus* y al serocomplejo del virus de la encefalitis japonesa.^{1,2} El serocomplejo del virus de la encefalitis japonesa también incluye el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la encefalitis de Murray Valley y el virus Kunjin (ahora conocido como variante del VNO).³⁻⁵ Estudios filogenéticos han identificado 2 linajes principales del VNO: el linaje 1 y el linaje 2. Las cepas del linaje 1 se encuentran en África, India, Australia y el hemisferio occidental y han sido las responsables de las últimas epidemias en Europa, la cuenca del Mediterráneo y América. Las cepas del linaje 2 se han detectado en el África subsahariana⁶ y, más recientemente, en el Sur de Europa.^{7,8}

Al igual que otros arbovirus, el VNO se mantiene en un ciclo enzoótico entre mosquitos que se alimentan de sangre y posibles huéspedes vertebrados (pájaros).⁹ Los pájaros actúan como huéspedes vertebrados del reservorio natural y los mosquitos del género *Culex* constituyen los principales vectores enzoóticos para el VNO, mientras que los humanos y los mamíferos (p. ej., los caballos) actúan como huéspedes accidentales y, normalmente, terminales porque es poco frecuente que desarrollen viremia con un título suficiente para infectar eficientemente vectores artrópodos.^{2,9,10}

El VNO cuenta con una amplia presencia en toda África, Oriente Medio, el Sur de Europa, Rusia occidental, Asia sudoccidental y Australia (subtipo Kunjin de VNO) debido a su capacidad de infectar varias especies de mosquitos y pájaros.¹ Las epidemias humanas, asociadas principalmente a enfermedades febriles moderadas, tuvieron una baja incidencia en Israel y África hasta mediados de la década de 1990.¹ A partir de mediados de los 90, nuevas cepas de virus, probablemente originarias de África, han provocado un aumento de las infecciones en partes de Rusia y el Sur y el Este de Europa, además de importantes epidemias de mayor importancia clínica en Rumanía, Rusia, Israel y Grecia.^{1,8,11} El VNO circula ahora en muchos países del hemisferio occidental, pero solamente Estados Unidos y Canadá han experimentado una incidencia significativa de la enfermedad en humanos.^{1,12}

3730



El VNO apareció por primera vez en Estados Unidos en 1999, en Nueva York, y se propagó rápidamente por todo el país durante los siguientes años.¹³ En la actualidad, el VNO es endémico en los 48 estados contiguos de Estados Unidos, así como en todas las provincias de Canadá.¹ El VNO ha sido el causante de las 3 epidemias de la enfermedad neuroinvasiva provocada por arbovirus (encefalitis, meningitis o parálisis flácida aguda) registradas en los Estados Unidos hasta la actualidad, con casi 3.000 casos de enfermedades neuroinvasivas registradas cada año en 2002, 2003 y 2012.¹ Durante los meses cálidos del año se registra una alta actividad vírica.¹ El 94% de los pacientes infectados por el VNO empiezan a desarrollar síntomas durante los meses de verano.¹

Se calcula que el VNO ha infectado a más de 4 millones de personas en los Estados Unidos entre 1999 y 2012,¹ con un total de 16.196 pacientes infectados por la enfermedad del VNO (neuroinvasiva), incluidas 1.549 muertes relacionadas.¹

Motivos para el uso de las pruebas NAT

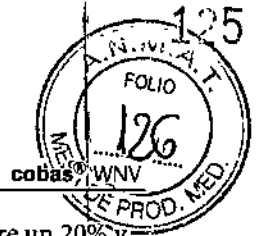
Durante el estudio de una epidemia ocurrida en Estados Unidos en 2002, se descubrió que el VNO podía transmitirse mediante transfusiones y el trasplante de órganos.^{14,15} El VNO puede transmitirse mediante glóbulos rojos transfundidos, plasma fresco congelado y trasplantes de corazón, riñón, hígado y pulmones, aunque son las picaduras de mosquito las que provocan la mayoría de las infecciones por VNO en humanos.^{1,2,16,17} El VNO puede llegar a transmitirse también a través del trasplante de progenitores hematopoyéticos. También se han identificado transmisiones del VNO transplacentarias y perinatales.¹ La transmisión por leche materna, pacientes sometidos a diálisis de riñón y la exposición en lugares de trabajo (p. ej., trabajadores de laboratorios [exposición percutánea o conjuntival]; trabajadores de granjas avícolas) son otras vías poco frecuentes de transmisión del VNO.^{1,12} La infección suele generar inmunidad permanente.⁹

El VNO transmitido por transfusión suele producirse durante la fase aguda de la infección, cuando los sujetos infectados son virémicos y asintomáticos pero todavía no se han seroconvertido.¹⁸ Dado que son muy pocos los pacientes infectados que desarrollan una enfermedad clínicamente significativa, resulta poco efectivo preguntar a los donantes de sangre si han padecido recientemente alguna enfermedad que pudiera indicar una infección por VNO para identificar donantes infectados/seropositivos.^{19,20} Los datos recopilados del cribado de donantes de sangre muestran que una viremia por VNO con un título extremadamente bajo en donantes infectados recientemente y que todavía no han desarrollado anticuerpos frente al VNO transmiten eficazmente la infección por VNO.^{9,21} Se han dado casos de donaciones con una carga vírica muy baja implicadas en la transmisión del VNO por transfusión,²² lo que es especialmente problemático para pacientes inmunocomprometidos, quienes suelen ser los destinatarios de la mayor parte de las transfusiones.²³

En 2003 se implementaron a nivel nacional pruebas de ácidos nucleicos (NAT) para la detección de ARN del VNO a fin de garantizar la seguridad de las transfusiones.⁹ Durante los 2 primeros años del cribado NAT del VNO para las donaciones de sangre en los Estados Unidos, se identificaron 1.039 donantes positivos entre las 27,2 millones de donaciones (0,4 por cada 10.000 donaciones), pero la cifra llegó a ser de 1 entre 150 donantes en algunas áreas durante los brotes epidémicos.¹⁹ El cribado NAT de las donaciones de sangre en los Estados Unidos y Canadá prácticamente ha eliminado el riesgo de infección por el virus del Nilo Occidental mediante transfusión sanguínea.¹ Entre 2003 y 2013 se consiguieron evitar unas 3.000 infecciones por VNO.²⁴

