



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7497-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Julio de 2018

Referencia: 1-47-3110-3598/17-0

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3598/17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIOMERIEUX ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico uso In Vitro denominado: FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.

Que en el expediente de referencia 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 se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

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

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso In Vitro denominado: **FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel**, de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOMERIEUX ARGENTINA S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1149-220”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizado y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre comercial: **FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel**.

Indicación de uso: Prueba multiplexada y cualitativa de ácido nucleico que permite la detección e identificación simultánea de múltiples ácidos nucleicos de bacterias, virus y levaduras directamente de especímenes de líquido cefalorraquídeo, para utilizarse con los sistemas FilmArray.

Forma de presentación: Envases por 6 [30] determinaciones, conteniendo: Cartuchos Film Array ME x 6 [30] unidades; Sample buffer: 6 [30] ampollas x 1.0 mL; Hidration Injection Vials: 6 [30] viales x 1.5 mL; Transfer Pipettes x 6 [30] unidades; y Sample Injection Vials x 6 [30] viales.

Período de vida útil y condición de conservación: 12 (DOCE) meses, conservado entre 15 y 25°C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: BioFire Diagnostics, LLC, 515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108 (USA).

Expediente N° 1-47-3110-3598/17-0











Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.26 08:56:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.26 08:56:27 -0300









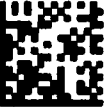

FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Rótulos.


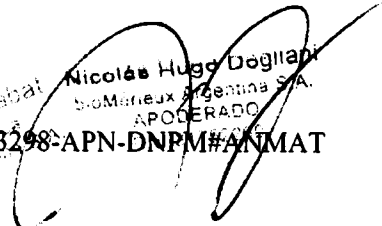
Rótulos Externos.

Muestra.	
Rótulo Externo Kit Caja Pack de 30	<div style="text-align: right; margin-bottom: 5px;">RPT-ASY-0118</div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> FilmArray[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>For FilmArray systems Para sistemas FilmArray Per sistemi FilmArray Für FilmArray-Systeme Pour les systèmes FilmArray 对于 FilmArray 系统 如果是在 FilmArray 系统 使用 FilmArray (FilmArray) 试剂盒 FilmArray システム向け KIT UDI</p>  <p>(01) 00815381020123 (17) XXXXXX (10) XXXXXX</p> </div> <div style="width: 45%;">  <p>DANGER PELIGRO PERIGO PERICOLO GEFAHR 危険 危險 위험 危險</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>LOT XXXXXX XXXXXXXXXXXX</p>  <p>RPT-ASY-0118-0000-300</p> <p>(32) CNSB-PIP-0009 (32) FAIV-SUB-0001 (32) FAIV-SUB-0002 (32) FAIV-GEN-0003 (30) RFIT-SUB-0334</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  <p>Symbols Glossary can be found on page ii of the Instruction Booklet.</p> </div> <div style="text-align: center; font-size: small;"> <p>BioFire Diagnostics, LLC 515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA +1-801-736-6354 support@biofiredx.com IP: http://www.biofiredx.com/legal-notices/</p> </div>
Rótulo Externo Kit Caja Pack de 6	<div style="text-align: right; margin-bottom: 5px;">RPT-ASY-0118</div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> FilmArray[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>For FilmArray systems Para sistemas FilmArray Per sistemi FilmArray Für FilmArray-Systeme Pour les systèmes FilmArray 对于 FilmArray 系统 如果是在 FilmArray 系统 使用 FilmArray (FilmArray) 试剂盒 FilmArray システム向け KIT UDI</p>  <p>(01) 00815381020130 (17) XXXXXX (10) XXXXXX</p> </div> <div style="width: 45%;">  <p>DANGER PELIGRO PERIGO PERICOLO GEFAHR 危険 危險 위험 危險</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>LOT XXXXXX XXXXXXXXXXXX</p>  <p>RPT-ASY-0118-0000-000</p> <p>(7) CNSB-PIP-0009 (7) FAIV-SUB-0001 (7) FAIV-SUB-0002 (7) FAIV-GEN-0003 (6) RFIT-SUB-0334</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  <p>Symbols Glossary can be found on page ii of the Instruction Booklet.</p> </div> <div style="text-align: center; font-size: small;"> <p>BioFire Diagnostics, LLC 515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA +1-801-736-6354 support@biofiredx.com IP: http://www.biofiredx.com/legal-notices/</p> </div>
<p>Sobrerótulo Origen de elaboración: BioFire Diagnostics, Inc (USA) Importado por: bioMérieux Argentina S.A. Domicilio Arias 3751 - Capital Federal Director Técnico: Rosana Labat USO Profesional Exclusivo. Autorizado por ANMAT, PM 1149-220</p>	


 Nicolás Hugo Dogliatti
 Director Técnico
 bioMérieux Argentina S.A.
 IF-2018-29333298-APN-DNPM/ANMAT
 SUBGERENCIA
 INE 2019-2702

25




<p>Etiqueta Informativa</p>	<p> www.online-ifu.com/IT10035</p> <hr/> <p> EU: +800 135 79 135 RO: 0800 895 084 SK: 0800 606 287 US: +1 855 236 0910 CA: +1 855 805 8539 HR: 0800 804 804 BR: 0800-5911055</p>
<p>Etiqueta muestra buffer bolsa Pack 30</p>	<p></p> <p>FilmArray® Injection Vial - ME Sample</p> <hr/> <p>(32) FAIV-SUB-0001</p> <p> BioFire Diagnostics, LLC 515 Colorow Drive Salt Lake City, Utah 84108, USA</p> <p> <small>RFIT LEL-019472</small></p> <p></p>
<p>Etiqueta muestra buffer bolsa Pack 6</p>	<p></p> <p>FilmArray® Injection Vial - ME Sample</p> <hr/> <p>(7) FAIV-SUB-0001</p> <p> BioFire Diagnostics, LLC 515 Colorow Drive Salt Lake City, Utah 84108, USA</p> <p> <small>RFIT LEL-019472</small></p> <p></p>

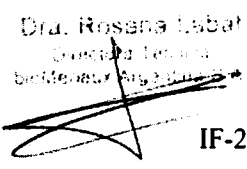
Dr. Mariana Labat
Nicolás Hugo Degliardi
BioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

página 3 de 69

57

<p>Etiqueta solución hidratante bolsa Pack 6</p>	<p>FilmArray[®] Injection Vial - ME Hydration Solution (7) FAIV-SUB-0002</p> <p>BioFire Diagnostics, LLC 515 Colerow Drive Salt Lake City, Utah 84108, USA</p>  <p>PF11-IV-0000-02</p>
<p>Etiqueta bolsa de pipetas de transferencia pack 30</p>	<p>FilmArray[®] Transfer Pipettes (32) CNSB-PIP-0009</p> <p>BioFire Diagnostics, LLC Salt Lake City, Utah 84108, USA</p>  <p>PF11-LSL-0000-36</p>
<p>Etiqueta bolsa de pipetas de transferencia pack 6</p>	<p>FilmArray[®] Transfer Pipettes (7) CNSB-PIP-0008</p> <p>BioFire Diagnostics, LLC Salt Lake City, Utah 84108, USA</p>  <p>PF11-LSL-0000-01</p>






Dra. Rosana Labat
Creadora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.



Nicolás Hugo Degliani
BioMérieux Argentina S.A.
DNI 27.752.250

IF-2018-29333298-APD/ENPM/ANMAT

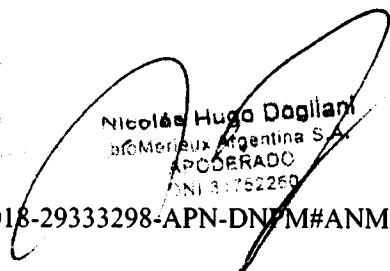
58

<p>Etiqueta FilmArray Información OSHA</p>	<p>BioFire Diagnostics, LLC 515 Colorado Drive, Salt Lake City, Utah 84108 USA +1 801 736-6354</p> <hr/> <p>Avoid release to the environment</p> <p>Wear protective gloves, clothing, eye and face protection</p> <p>IF IN EYES Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses if present and easy to do. Continue rinsing.</p> <p>IF SWALLOWED Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell.</p> <p>Eviter le rejet dans l'environnement.</p> <p>Porter des gants de protection, des vêtements de protection, un équipement de protection des yeux et du visage.</p> <p>EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX. Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.</p> <p>EN CAS D'INGESTION. Appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin en cas de malaise.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="width: 60%;"> <p>DANGER Harmful if swallowed, causes skin irritation and serious eye damage. Harmful to aquatic life with long lasting effects.</p> <p>DANGER Nocif en cas d'ingestion, provoque une irritation cutanée et provoque de graves lésions des yeux. Nocif pour les organismes aquatiques entraîne des effets néfastes à long terme.</p> </div> <div style="width: 35%; text-align: center;">  </div> </div>
<p>Etiqueta Vial buffer.</p>	<p>FilmArray[®] Injection Vial Sample</p> <hr/> <p>LOT XXXXXX</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div> <hr/> <p>BioFire Diagnostics, LLC Salt Lake City, Utah 84108, USA</p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">RFT-LBL-0098-06</p>
<p>Etiqueta vial solución hidratante.</p>	<p>FilmArray[®] Injection Vial Hydration Solution</p> <hr/> <p>LOT XXXXXX 1.5 mL</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div> <hr/> <p>BioFire Diagnostics, LLC Salt Lake City, Utah 84108, USA</p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">RFT-LBL-0100-07</p>

Dra. Rosana Leda
Directora Técnica
Biotécnicos Argentinos S.A.


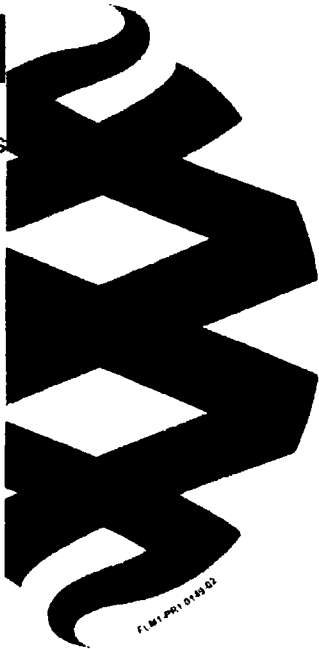


Nicolás Hugo Dagliari
Biotécnicos Argentinos S.A.
APOCORADO
DNI 3.175.2269

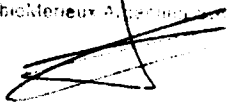


IF-2018-29333298-APN-DNE/M#ANMAT

SP

<p>Etiqueta ampolla buffer.</p>	<p>FilmArray[®] Sample Buffer</p>  <p>YYYY-MM DANGER</p> <p>LOT XXXXXXXX</p> <p>BioFire Diagnostics, LLC</p>
<p>Etiqueta superior Pouch Meningitis</p>	<p>Designed for the FilmArray[®] System</p> <p>FilmArray[™] Meningitis/Encephalitis Panel Pouch Module</p> <p>FLM1-SFW-0085-09 Ver. 1.4.5</p> <p>CE 0086 IVD</p> <p>BioFire Diagnostics, LLC 515 Cassin Drive 502 Lincoln University Center USA 801.796.4354 © 2017 BioFire Diagnostics, LLC</p>  <p>REF: FLM1-SFW-0085-09</p> <p>FLM1-P01-0189-02</p>

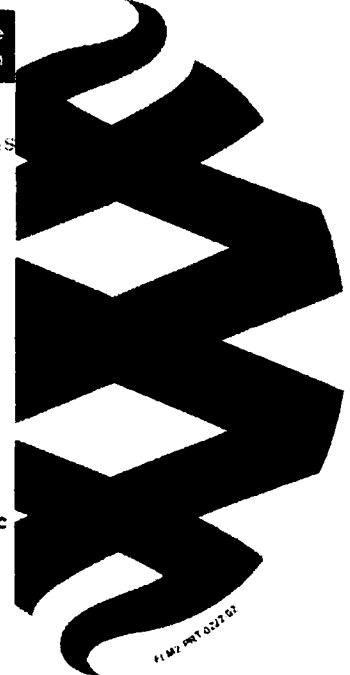
Dra. Rosalva López
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.