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. D. O. I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

3789



Entre las personas que se infectan con el VNO, aproximadamente un 80% permanecen asintomáticas, entre un 20% y un 25% desarrollan la fiebre del Nilo Occidental^{1,25} y 1 entre 150 a 250 sujetos desarrollan la enfermedad neuroinvasiva.^{1,26} La fiebre del Nilo Occidental se caracteriza por la aparición repentina de dolor de cabeza, malestar y fiebre (normalmente baja), mialgia, escalofríos, vómitos y otros síntomas gastrointestinales, sarpullidos, fatiga y dolor de ojos, síntomas que pueden durar desde unos días a unas semanas o, incluso, meses.^{1,25} La enfermedad neuroinvasiva del Nilo Occidental puede manifestarse en forma de meningitis, encefalitis, meningoencefalitis o parálisis flácida aguda, que puede llegar a provocar daños neurológicos irreversibles, coma y la muerte.^{1,27-32} La infección por VNO también está relacionada con miocarditis, pancreatitis, hepatitis fulminante, rhabdomiolisis, coroiditis multifocal, vitritis e inestabilidad autonómica.¹

Las secuelas de la enfermedad neuroinvasiva pueden persistir durante meses o años tras la recuperación de una infección aguda. Después de recibir el alta en el hospital, los pacientes con encefalitis del Nilo Occidental suelen precisar de ayuda para realizar actividades cotidianas.^{1,32,33} Los síntomas neuropsiquiátricos, incluidas la depresión y la ansiedad, así como los déficits cognitivos, pueden persistir desde meses hasta un año o incluso más.^{1,21,34} Cerca de un 10% de los sujetos que desarrollan la enfermedad neuroinvasiva del Nilo Occidental acaban muriendo; la edad avanzada es el factor de riesgo más importante.² El riesgo de fatalidad es del 17% para pacientes mayores de 70 años en comparación con un 0,8% de riesgo de muerte en pacientes menores de 40 años.^{1,34} Existen otros factores de riesgo de muerte como la encefalitis con debilidad muscular grave, un nivel alterado de consciencia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, infección por el virus de la hepatitis C e inmunodepresión.^{1,12,34}

Explicación de la prueba

La prueba **cobas**[®] WNV es una prueba cualitativa realizada en el **cobas**[®] 6800 System y en el **cobas**[®] 8800 System. La prueba **cobas**[®] WNV permite detectar simultáneamente con una sola prueba ARN del VNO y el control interno de una donación individual infectada o de un pool de plasma de donaciones individuales.

Principios del procedimiento

La prueba **cobas**[®] WNV se basa en un proceso de preparación de muestras totalmente automático (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguido de los procesos de amplificación mediante PCR y detección. Los **cobas**[®] 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión automática de los datos se realiza a través del software **cobas**[®] 6800/8800, que asigna los resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirse como informe.

Las muestras pueden analizarse de forma individual o, si lo desea, en pools formados por varias muestras. Si va a realizarse un pool, puede utilizarse el **cobas p** 680 instrument en el paso preanalítico.

Los ácidos nucleicos de la muestra y las moléculas de control interno (CI) de Armored RNA añadidas (utilizadas como control del proceso de preparación de muestras y amplificación/detección) se extraen simultáneamente. Además, la prueba utiliza dos controles externos: uno positivo y uno negativo. Los ácidos nucleicos víricos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR (como la hemoglobina) se eliminan en los siguientes pasos de reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

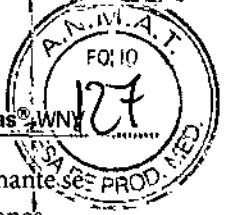
07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.C. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

5768

126

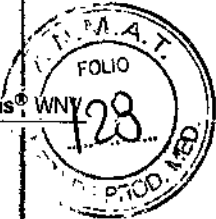


cobas[®] WNV

Para llevar a cabo la amplificación selectiva de los ácidos nucleicos del fragmento objetivo de la muestra del donante utilizan cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus que se seleccionan de regiones altamente conservadas de los ácidos nucleicos víricos. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).³⁵⁻³⁷ La enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa), que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, destruye los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, no se destruyen los amplicones nuevos porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo de Master Mix de cobas[®] WNV contiene sondas de detección específicas para los ácidos nucleicos de VNO y CI. Cada una de las sondas de detección específicas para VNO y CI se etiqueta con uno de los dos marcadores fluorescentes únicos que actúan como emisores. Además, cada sonda dispone de un segundo marcador que actúa como silenciador. Los dos marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite la detección y discriminación simultáneas de los fragmentos objetivo amplificados de VNO y CI.^{38,39} Las señales fluorescentes de las sondas intactas se suprimen mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. Dado que los dos marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, es posible detectar y discriminar simultáneamente los fragmentos objetivo amplificados del VNO y el CI.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e. I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Reactivos y materiales

Reactivos y controles de cobas® WNV

Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda en la Tabla 1 a Tabla 4.

Tabla 1 Prueba cobas® WNV

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	
		96 pruebas	480 pruebas
cobas® WNV Test Almacenar a 2-8 °C Casete para 96 pruebas (P/N 07001061190) Casete para 480 pruebas (P/N 07001070190)			
Solución de proteinasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8% (p/v) de proteinasa EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Puede provocar una reacción alérgica. Contiene: Subtilisina, 9014-01-1	13 ml	38 ml
Control interno (CI)	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de constructo de Armored RNA como control interno (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,002% de ARN Poli rA (sintético), < 0,1% de azida sódica	13 ml	38 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato	13 ml	38 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1% de azida sódica	5,5 ml	14,5 ml
Reactivo 2 de WNV Master Mix (WNV MMX-R2)	Buffer Tricina, acetato de potasio, glicerol, 18% de sulfóxido de dimetilo, Tween 20, EDTA, < 0,06% de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14% de dUTP, < 0,01% de cebadores ascendente y descendente de VNO y cebadores de control interno, < 0,01% de sondas marcadas con fluorescente para VNO, < 0,01% de sonda de control interno marcada con fluorescente, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,01% de polimerasa de ADN Z05D, < 0,01% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica	6 ml	17,5 ml

3768

128

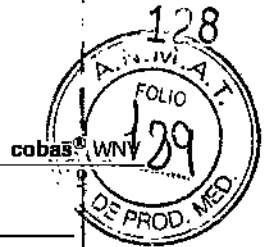




Tabla 2 cobas® WNV Control Kit

cobas® WNV Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 07001118190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
Control positivo para VNO (WNV (+) C)	<p>< 0,001% de ARN (Armored) sintético de VNO encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al VHC, anticuerpos frente al VIH-1/2, HBsAg, anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR.</p> <p>0,1% de conservante ProClin® 300</p>	16 ml (16 x 1 ml)	  <p>Advertencia</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/ el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.</p>

07175442001-02ES

Doc Rev. 1,0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.O. S.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

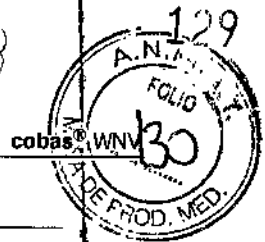




Tabla 3 cobas® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 07002220190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
<p>Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)</p>	<p>Plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al VHC, anticuerpos frente al VIH-1/2 y HBsAg, anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR.</p> <p>< 0,1% de conservante ProClin® 300</p>	<p>16 ml (16 x 1 ml)</p>	  <p>Advertencia</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/ el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.</p>

07175442001-02ES

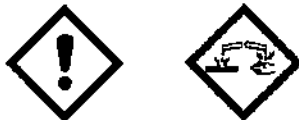
Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

Tabla 4 Reactivos **cobas omni** para la preparación de muestras*

Reactivos	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
cobas omni MGP Reagent (MGP) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	4 x 875 ml	No aplicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina, 5% (p/v) de polidocanol, 2% (p/v) de ditiotreitol, citrato de sodio dihidratado	4 x 875 ml	 <p>Peligro</p> <p>H302: Nocivo por ingestión.</p> <p>H318: Provoca lesiones oculares graves.</p> <p>H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.</p> <p>P301 + P312: EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.</p> <p>P264: Lavarse la piel concienzudamente tras la manipulación.</p> <p>P270: No comer, beber ni fumar durante su utilización.</p> <p>P273: Evítese su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.</p> <p>P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.</p> <p>P310: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.</p> <p>P330: Enjuagarse la boca.</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1% de metil-4-hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

* Estos reactivos no están incluidos en el kit de la prueba **cobas**® WNV. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 7).

07175442001-02ES

Doc Rev. 1,0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. R. L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Requisitos de almacenamiento y manipulación

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5 y la Tabla 6.

Cuando los reactivos no están cargados en los cobas® 6800/8800 Systems, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

Tabla 5 Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® WNV – 96 pruebas	2-8 °C
cobas® WNV – 480 pruebas	2-8 °C
cobas® WNV Control Kit	2-8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas omni Wash Reagent	15-30 °C

Los reactivos cargados en los cobas® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems.

Tabla 6 Condiciones de caducidad de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Período de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® WNV – 96 pruebas	No caducado	30 días desde el primer uso	Máx. 10 series	Máx. 8 horas
cobas® WNV – 480 pruebas	No caducado	30 días desde el primer uso	Máx. 20 series	Máx. 20 horas
cobas® WNV Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los cobas® 6800/8800 Systems.

Material adicional necesario

Tabla 7 Material y material fungible para uso con los **cobas® 6800/8800 Systems**

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
Recipiente de residuos sólidos	07094361001

Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software **cobas® 6800/8800** y el paquete de análisis **cobas® WNV** en los instrumentos. El IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

Tabla 8 Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
cobas p 680 instrument (opcional para pipeteo y pooling)	06578624001
Módulo de suministro de muestras	06301037001

Consulte el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** y el Manual de usuario del **cobas p 680 instrument** para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

Nota: póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial utilizar buenas prácticas de laboratorio recomendadas para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos y las mezclas de amplificación.

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A3 del CLSI.^{40,41} Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba **cobas® WNV**, los **cobas® 6800/8800 Systems** y el **cobas p 680 instrument** (opcional).
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10) o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El **cobas® WNV Control Kit** y el **cobas® NHP Negative Control Kit** contienen plasma procedente de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante las pruebas para anticuerpos autorizadas y no se ha considerado reactivo para la presencia de anticuerpos del VHC, del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc. En el análisis del plasma humano normal con métodos de PCR no se ha detectado ARN de VNO ni de VIH-1 (grupos M y O), ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE o ADN de CMV. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- No congele la sangre total.
- Se recomienda la utilización de pipetas estériles desechables y puntas de pipetas sin nucleasa. Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.

Two handwritten signatures in the bottom left corner of the page.



A large handwritten signature in the bottom right corner, likely belonging to Dr. Aldo A. Chiarelli.

Manipulación de reactivos

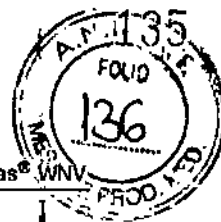
- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas omni** Lysis Reagent contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- Los kits de la prueba **cobas® WNV**, el **cobas omni** MGP Reagent y el **cobas omni** Specimen Diluent contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el **cobas omni** Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits de la prueba **cobas® WNV** y los reactivos **cobas omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70%.
- Si el derrame se produce sobre los **cobas® 6800/8800 Systems**, siga las instrucciones descritas en el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** para limpiar y descontaminar correctamente la superficie del instrumento.



3733



Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras

Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos.

Almacene todas las muestras de donantes a las temperaturas especificadas.