Nicolás Hugo Dallari
BioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
C.N.I. 31752269

IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

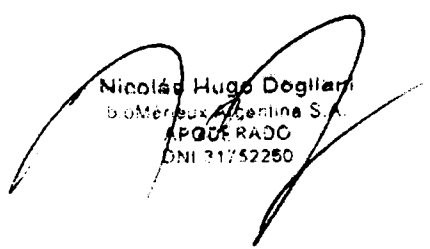
60

<p>Etiqueta superior Pouch Meningitis (Versión 2.0.5)</p>	<p>Designed for the FilmArray® 2.0 System</p> <p>FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel Pouch Module</p> <p>FLM2-SFW-0085-04 Ver. 2.0.5</p> <p>CE 0086 IVD</p> <p>BioFire Diagnostics, LLC 215 Oakawa Drive Red Lake City, Idaho, 83450 USA 907.466.2004 © 2017 BioFire Diagnostics, LLC</p> <p>REF FLM2-SFW-0085-04</p>  <p>FLM2-PMT 0221 03</p>
---	--

Dra. Rosana Lebat
Directora Técnica
bioMérieux Argentina S.A.



Nicolás Hugo Dogliani
bioMérieux Argentina S.A.
APCUE RADC
DNI 31752250



IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

61

REF

REF: ASY 0118
REF: ASY 0119

FilmArray[®]
Meningitis/Encephalitis (ME)
Panel

Manual de instrucciones

IVD

CE 0086



A BIOCRILUX COMPANY

[Signature]
Dra. Rosana Lago
Directora Técnica
bioMérieux Argentina S.A.
Nicolás Hugo Dogliani
IF-2018-2933298-ABN-DNPM#ANMAT
APODERADO
ANI 11752250
página 9 de 69

Atención al cliente y soporte técnico para usuarios de EE. UU.

Web

<http://www.BioFireDX.com>

Correo electrónico

support@BioFireDX.com

Correo postal

515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108
USA

Teléfono

1-800-735-6544 – Llamada gratuita
(801) 736-6354 – Utah

Fax

(801) 588-0507

Atención al cliente y soporte técnico para clientes fuera de EE. UU.

Póngase en contacto con el representante comercial local de bioMérieux o un distribuidor autorizado para obtener soporte técnico.



BioFire Diagnostics, LLC
515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108
USA



Qarad b.v.b.a
Cipalstraat 3
B-2440 Geel, Belgium

© Copyright 2007–2017, BioFire Diagnostics, LLC. Todos los derechos reservados. RFIT-PRT-0326-03 junio de 2017

La información incluida en este documento está sujeta a cambios sin aviso previo. Ninguna parte de este documento se puede reproducir ni transmitir de ninguna forma o en ningún medio, ya sea electrónico o mecánico, para ningún fin, sin el consentimiento expreso otorgado por escrito de BioFire Diagnostics, LLC.

Programa FilmArray, Detector, y los módulos del programa de Metacall © 2002–2017 BioFire Diagnostics, Inc.

BioFire Diagnostics, BioFire, el logotipo de BioFire, FilmArray y LCGreen son marcas comerciales de BioFire Diagnostics, LLC o BioFire Defense, LLC y son marcas comerciales registradas en Estados Unidos.



















El resto de nombres y marcas de productos que aparecen en este manual son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de sus respectivos propietarios.

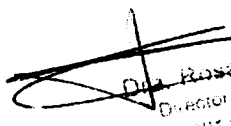
La adquisición de este producto incluye una licencia limitada no transferible en virtud de reivindicaciones específicas de una o más patentes estadounidenses que se muestran en el sitio web de BioFire Diagnostics (<http://www.biofiredx.com/LegalNotices/>) y que son propiedad de BioFire y la University of Utah Research Foundation.

67

GLOSARIO DE SÍMBOLOS

Los siguientes símbolos pueden aparecer en los componentes del kit FilmArray ME Panel o en este Manual de instrucciones. Utilice las definiciones siguientes como una pauta para interpretar los símbolos.

ISO 15223-1:2012					
Productos sanitarios: Símbolos a utilizar en las etiquetas, el etiquetado y la información a suministrar					
5.1.1 	Fabricante	5.1.2 	Representante autorizado en la Comunidad Europea	5.1.4 	Fecha de caducidad (AAAA-MM-DD)
5.1.5 	Número de lote (Número de lote)	5.1.6 	Número de catálogo	5.1.7 	Número de serie
5.2.8 	No usar si el embalaje está dañado	5.3.2 	Mantener alejado de la luz del sol	5.3.7 	Límite de temperatura
5.4.2 	No reutilizar	5.4.3 	Consulte las instrucciones de uso	5.5.1 	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
5.5.5 	Contenido suficiente para <n> pruebas				
Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos de las Naciones Unidas (GHS; ST/SG/AC.10/30)					
	Daño ocular grave, cat. 1		Toxicidad aguda, cat. 4 e Irritación cutánea, cat. 2		
Directiva de la Unión Europea 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre productos sanitarios para diagnóstico <i>in vitro</i>					
	Conformidad de la Unión Europea				
Símbolos de fabricación (BioFire Diagnostics, LLC)					
	Consulte las instrucciones de uso: en red		Consulte las instrucciones de uso: en teléfono		


 Diana Rosales
 Directora Técnica
 BioFire Diagnostics S.A.
 IF-2018-2933208-APN-DNEM/ANMAT
 APDDEADG
 DN 31752260
 página 11 de 69

ETIQUETADO ELECTRÓNICO

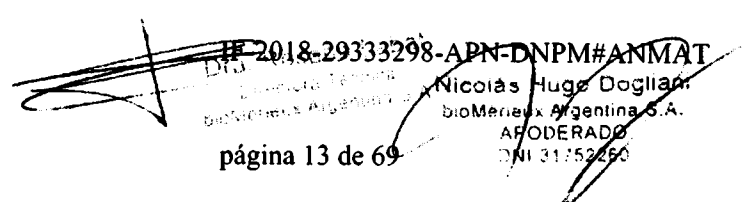
Se puede acceder a la versión en línea del manual de este producto en el sitio web www.online-ifu.com/KEY-CODE. El código clave del producto (KEY-CODE) se encuentra en la etiqueta exterior del producto al final de la dirección URL. El código clave (KEY-CODE) para este manual de instrucciones también se incluye a continuación. Además, puede ponerse en contacto con el servicio de atención al cliente por teléfono, fax, correo electrónico o correo postal para solicitar una copia en papel.