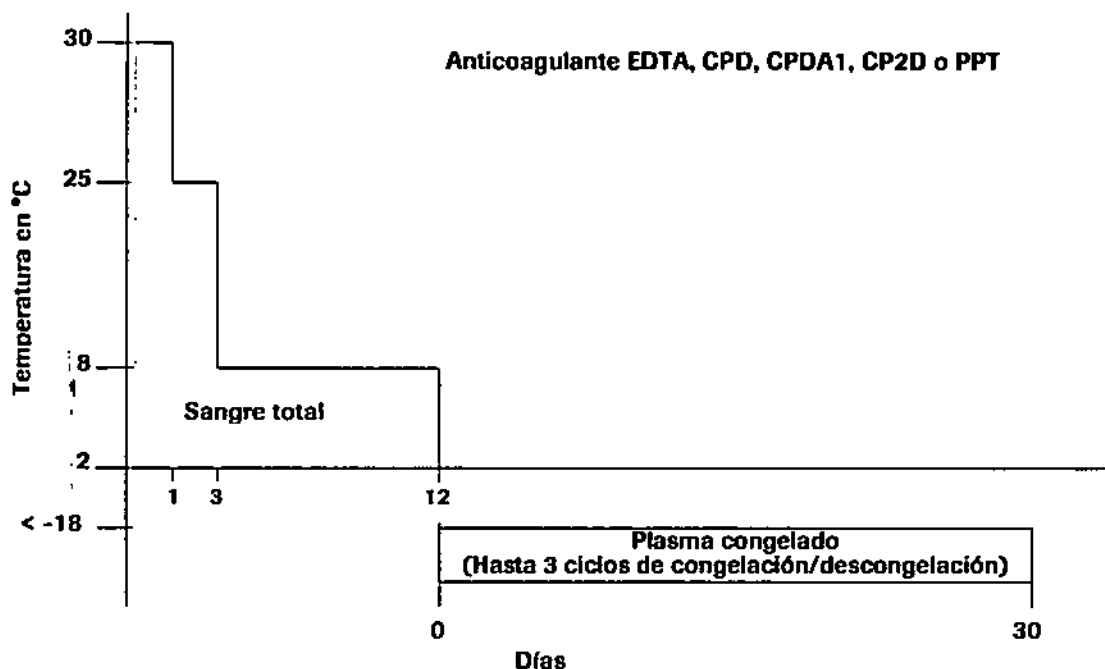
La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.

Muestras de donantes vivos

- Puede utilizarse plasma recogido en anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1 y CP2D para la prueba cobas® WNV. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos/las bolsas de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre recogida en anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1, CP2D o los tubos para preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) pueden almacenarse durante un máximo de 12 días en las condiciones siguientes:
 - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el plasma separado de las células se puede almacenar hasta 30 días a una temperatura ≤ -18 °C con tres ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 1.

Ilustración 1 Condiciones del almacenamiento de muestras



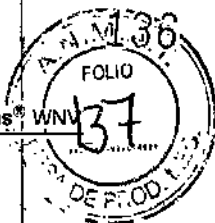
- Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHITARELLI
ROCHE PRODUCTS ROCHÉ S.A.C. S.R.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

376



Instrucciones de uso

Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)

El **cobas p 680** instrument es un componente opcional de los **cobas® 6800/8800 Systems** utilizado para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en un pool de muestras. Para obtener más información, consulte el Manual de usuario del **cobas p 680** instrument.

Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos de la prueba **cobas® WNV**, el **cobas® WNV Control Kit**, el **cobas® NHP Negative Control Kit** o los reactivos **cobas omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Es de un solo uso.
- Consulte el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

Realización de la prueba **cobas® WNV**

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** y el Manual de usuario del **cobas p 680** instrument. En la Ilustración 2 se resume el procedimiento.

Ilustración 2 Procedimiento de la prueba **cobas® WNV**

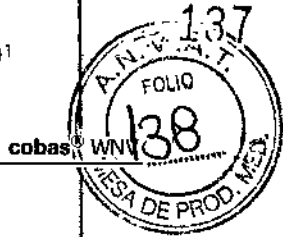
1	Pipeteo y pooling con el cobas p 680 instrument (opcional)
2	Rellenado de reactivos y material fungible según las indicaciones del sistema: <ul style="list-style-type: none">• Carga del reactivo de lavado, el reactivo de lisis y el diluyente• Carga de las placas de procesamiento y las placas de amplificación• Carga de las partículas de vidrio magnéticas• Carga del reactivo específico de la prueba• Carga de los casetes de control• Carga de las bandejas de puntas• Sustitución de los racks para puntas obstruidas
3	Carga de las bandejas con las muestras
4	Revisión y exportación de resultados
5	Descarga del material fungible: <ul style="list-style-type: none">• Extracción de las placas de amplificación del módulo analítico• Descarga de los casetes de control vacíos• Vaciado de los residuos sólidos• Vaciado de los residuos líquidos

07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

17
Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

3408



Resultados

Los **cobas**[®] 6800/8800 Systems detectan automáticamente el ARN de VNO simultáneamente en muestras y controles.

Control de calidad y validez de los resultados

- Con cada serie se procesa un control negativo [(-) C] y un control positivo [WNV (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software **cobas**[®] 6800/8800 como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los dos controles.


El software **cobas**[®] 6800/8800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos y negativos fallan.

Avisos de controles

Tabla 9 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
WNV (+) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera inválida si el resultado de WNV (+) C no es válido.

Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie, incluyendo muestras y controles.


Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V. 18
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Interpretación de los resultados

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software **cobas**[®] 6800/8800 y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras de donantes tanto válidos como inválidos, según los avisos obtenidos para cada muestra.
- Los resultados de las muestras se consideran válidos solamente si los respectivos controles positivos y el control negativo de la serie correspondiente también son válidos.

Para cada muestra se miden simultáneamente dos parámetros: VNO y el control interno. El software informa de los resultados finales de las muestras obtenidos con la prueba **cobas**[®] WNV. Además de los resultados globales, el software **cobas**[®] 6800/8800 también muestra los resultados individuales para cada fragmento objetivo, que deberían interpretarse como se indica a continuación:

Tabla 10 Resultados de fragmento objetivo para la interpretación de los resultados de fragmento objetivo individuales

Resultados de fragmento objetivo	Interpretación
No reactivo al VNO	No se ha detectado ninguna señal del fragmento objetivo para el VNO y se ha detectado señal del CI.
Reactivo al VNO	Se ha detectado señal del fragmento objetivo para el VNO y la señal del CI puede detectarse o no.
No válido	No se ha detectado señal del fragmento objetivo ni del control interno.

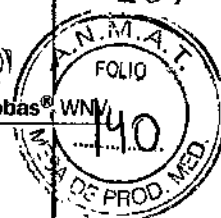
Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**[®] WNV se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas**[®] WNV Control Kit, el **cobas**[®] NHP Negative Control Kit, el **cobas** **omni** MGP Reagent, el **cobas** **omni** Lysis Reagent, el **cobas** **omni** Specimen Diluent y el **cobas** **omni** Wash Reagent y exclusivamente en los **cobas**[®] 6800/8800 Systems.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- No utilice plasma heparinizado con esta prueba porque se ha demostrado que la heparina inhibe la PCR.
- La detección del ARN del VNO depende del número de partículas víricas presentes en la muestra y se puede ver afectada por los métodos de obtención de las mismas, el almacenamiento y la manipulación, factores propios del paciente (como la edad o la presencia de síntomas) o la fase de infección y el tamaño del pool.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en regiones muy conservadas de un genoma vírico cubiertas por la prueba **cobas**[®] WNV pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar errores en la detección de la presencia del virus.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.

07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.O. S.R.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Evaluación no clínica del rendimiento

Características clave de rendimiento

Muestras de donantes vivos

Límite de detección (LOD)

Estándar secundario de Roche/Aislados víricos

Los límites de detección (LOD) de la prueba **cobas® WNV** para el ARN de los linajes 1 y 2 del VNO se han determinado mediante el siguiente estándar:

- Estándar secundario de Roche para el linaje 1 del VNO, calibrado según el estándar de referencia para el VNO de salud canadiense (enfermedades infecciosas, Servicios de sangre de Canadá, 1800 Alta Vista, Ottawa, Ontario, K1G 4J5)
- Aislado B956 para el linaje 2 del VNO (GenBank AY532665) suministrado por Giulio Pisani, del National Centre for Immunobiologicals Research and Evaluation, International Stock Solution (ISS), Roma, Italia⁴²

Para el estándar secundario de Roche, se prepararon 3 series de dilución independientes del linaje 1 del VNO con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VNO). Cada serie de dilución se analizó con 3 lotes distintos de kits de la prueba **cobas® WNV**, con unas 21 réplicas por lote, lo que supone un total aproximado de 189 réplicas por concentración.

Para el aislado del linaje 2 del VNO, se prepararon paneles diluyendo material en stock con plasma humano conservado en EDTA negativo al virus (VNO). Cada serie de dilución se analizó con 3 lotes distintos de kits de la prueba **cobas® WNV**, con unas 8 réplicas por lote, lo que supone un total aproximado de 72 réplicas por concentración.

Para estimar el LOD de los virus del linaje 1 y 2 del VNO se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de series de dilución y lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95% (Tabla 11). En las Tabla 12 a Tabla 13 se resumen respectivamente las tasas de reactividad observadas en los estudios de LOD para el linaje 1 y el linaje 2.

Tabla 11 Resultados del análisis PROBIT con datos del LOD obtenidos para el estándar vírico en plasma conservado en EDTA

Análito	Unidades de medición	LOD	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%
Linaje 1 de VNO	copias/ml	12,9	10,8	16,3
Linaje 2 de VNO	copias/ml	6,2	4,8	8,9

Tabla 12 Resumen de las tasas de reactividad para el linaje 1 de VNO en plasma conservado en EDTA

Concentración de ARN de VNO (copias/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza del 95% (unilateral)
18,0	187	188	99,5%	97,5%
9,0	173	188	92,0%	88,0%
4,5	139	188	73,9%	68,1%
2,7	93	189	49,2%	43,0%
0,9	53	189	28,0%	22,7%

Tabla 13 Resumen de las tasas de reactividad para el linaje 2 de VNO en plasma conservado en EDTA

Concentración de ARN de VNO (copias/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza del 95% (unilateral)
22,8	72	72	100,0%	95,9%
15,2	72	72	100,0%	95,9%
7,6	69	72	95,8%	89,6%
3,8	64	72	88,9%	80,8%
2,3	53	72	73,6%	63,7%
0,8	30	72	41,7%	31,8%

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**[®] WNV en los **cobas**[®] 6800/8800 Systems se ha determinado a partir del estándar secundario de Roche para el linaje 1 del VNO. El estudio se basó en el análisis de 3 paneles de VNO en concentraciones de aproximadamente 18, 9 y 4,5 copias/ml. Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes de variabilidad:

- Variabilidad entre días durante 3 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas**[®] WNV
- Variabilidad entre instrumentos con 3 **cobas**[®] 8800 Systems diferentes

Se analizaron aproximadamente 21 réplicas con cada uno de los 3 paneles, lo que supone un total de 189 réplicas con cada lote de reactivos. Todos los datos de reproducibilidad válidos se evaluaron calculando el porcentaje de resultados reactivos para cada nivel de concentración en todos los componentes variables.

Se calcularon los límites de los intervalos de confianza del 95% bilaterales de cada tasa de reactividad para cada uno de los tres niveles de VNO analizados durante 3 días, con 3 lotes de reactivos y 3 **cobas**[®] 8800 Systems distintos. La prueba **cobas**[®] WNV ofrece reproducibilidad durante varios días, en varios lotes de reactivos y en diferentes equipos. En la Tabla 14 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes.

Tabla 14 Resumen de la reproducibilidad entre lotes de reactivos de la prueba **cobas**[®] WNV

Analito	Concentración (copias/ml)	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%
VNO	18,0	1	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		2	100% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100% (63/63)	94,2%	100,0%
	9,0	1	92,1% (58/63)	82,4%	97,4%
		2	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		3	85,5% (53/62)	74,2%	93,1%
	4,5	1	64,5% (40/62)	51,3%	76,3%
		2	77,8% (49/63)	65,5%	87,3%
		3	79,3% (50/63)	67,3%	88,5%

3733



Inclusividad

El rendimiento de la prueba **cobas**[®] WNV para detectar las variantes del flavivirus VNO se ha determinado mediante el análisis de aislados en cultivo únicos de cada variante. Se analizaron un total de 10 aislados en cultivo positivos para el linaje 1 del VNO tras su dilución con plasma humano normal conservado en EDTA y negativo al virus (VNO) en una concentración aproximada de 36 copias/ml. La prueba detectó las 10 muestras de cultivo (Tabla 15).