Kit de 30 y 6 paquetes de FilmArray ME Panel CE IVD - IFU (instrucciones de uso)	https://www.online-ifu.com/IT10035
Kit de 30 y 6 paquetes de FilmArray ME Panel CE IVD - Guía rápida	https://www.online-ifu.com/IT10012
Kit de 30 y 6 paquetes de FilmArray ME Panel CE IVD - SDS (Ficha de datos de seguridad)	https://www.online-ifu.com/IT10067

02

TABLA DE CONTENIDO

- GLOSARIO DE SÍMBOLOS II
- ETIQUETADO ELECTRÓNICO III
- NOMBRE Y USO PREVISTO 2
 - FILMARRAY MENINGITIS/ENCEPHALITIS (ME) PANEL 2
- RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA 3
 - RESUMEN DE LOS ORGANISMOS DETECTADOS 3
 - PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO 7
- MATERIALES PROPORCIONADOS 8
- MATERIALES NECESARIOS PERO NO PROPORCIONADOS 9
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 9
 - PRECAUCIONES GENERALES 9
 - PRECAUCIONES DE SEGURIDAD 9
 - PRECAUCIONES EN EL LABORATORIO 10
 - PRECAUCIÓN RELATIVA A LA NOTIFICACIÓN A LAS AUTORIDADES DE SALUD PÚBLICA DE ESTADOS UNIDOS 11
- ALMACENAMIENTO, MANIPULACIÓN Y ESTABILIDAD DE REACTIVOS 11
- REQUISITOS DE LA MUESTRA 11
- PROCEDIMIENTO 12
 - PREPARACIÓN DEL CARTUCHO 12
 - HIDRATACIÓN DEL CARTUCHO 12
 - PREPARACIÓN DE LA MEZCLA DE MUESTRA 13
 - CARGA DE LA MEZCLA DE MUESTRA 13
 - ANÁLISIS DEL CARTUCHO 14
- CONTROL DE CALIDAD 15
 - CONTROLES DEL PROCESO 15
 - SUPERVISIÓN DE LA EFICACIA DEL SISTEMA DE PRUEBA 16
- INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS 16
 - INTERPRETACIÓN DEL ENSAYO 16
 - INTERPRETACIÓN DE ORGANISMOS 17
 - INFORME DE LA PRUEBA DEL FILMARRAY ME PANEL 17
 - CAMPO CONTROLS (CONTROLES) 18
 - RESULT SUMMARY (RESUMEN DE RESULTADOS) 19
- LIMITACIONES 20
- VALORES ESPERADOS 22
- CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO 23
 - RENDIMIENTO CLÍNICO 23
 - LÍMITE DE DETECCIÓN 32


 2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT
 Nicolás Hugo Dogliani
 bioMérieux Argentina S.A.
 AFODERADO
 DNI 31.752.260
 página 13 de 69

REACTIVIDAD ANALÍTICA (INCLUSIVIDAD).....	34
ESPECIFICIDAD ANALÍTICA (REACTIVIDAD CRUZADA Y EXCLUSIVIDAD).....	37
REPRODUCIBILIDAD.....	39
INTERFERENCIAS.....	46
REFERENCIAS.....	48
INFORMACIÓN DE GARANTÍA.....	53

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son responsables de enfermedades inflamatorias del cerebro o de los tejidos meníngeos que rodean el cerebro (es decir, meningitis, encefalitis, meningococcal meningitis; denominadas de forma colectiva en el presente documento como ME). Aproximadamente el 15% de casos tiene un desenlace fatal y otros muchos casos dan como resultado incapacidades de por vida como la pérdida de extremidades, deficiencias visuales y auditivas, convulsiones y alteraciones de la memoria y la capacidad de aprendizaje.¹ El FilmArray ME Panel realiza pruebas para la identificación de 14 posibles patógenos del SNC a partir del LCR (Tabla 1). Los resultados de las pruebas realizadas sobre los especímenes con el FilmArray ME Panel están disponibles en aproximadamente una hora.

Tabla 1. Bacterias, virus y levaduras detectados por el FilmArray ME Panel

Bacterias	
<i>Escherichia coli</i> K1	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Virus	
Cytomegalovirus (CMV) (citomegalovirus)	Enterovirus (EV) (enterovirus)
Human herpesvirus 6 (HHV-6) (herpesvirus humano 6)	Herpes simplex virus 1 (HSV-1) (virus del herpes simple tipo 1)
Human parechovirus (HPeV) (parechovirus humano)	Herpes simplex virus 2 (HSV-2) (virus del herpes simple tipo 2)
Varicella zoster virus (VZV) (virus varicela-zóster)	
Levadura	
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	

Resumen de los organismos detectados

Bacterias

Las cepas de *Escherichia coli* K1 representan cerca del 80% de *E. coli* aislada del LCR.² Si bien la mayoría de las *E. coli* son organismos entéricos inoocuos que residen en los intestinos de humanos y animales, algunos provocan enfermedades gastrointestinales e infecciones extraintestinales (como infecciones del tracto urinario, bacteriemia y meningitis). La *E. coli* asociada a la meningitis contiene factores de virulencia que contribuyen a su patogenicidad al permitir su diseminación a través de la sangre, el control de las funciones normales de las células hospedadoras, la infiltración de las células endoteliales y el acceso a los tejidos del SNC.³ El antígeno K1 es una cápsula que protege a la bacteria de los ataques del sistema inmune. Estas infecciones son particularmente preocupantes en el caso de bebés prematuros y recién nacidos, y son responsables de casi el 45% o el 30% de los casos de meningitis en estos grupos de edad con una tasa de mortalidad del 13 o el 25%, respectivamente.⁴ Las infecciones en adultos son menos frecuentes y, en general, oportunistas por naturaleza tras una exposición de órganos estériles al contenido del tracto gastrointestinal como consecuencia de un traumatismo o procedimientos quirúrgicos; se ha notificado que la tasa de mortalidad en adultos es del 28–36%.^{5,6}

Haemophilus influenzae es un cocobacilo Gram negativo que se aísla exclusivamente en seres humanos.⁷ Las cepas de *H. influenzae* se dividen en dos grupos en función de la presencia o ausencia de un polisacárido capsular.^{7,8} Las cepas encapsuladas se subdividen en seis serotipos (desde a hasta f). Antes de que se extendiera el uso de las vacunas conjugadas contra el *H. influenzae* de tipo b (Hib), el Hib ocasionaba > 80% de las infecciones invasivas por *H. influenzae*, sobre todo en niños menores de cinco años,⁷ con una tasa de mortalidad del 3 al 6% y, además, una posibilidad del 20 al 30% de desarrollar secuelas permanentes, desde una pérdida auditiva leve a un retraso mental.⁸

En las zonas donde la vacunación es rutinaria, la mayoría de infecciones invasivas por *H. influenzae* están causadas por cepas no tipables y siguen siendo una causa importante de meningitis particularmente para personas con enfermedades predisponentes como otitis o sinusitis, diabetes, inmunodeficiencia o traumatismo craneal con pérdida de LCR.⁹ En Estados Unidos, la meningitis debida a la *H. influenzae* presenta una tasa de aproximadamente 0,08 casos por cada 100 000,¹ y se ha notificado como el agente etiológico de la meningitis bacteriana en el 20–50% de casos en todo el mundo a lo largo de las últimas décadas.¹⁰

Listeria monocytogenes, el agente causante de la listeriosis, es un bacilo gram-positivo que es ubicuo en el suelo y en el agua y que se puede encontrar en el tracto gastrointestinal de hasta el 5% de los seres humanos adultos sanos.^{11,12} La listeriosis se considera una de las infecciones alimentarias bacterianas más graves debido a su elevada tasa de mortalidad incluso con un tratamiento temprano con antibióticos (11–60%).^{12,13} La listeriosis invasiva puede dar como resultado un aborto, sepsia, meningitis y meningoencefalitis. Las poblaciones en riesgo de desarrollar listeriosis invasiva incluyen personas con tratamiento de inmunosupresión, mujeres embarazadas, recién nacidos, fetos y personas mayores.^{2,11} Se ha notificado que la meningitis debida a la *L. monocytogenes* es de aproximadamente 0,05 casos por cada 100 000 personas al año en Estados Unidos,¹ y es la causa del 0,5–2,0% de los casos de meningitis bacteriana en los demás países.¹⁰

Neisseria meningitidis (encapsulada) es un diplococo aerobio gram-negativo de cultivo exigente que se transmite por contacto con las gotículas mucosas o respiratorias procedentes frecuentemente de portadores asintomáticos. Hay al menos 12 serogrupos diferentes de *N. meningitidis*, seis de los cuales están asociados a epidemias (grupos A, B, C, W, X e Y).¹⁴ El serogrupo hace referencia a tipos de antígenos capsulares; generalmente solo la *N. meningitidis* encapsulada se considera patógena. La enfermedad meningocócica (meningitis espinal y/o meningococemia) es rara en los países desarrollados, pero puede producir brotes y sigue siendo una cuestión de salud pública en países en desarrollo. Es más frecuente en lactantes, niños y adultos jóvenes y aparece en lugares atestados (por ejemplo, residencias universitarias y barracones militares). Los picos de incidencia estacional se producen a finales del invierno y al principio de la primavera¹⁵ con una incidencia anual de aproximadamente 0,2 casos por cada 100 000 en Estados Unidos.¹ La enfermedad puede evolucionar extremadamente rápido (< 24 horas) con hipotensión, disfunción multiorgánica, choque, isquemia periférica y pérdida de extremidades y tiene una tasa de mortalidad del 5 al 10% aproximadamente.¹⁶ Existen seis vacunas meningocócicas autorizadas disponibles en EE. UU. que se pueden usar en personas de todas las edades, en función de la vacuna.¹⁷ A pesar de los enormes esfuerzos de vacunación realizados en todo el mundo, varios serogrupos de *N. meningitidis* aún provocan brotes estacionales, particularmente en el África subsahariana.¹⁴ Se han observado extremas reducciones en la meningitis por meningococo del serogrupo C en países en los que se han introducido vacunas que proporcionan protección para dicho serogrupo.¹⁸

Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* del grupo B o GBS) es una importante causa de meningitis en neonatos, particularmente en los prematuros y, a menudo, es coincidente con sepsia neonatal.^{2,19} El factor de riesgo más importante para la enfermedad es la colonización materna con GBS.² Desde 1996, las directrices de CDC (actualizadas en 2010)²⁰ recomiendan un tratamiento antibiótico profiláctico varias horas después del parto que ha resultado en una disminución de las tasas de GBS neonatal.²¹ En pacientes adultos, el GBS está asociado a una edad avanzada o a graves enfermedades subyacentes. Se estima que la incidencia global en Estados Unidos es de 0,25 infecciones por cada 100 000¹ y la enfermedad neonatal por GBS varía de 0,2 a 2,4 casos por cada 1000 nacimientos en Europa a lo largo de las últimas décadas.²² Las tasas de mortalidad van desde el 10% en neonatos²³ al 25–30% en adultos.^{24,25}