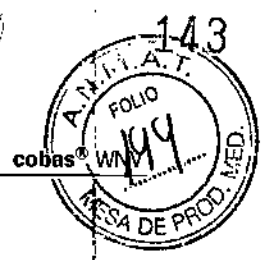
Para las variantes del flavivirus VNO, se analizaron un total de 2 aislados en cultivo positivos para el virus de encefalitis japonesa (VEJ) con 4 réplicas tras su dilución con plasma humano normal conservado en EDTA negativo el virus (VNO). Se analizó un total de 1 aislado en cultivo positivo para el virus de la encefalitis de San Luís (VESL), el virus de la encefalitis de Murray Valley (VEMV) y el virus Kunjin (VKUN) con 4 réplicas de cada aislado tras la preparación de diluciones logarítmicas con plasma normal conservado en citrato negativo al virus (VNO). La prueba detectó todos los aislados en cultivo (Tabla 16).

Tabla 15 Aislados en cultivo del linaje 1 del VNO

Variantes de flavivirus	Concentración (copias/ml)	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas)
VNO 1	36	100,0% (10/10)

Tabla 16 Aislados en cultivo de las variantes del flavivirus VNO

Dilución de muestras	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)			
	VEJ	VESL	VEMV	VKUN
1:1,00E+02	100% (8/8)	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (4/4)
1:1,00E+03	100% (8/8)	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (4/4)
1:1,00E+04	100% (8/8)	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (4/4)
1:1,00E+05	100% (8/8)	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (4/4)
1:1,00E+06	100% (8/8)	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (4/4)
1:1,00E+07	100% (8/8)	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (4/4)



Especificidad analítica

Se evaluó la especificidad analítica de la prueba **cobas**[®] WNV mediante la reactividad cruzada con 27 microorganismos a una concentración de 10⁶ partículas, copias o UFP/ml, incluyendo 20 aislados víricos, 6 cepas bacterianas y 1 aislado de levadura (Tabla 17). Los microorganismos se añadieron a plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VNO) y se analizaron sin virus VNO y con virus VNO añadido a una concentración de aproximadamente 3X LOD de la prueba **cobas**[®] WNV. Los microorganismos analizados no interfieren con la prueba **cobas**[®] WNV.

Tabla 17 Microorganismos analizados para la especificidad analítica

Virus	Flavivirus	Bacterias	Levadura
Adenovirus 5	Virus del dengue tipo 1	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovirus	Virus Usutu*	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Virus Épstein-Barr		<i>Staphylococcus aureus</i>	
Virus del herpes simple de tipo 1		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Virus del herpes simple de tipo 2		<i>Streptococcus viridans</i>	
Virus de la hepatitis A		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Virus de la hepatitis B			
Virus de la hepatitis C			
Virus de la hepatitis E			
Virus de la hepatitis G			
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1 grupo M)			
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH-2)			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo I			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo II			
Virus del herpes humano tipo 6 B			
Virus de la gripe A			
Virus Chikungunya			
Virus de la varicela zóster			

* Reactividad cruzada al ser analizado sin VNO añadido debido a la homología de la secuencia nucleótida con VNO. La prueba **cobas**[®] WNV presenta reactividad cruzada con virus clínicamente relevantes pertenecientes a la familia *Flaviviridae*.

Se analizaron las muestras de plasma de cada uno de los estadios de la enfermedad (Tabla 18) sin virus VNO y con virus VNO añadido a una concentración aproximada de 3X LOD de la prueba **cobas**[®] WNV. Estos estadios de la enfermedad no interfieren con la prueba **cobas**[®] WNV.

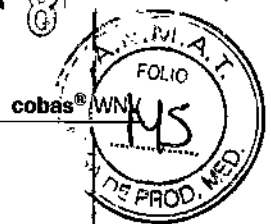
Tabla 18 Muestras de cada estadio de la enfermedad analizadas para la especificidad analítica

Estadio de la enfermedad		
Adenovirus tipo 5	Virus de la hepatitis A	Virus linfotrópico de células T humanas tipo II
Citomegalovirus	Virus de la hepatitis B	Virus del herpes simple tipo 1
Virus del dengue	Virus de la hepatitis C	Virus del herpes simple de tipo 2
Virus Epstein-Barr	Virus linfotrópico de células T humanas tipo I	Virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1)

07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. D.o.L.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Especificidad analítica: sustancias interferentes

Sustancias endógenas causantes de interferencias

Se analizaron las muestras de plasma con niveles anormalmente elevados de triglicéridos (hasta 35,3 g/l), hemoglobina (hasta 4,7 g/l), bilirrubina no conjugada (hasta 0,21 g/l), albúmina (hasta 60 g/l) y ADN humano (hasta 0,004 g/l) con y sin VNO añadido a una concentración de 3X LOD de la prueba **cobas® WNV**. Las muestras que contienen estas sustancias endógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas® WNV**.

Sustancias exógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VNO) con concentraciones anormalmente elevadas de fármacos (Tabla 19) sin virus VNO y con virus VNO añadido a una concentración de 3X LOD de la prueba **cobas® WNV**. Estas sustancias exógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas® WNV**.

Tabla 19 Muestras clínicas analizadas con fármacos

Nombre del fármaco analizado	Concentración
Acetaminofeno	1.324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	3.620 µmol/l
Ácido ascórbico	342 µmol/l
Atorvastatina	600 µg Eq/l
Fluoxetina	11,2 µmol/l
Ibuprofeno	2.425 µmol/l
Loratadina	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxeno	2.170 µmol/l
Paroxetina	3,04 µmol/l
Fenilefrina HCL	491 µmol/l
Sertralina	1,96 µmol/l

Correlación

Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® WNV mediante comparación con la prueba cobas® TaqScreen WNV

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® WNV y de la prueba cobas® TaqScreen WNV mediante 100 muestras individuales de plasma conservado en EDTA positivas con NAT, analizadas sin diluir y con una dilución de 1:6. También se analizaron 100 muestras de plasma conservadas en EDTA negativas para VNO sin diluir con ambos métodos.

Las muestras negativas para VNO mostraron una especificidad del 100% al generar 100 de 100 resultados no reactivos con ambos métodos.