Streptococcus pneumoniae coloniza las vías respiratorias superiores y es el patógeno respiratorio aislado con más frecuencia en neumonía extrahospitalaria. También es la causa principal de meningitis, particularmente en pacientes pediátricos y ancianos y, especialmente, en aquellos con enfermedades subyacentes, con una tasa de incidencia de aproximadamente 0,8 infecciones por cada 100 000 en Estados Unidos;¹ además, provoca el 20–31% de los casos de meningitis bacteriana en los demás países.¹⁰ La tasa de mortalidad también es elevada: 8–15% en niños y 20–37% en adultos.²⁶ La mortalidad se acerca al 50% en países con pocos recursos, especialmente allí donde la coinfección por VIH es un factor.²⁷ Se han notificado secuelas neurológicas (deterioro cognitivo, sordera, epilepsia) en hasta el 40% de los

IE-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT
Nicolas Hugo Dogliani
bioMérieux Argentina S.A.
AUTORIZADO
CNI 31752260
página 17 de 69

supervivientes.^{28,29} Existen dos vacunas neumocócicas multivalentes autorizadas en Estados Unidos (PPV23 y PCV13) que están recomendadas para neonatos, inmunodeprimidos y para personas de más de 65 años³⁰, y que ayudan a reducir el riesgo tanto de una enfermedad invasiva como de una neumonía neumocócica en un 50–80%.³¹

Virus

El **human cytomegalovirus** (citomegalovirus humano) (CMV) humano es un virus de ADN bicatenario que pertenece a la familia *Herpesviridae*. Los datos de seroprevalencia muestran que la infección es casi ubicua en toda la población mundial, con tasas cercanas al 100% en los países desarrollados³² y entre un 36 y un 90% en Estados Unidos, en función de la edad y la raza/origen étnico.³³ La transferencia materna de CMV puede dar como resultado una infección congénita con secuelas graves a largo plazo; pero, en general, las infecciones pasan en buena parte desapercibidas en individuos sanos o pueden presentar una enfermedad similar a la mononucleosis. Si bien son raros los casos de enfermedad grave en pacientes inmunocompetentes,³⁴ el CMV es un patógeno oportunista que afecta a individuos inmunodeprimidos o con tratamiento de inmunosupresión, ya sea como infección inicial o como activación de una infección latente. Hasta la década de los 90, antes de la disponibilidad de tratamientos antirretrovirales altamente activos, se estima que casi la mitad de los pacientes infectados por VIH desarrollaron una infección grave por CMV, principalmente retinitis, colitis o neumonía por CMV.³⁵ Cuando no se trata, la enfermedad por CMV puede resultar mortal en estas poblaciones.

Los **enterovirus** (EV) son pequeños virus de ARN que pertenecen a la familia *Picornaviridae*, y están asociados a enfermedades humanas que van desde infecciones asintomáticas o leves, a graves infecciones del SNC que requieren hospitalización. Las tasas de infección son más elevadas en niños y la mayoría de las infecciones se producen durante los meses de verano.³⁶ Los serotipos de EV más comunes son los virus de Coxsackie A9 y B1, y los virus ECHO 6, 9 y 18, que representan más del 50% de las detecciones serotipadas.³⁶ Las infecciones se diseminan por las rutas fecal-oral y respiratoria y se pueden diseminar rápidamente en escenarios extrahospitalarios, particularmente en áreas con un saneamiento deficiente.³⁷ El EV es una de las causas comúnmente identificadas de las encefalitis/meningitis infecciosas, con tasas de prevalencia registradas de entre el 5,5 y el 30% según la ubicación y la información demográfica de los pacientes.^{38–40}

Herpes simplex viruses (virus del herpes simple) 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2) son virus de ADN de la familia *Herpesviridae* que reciben su nombre de las extendidas ulceraciones de la piel causadas por la infección con estos virus. Las infecciones por HSV-1 se producen normalmente en la primera infancia y se manifiestan principalmente como lesiones orales, mientras que el HSV-2 está principalmente asociado a lesiones genitales y las infecciones se producen más adelante en la vida y están asociadas a la actividad sexual. Tras la infección inicial (que en la mayoría de los casos es asintomática), el HSV establece su residencia en células nerviosas. La activación viral que da lugar a lesiones o a otros brotes graves de la enfermedad (como una infección del SNC) puede manifestarse en cualquier momento de la vida, y están asociadas a fiebre, heridas, exposición a la irradiación de UV (luz solar), estrés emocional, irregularidades hormonales y cambios del estado inmunitario.³⁷ En Estados Unidos, la seroprevalencia general para el HSV-1 es aproximadamente del 60%.⁴¹ La seroprevalencia para el HSV-2 es aproximadamente del 16% pero varía en función de la edad, el sexo y la etnicidad.⁴² En todo el mundo, se estima que el ~90% de las personas están infectadas por el HSV-1, y el HSV-2 es menos frecuente con un 15–80% de las personas infectadas.⁴³ El HSV es una de las causas más frecuentes de la encefalitis viral y es una causa significativa de la meningitis. En un amplio estudio llevado a cabo sobre más de 1600 especímenes de LCR en el Reino Unido,⁴⁴ se encontró HSV-1 en 25 (1,5%) pacientes (la mayoría de los cuales padecía encefalitis) y el HSV-2 en 33 (1,9%) pacientes (la mayoría de los cuales padecía meningitis). Esta prevalencia general de ~3% en LCR es similar a la observada en un reciente estudio de pacientes de LCR en el estado de Nueva York.⁴⁰ Este estudio también constató una distribución similar de HSV-1 y de HSV-2 en encefalitis frente a meningitis.