En el caso de las muestras positivas, ambos métodos generaron resultados concordantes en la prueba McNemars, lo que demuestra que el rendimiento de la prueba cobas® WNV y de la prueba cobas® TaqScreen WNV es equivalente (Tabla 20).

Tabla 20 Correlación de muestras positivas

Métodos		Resultados para VNO	
Prueba cobas® TaqScreen WNV	Prueba cobas® WNV	Sin diluir	Dilución 1:6
No reactivo	No reactivo	0	0
Reactivo	No reactivo	0	1*
No reactivo	Reactivo	0	1**
Reactivo	Reactivo	100	98
Total		100	100
Prueba de McNemar, valor p (bilateral, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0

* La misma muestra analizada sin diluir (< 100 cp/ml con el National Genetic Institute SuperQuant Assay para ARN de VNO) resultó reactiva para ambas pruebas.

** La misma muestra analizada sin diluir (< 100 cp/ml con el National Genetic Institute SuperQuant Assay para ARN de VNO) resultó reactiva para ambas pruebas.

Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema para la prueba cobas® WNV se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA a las que se añadió VNO. Estas muestras se analizaron con una concentración de fragmento objetivo de aproximadamente 3X LOD y se ejecutaron en pools de 1 (sin diluir). El estudio se realizó con el cobas® 8800 System y el cobas p 680 instrument (pipeteo y pooling).

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron reactivas para VNO, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0%. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95% fue del 0% para el límite inferior y del 3,62% para el límite superior [0%: 3,62%].

3468



Información adicional

Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Plasma
Cantidad de muestra necesaria	1.000 µl
Cantidad de muestra procesada	850 µl
Duración de la prueba	Los resultados están listos en menos de 3,5 horas desde la carga de la muestra en el sistema.

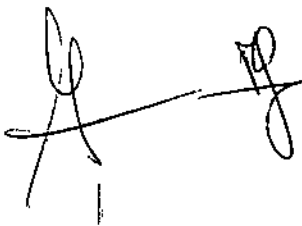
Handwritten signature or initials, possibly 'A' and 'P'.

Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

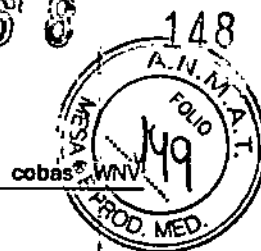
Tabla 21 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

	Programa auxiliar		Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Límite inferior del intervalo asignado
	Hoja de datos del código de barras		Fabricante
	Código de lote		Almacenar en la oscuridad
	Riesgo biológico		Suficiente para $\langle n \rangle$ pruebas
	Número de catálogo		Límite de temperatura
	Consulte las instrucciones de uso		Archivo de definición de pruebas
	Contenido del kit		Límite superior del intervalo asignado
	Distribuido por		Fecha de caducidad
	Para evaluación del rendimiento IVD únicamente		
	El presente producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79/CE de productos sanitarios para el diagnóstico <i>in vitro</i> .		

Servicio técnico para clientes de EE. UU.: 1-800-526-1247




15768



Fabricante y distribuidores

Tabla 22 Fabricante y distribuidores



Fabricado en los Estados Unidos

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL
Avda. Generalitat, 171-173
E-08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguará, Building 10
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics
201, boulevard Armand-Frappier
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada
(For Technical Assistance call:
Pour toute assistance technique,
appeler le: 1-877 273-3433)

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. B. Stucchi 110
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 249-1
2720-413 Amadora, Portugal

Marcas registradas y patentes

Consulte la página <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2014, Roche Molecular Systems, Inc.




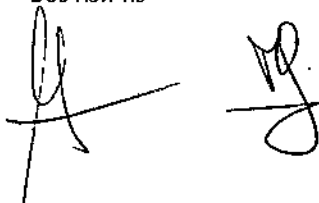
07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

29
Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Bibliografía

1. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA*. 2013;310:308-315.
2. Gray TJ, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *Intl J Gen Med*. 2014;7:193-203.
3. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol*. 1998;72:73-83.
4. Burke DS, Monath TP. Flavirviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. editors, *Fields' Virology*, vol. 1. 4th ed.. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:pp. 1043-1126.
5. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile, and dengue viruses. *Nat Med*. 2004;10 Suppl 12:S98-S109.
6. Beasley DW, Davis CT, Whiteman M, Granwehr B, Kinney RM, Barrett AD. Molecular determinants of virulence of West Nile virus in North America. *Arch Virol Suppl*. 2004;18:35-41.
7. Papa A, Xanthopoulou K, Gewehr S, Mourelatos S. Detection of West Nile virus lineage 2 in mosquitoes during a human outbreak in Greece. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1176-1180.
8. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:699-704.
9. Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang*. 2010;98:495-503.
10. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, et al. West Nile Virus in the New World: trends in the spread and proliferation of West Nile Virus in the Western Hemisphere. *Zoonoses Public Health*. 2009;56:357-369.
11. May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. Phylogeography of West Nile virus: from cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *J Virol*. 2011;85:2964-2974.
12. Petersen LR, Hayes EB. West Nile virus in the Americas. *Med Clin North Am*. 2008;92:1307-1322.
13. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al.;1999 West Nile Outbreak Response Working Group. The outbreak of West Nile virus infection in the New York area 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1807-1814.
14. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al and the West Nile Virus Transmission Investigation Team. Transmission of West Nile Virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349:1236-1245.
15. Harrington T, Kuehnert MJ, Kamel H, et al. West Nile virus infection transmitted by blood transfusion. *Transfusion*. 2003;43:1018-1022.
16. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349:1236-1245.
17. Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, Orłowski JP, Fischer JM, Staples JE. Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:268-277.
18. Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion*. 2002;42:1019-1026.



19. Custer B, Kamel H, Kiely NE, et al. Associations between West Nile virus infection and symptoms reported by blood donors identified through nucleic acid test screening. *Transfusion*. 2009;49:278-288.
20. Busch MP, Wright DJ, Custer B, et al. West Nile virus infections projected from blood donor screening data, United States, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:395-402.
21. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA*. 2003;290:511-515.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal West Nile Virus infection after probable transfusion-associated transmission—Colorado, 2012. *MMWR*. 2013;62(31):622-624.
23. Kamar N, Bendell R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-2488.
24. AABB website; West Nile Virus Vigilance Network (for West Nile virus 2006-2010). Data compiled by Susan L. Stramer, American Red Cross, available at <http://www.aabb.org/programs/biovigilance/Pages/wnv.aspx>.
25. Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis*. 2010;202:1354-1361.
26. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*. 2001;358:261-264.
27. Sejvar JJ, Curns AT, Welburg L, et al. Neurocognitive and functional outcomes in person recovering from West Nile virus illness. *J Neuropsychol*. 2008;2(pt.2):477-499.
28. Burton JM, Kern RZ, Halliday W, et al. Neurological manifestations of West Nile virus infection. *Can J Neurol Sci*. 2004;31:185-193.
29. Robinson RL, Shahida S, Madan N, Rao S, Khardori N. Transient parkinsonism in West Nile virus encephalitis. *Am J Med*. 2003;115:252-253.
30. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1021-1027.
31. Leis AA, Stokic DS. Neuromuscular manifestations of west nile virus infection. *Front Neurol*. 2012;3:37.
32. Emig M, Apple DJ. Severe West Nile virus disease in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2004;38:289-292.
33. Sadek JR, Pergam SA, Harrington JA, et al. Persistent neuropsychological impairment associated with West Nile virus infection. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32:81-87.
34. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M ; Center for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for human West Nile virus disease. *MMWR Surveill Summ*. 2010;59:1-17.
35. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-128.
36. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-493.
37. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-878.

Two handwritten signatures or initials are present in the bottom left corner of the page.

A large, stylized handwritten signature is located in the bottom right area of the page.

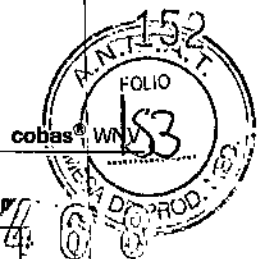


- 38. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
- 39. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.
- 40. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
- 41. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline- Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
- 42. Pisani G, Pupella S, Cristiano K, et al. Detection of West Nile virus RNA (lineages 1 and 2) in an external quality assessment programme for laboratories screening blood and blood components for West Nile virus by nucleic acid amplification testing. *Blood Transfus*. 2012;10: 515-520.

07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Revisión del documento

Información de revisión del documento

Doc Rev. 1.0 07/2014	Primera publicación.
-------------------------	----------------------

07175442001-02ES

Doc Rev. 1.0

DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



3 4 6 8

Rótulos internos

Cobas WNV – Catálogo N° 7001061

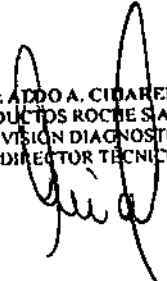

cobas[®] WNV		07001061190
Σ 96	2°C — 8°C	07173962001-01
IVD		LOT
Manufactured in the United States Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, Germany		

16 mm x 12.7 mm unvarnished area

LOT Z12345
 ⌚ 2065 - 01
 07001061190
 001



Dr. ADDO A. CIARRELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

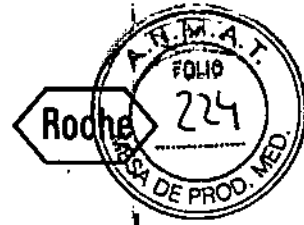



Productos Roche S.A.Q. e.l.

Rawson 3150
 B1610BAL – Ricardo Rojas
 Tigre, Buenos Aires
 Argentina

Tel. +54-11-5129-8000
 Fax +54-11-5129-8011
 www.roche.com.ar



Cobas WNV Control Kit – Catálogo N° 7001118




3468

cobas[®] WNV CTL 07001118190


Σ_4 2°C 8°C

IVD   07173903001-01

LOT 

Manufactured in the United States
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, Germany

18 mm x 12.7 mm unvarnished area

LOT Z12345
 2065 - 01
07001118190
001

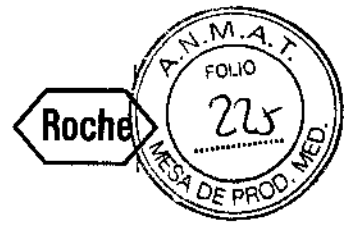


Dr. ALDO A. CIPARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Productos Roche S.A.Q. e I.

Rawson 3150
B1610BAL - Ricardo Rojas
Tigre, Buenos Aires
Argentina

Tel. +54-11-5129-8000
Fax +54-11-5129-8011
www.roche.com.ar



Cobas NHP Negative Control Kit – Catálogo N° 7002220

3768

cobas® NHP-NC 07002220190

Σ₄ 8°C 2°C

IVD

07142781001-01

LOT

Manufactured in the United States
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, Germany

16 mm x 12.7 mm unvarnished area

LOT Z12345
 2065 - 01
 07002220190
 001



Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TECNICO

Productos Roche S.A.Q. e.l.

Rawson 3150
 B1610BAL – Ricardo Rojas
 Tigre, Buenos Aires
 Argentina

Tel. +54-11-5129-8000
 Fax +54-11-5129-8011
 www.roche.com.ar



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. P.

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-1873/15-3

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a importar y comercializar los Productos para Diagnóstico de uso "in vitro" denominados 1) COBAS® WNV (Nº de catálogo: 07001061190)/; PRUEBA CUALITATIVA PARA LA DETECCIÓN DIRECTA DE ARN DEL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (VNO) EN PLASMA HUMANO, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800; 2) COBAS® WNV CONTROL KIT (Nº de catálogo: 07001118190) y 3) COBAS® NHP NEGATIVE CONTROL KIT (Nº de catálogo: 07002220190)/ PARA CONTROL DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON COBAS® WNV EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800, en envases conteniendo 1) CASSETTE PARA 96 DETERMINACIONES; 2) CONTROL POSITIVO PARA VNO (WNV [+]) C: 16 viales x 1.0 ml); 3) CONTROL NEGATIVO (NHP-NC: 16 viales x 1.0 ml). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, INC. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876 (USA) para: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 1), 2) y 3) 9 (NUEVE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C .En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO"

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION
NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008379**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
MÉDICA.

Buenos Aires, **08 ABR 2016**


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional

A.N.M.A.T. Firma y sello