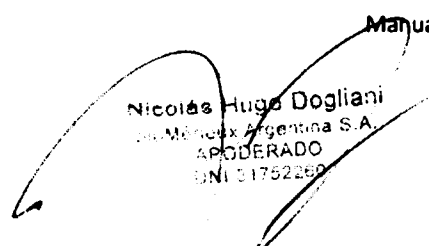
El **human herpesvirus 6 (HHV-6)** (herpesvirus humano 6) se descubrió a mediados de los 80,⁴⁵ cuando el aumento de los pacientes inmunodeprimidos condujo a un incremento en la población susceptible de padecer un brote grave de la enfermedad.³⁷ Existen dos especies del virus: HHV-6A y HHV-6B. Hay estudios que demuestran que más del 95% de las personas mayores de 2 años dan positivo para una de las dos variantes,⁴⁶ y la infección establece latencia debido a la

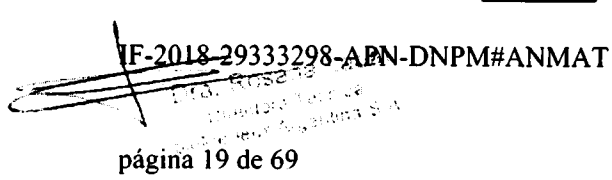
66

integración viral en las células hospedadoras. Aunque la primoinfección con HHV-6B causa roséola en lactantes, las manifestaciones clínicas de la primoinfección con HHV-6A siguen sin definirse claramente; no obstante, algunos estudios han sugerido que la infección por HHV-6A puede estar relacionada con una enfermedad inflamatoria o neurológica, y que el HHV-6A puede tener un mayor neurotropismo en comparación con el HHV-6B.^{47,48} Esta hipótesis se apoya en el descubrimiento de que el HHV-6 habita en los tejidos del SNC, incluido el cerebro,⁴⁹ donde puede provocar daños en los tejidos que conduzcan a una encefalitis/meningitis. Además, en un estudio reciente, se identificó el HHV-6 en el LCR del 1,8% de los pacientes con encefalitis/meningitis.⁴⁰ La enfermedad del SNC asociada al HHV-6 se encuentra tanto en niños como en adultos, lo que sugiere que es posible la invasión del SNC durante la primoinfección.⁴⁶ Si bien los pacientes inmunocompetentes pueden experimentar una infección del SNC, es mucho más frecuente en individuos gravemente inmunodeprimidos.^{37,46} No obstante, es sabido que el HHV-6 se reactiva en pacientes asintomáticos y se puede detectar mediante la PCR en individuos que, por lo demás, estén sanos y no presenten signos de una infección por HHV-6 activa.⁵⁰ Estudios de HHV-6 en tejido cerebral normal también han identificado ADN de HHV-6 mediante la PCR en hasta un 85% de pacientes sin signos de infección activa,⁵¹ y el ADN de HHV-6 puede persistir en el LCR después de una infección aguda. En un estudio realizado con 56 pacientes con trasplante de células madre alogénicas, se detectó ADN de HHV-6 en el LCR de 14 (27%) pacientes sin síntomas del SNC.⁵² Dada la prevalencia de la infección latente y el potencial de una reactivación asintomática, los resultados positivos de HHV-6 se deberían interpretar con cuidado en asociación con síntomas clínicos y pruebas adicionales de laboratorio.

Los **human parechovirus** (HPEV) (parechovirus humano) comprenden otro género de la familia *Picomoviridae*. En el momento de su descubrimiento, a mediados de los 50, los HPEV fueron clasificados originalmente como enterovirus y ya se han identificado, como mínimo, una docena de serotipos. La seroprevalencia del HPEV-1 es de cerca del 100% en la población adulta, y la mayoría de las infecciones se produce en la primera infancia.⁵³⁻⁵⁵ Al igual que con los EV, las infecciones se diseminan mediante las rutas fecal-oral y respiratoria, y los síntomas más comunes son leves enfermedades respiratorias o gastrointestinales.⁵³ Son raros los casos de enfermedad del SNC por HPEV-1, pero el HPEV-3 está asociado a graves brotes de la enfermedad, como sepsia, encefalitis, meningitis y hepatitis en niños de < 3 meses de edad.⁵⁶ Recientes estudios realizados sobre LCR procedente de lactantes con sospecha de enfermedad del SNC o sepsia demostraron la presencia de HPEV con una prevalencia del 3-17%, de los que casi todos eran HPEV-3.⁵⁷⁻⁵⁹ Estudios sobre imágenes de resonancia magnética de lactantes que sobrevivieron a una enfermedad del SNC por HPEV mostraron daños en la materia blanca del cerebro, así como alteraciones del desarrollo más adelante en la vida.⁶⁰

El **varicella zoster virus** (VZV) (virus varicela-zóster) es un virus de ADN bicatenario que pertenece a la familia *Herpesviridae*; normalmente produce infecciones en la infancia (varicela) y establece presencia latente en células que se pueden reactivar más adelante en la vida (aparición adulta del herpes zóster). El VZV se disemina principalmente mediante la aerosolización de partículas víricas procedentes de un individuo infectado, y la infección de nuevos hospedadores comienza dentro de las células epiteliales de las vías respiratorias. Tras la primoinfección (fiebre y malestar acompañados de un exantema maculopapular), el VZV se establece en los ganglios sensoriales del sistema nervioso, donde permanece latente.³⁷ En Estados Unidos, cerca del 90% de la población se ha visto infectada por el VZV antes de la aparición de las vacunas.³⁷ Se ha informado de tasas similares en los países europeos.^{61,62} De los infectados, entre el 10 y el 30% desarrollan zóster (un exantema doloroso a lo largo de los ganglios dorsales), principalmente más adelante en la vida.^{63,64} Se estima que la incidencia global media de zóster es de 4,0-4,5 por cada 1000 personas-año.⁶⁵ lo que destaca la frecuencia de la reactivación del VZV en todo el mundo. Diversos estudios han demostrado que el VZV se puede detectar de forma transitoria mediante la PCR en la sangre de individuos mayores asintomáticos (tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos), lo que sugiere que la reactivación se produce a lo largo de la vida, pero que normalmente el sistema inmunológico se encarga de controlarla.^{66,67} La encefalitis y la meningitis son complicaciones de las infecciones de varicela y zóster. En un estudio, el VZV fue el tercer virus más detectado en pacientes con signos y síntomas de encefalitis/meningitis, con una prevalencia registrada del 1,9% en la población del estudio.⁴⁰ Para los pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad neuronal por VZV puede hacerse crónica y conducir a un progresivo deterioro y a la muerte.⁶³ Existen dos vacunas atenuadas vivas de VZV autorizadas para su uso en Estados Unidos; una está destinada a la vacunación de niños contra la varicela y la otra es contra el zóster en adultos mayores.⁶⁸


 Nicolás Hugo Dogliani
 Mérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 CNI 31752260


 IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT
 página 19 de 69

Levadura

Los *Cryptococcus neoformans* y los *Cryptococcus gattii* son hongos patógenos que se encuentran en el suelo y en excrementos de aves que pueden volverse patógenos tras su inhalación y su diseminación en otros sistemas orgánicos (particularmente el cerebro y las meninges). *C. neoformans* está considerado un patógeno oportunista de individuos inmunodeprimidos. Es la enfermedad que define el SIDA en hasta el 50% de pacientes con SIDA.^{2,69} Las infecciones por *C. gattii* son relativamente raras, pero parece que van en aumento. Aunque normalmente han estado asociadas a climas tropicales y subtropicales, desde los años 90, se ha informado de infecciones por *C. gattii* en Columbia Británica, Canadá, la región noroeste del Pacífico de Estados Unidos, el noreste de Estados Unidos y en Europa.⁷⁰⁻⁷³ Además de enfermar a aquellas personas con una función inmunológica reducida, el *C. gattii* también puede enfermar a personas inmunocompetentes, particularmente a las que sufren enfermedades subyacentes.² La mortalidad debida a la meningitis criptocócica es elevada y va desde un 10% a casi el 50% en pacientes inmunodeprimidos.^{69,72}

Principios del procedimiento

El cartucho FilmArray ME es un sistema cerrado desechable que aloja todos los productos químicos necesarios para aislar, amplificar y detectar ácido nucleico procedente de múltiples patógenos de meningitis y encefalitis contenidos en único espécimen de LCR obtenido a través de una punción lumbar. El componente de plástico rígido (accesorio) del cartucho de FilmArray ME contiene los reactivos en forma liofilizada. La parte de plástico flexible del cartucho se divide en segmentos individuales (burbujas plásticas) en los que se llevan a cabo los procesos químicos necesarios. El usuario del FilmArray ME Panel introduce la muestra en el cartucho de FilmArray ME, coloca el cartucho en el instrumento/Module FilmArray e inicia la prueba. El resto de las operaciones son automáticas.

Se indica a continuación un resumen general del procedimiento de la prueba:

1. Extraiga el cartucho FilmArray de su envase sellado al vacío. Puesto que las soluciones se extraen del cartucho FilmArray ME por vacío, es importante mantener los cartuchos en su envase protector hasta el momento de uso.
2. Coloque el cartucho FilmArray ME en la FilmArray Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos FilmArray). La Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray está diseñada para evitar errores gracias a la provisión de instrucciones y pistas visuales en forma de flechas codificadas por colores para garantizar que el cartucho se cargue correctamente.
3. Introduzca la Hydration Solution (Solución de hidratación) en el cartucho FilmArray ME usando el Hydration Injection Vial (Vial de inyección de hidratación). El vial está provisto de una cánula enroscada de acero inoxidable, que se utiliza para suministrar la solución al cartucho. Cuando se introduce la Hydration Solution (Solución de hidratación) en el cartucho se rehidratan los reactivos liofilizados contenidos en el accesorio del cartucho.
4. Apriete la ampolla del Sample Buffer (Tampón para muestra) para suministrar el contenido en el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) y añada el espécimen de LCR mediante la Transfer Pipette (Pipeta de transferencia). Cierre bien la tapa del Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) e inviértalo para mezclarlo. El Sample Buffer (Tampón para muestra) contiene los reactivos que estimulan la unión de los ácidos nucleicos a perlas magnéticas para su aislamiento.
5. Introduzca la mezcla del tampón/muestra en el cartucho FilmArray ME mediante el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra). Una vez cargada la mezcla, un control de proceso incluido en el accesorio del cartucho se introduce en la muestra. El control de proceso vigila todos los procesos críticos que se producen en el cartucho.
6. Transfiera el cartucho al instrumento/Module e inicie la prueba. El programa FilmArray proporciona animaciones en la pantalla que ilustran los pasos necesarios para iniciar el análisis.
7. Visualice los resultados en el informe de la prueba al finalizar el análisis.

62

Se indica a continuación un resumen de las operaciones y procesos que tienen lugar durante un análisis FilmArray:

1. **Purificación del ácido nucleico:** la purificación del ácido nucleico tiene lugar en las tres primeras burbujas plásticas del cartucho. La muestra se lisa por agitación (homogeneización de perlas) y el ácido nucleico liberado se captura, lava y eluye mediante tecnología de perlas magnéticas. Estos pasos requieren aproximadamente diez minutos y el equipo homogeneizador de perlas emite un chirrido agudo durante el primer minuto de funcionamiento.
2. **Transcripción inversa y 1ª etapa de la PCR Multiplex:** algunos patógenos identificados mediante el cartucho FilmArray ME son virus de ARN y se realiza una etapa de Transcripción inversa (RT) para convertir el ARN vírico en ADNc antes de la amplificación. La solución de ácido nucleico purificada se combina con una mezcla maestra precalentada para iniciar la etapa de RT y el termociclado posterior para la PCR múltiple. El efecto de la 1ª etapa de la PCR es enriquecer los ácidos nucleicos diana presentes en la muestra.
3. **2ª etapa de la PCR:** los productos de la 1ª etapa de la PCR se diluyen y mezclan con reactivos de PCR nuevos que contienen un colorante de ADN fluorescente de intercalación (LCGreen® Plus, BioFire Defense, LLC). Esta solución se distribuye en la matriz de la 2ª etapa de la PCR. Los pocillos individuales de la matriz contienen los cebadores de los diferentes ensayos (cada uno por triplicado) dirigidos a las secuencias de ácido nucleico específicas de cada uno de los patógenos detectados, así como para el control del material de la plantilla. Estos cebadores están "anidados" o internalizados en los productos específicos de la 1ª etapa de la reacción múltiple, que potencia tanto la sensibilidad como la especificidad de las reacciones.
4. **Análisis de fusión del ADN:** después de la 2ª etapa de la PCR, la temperatura aumenta lentamente y se controla la fluorescencia de cada pocillo, que se analiza para generar una curva de fusión. La temperatura a la que funde cada producto de la PCR específico (temperatura de fusión o T_m) es consistente y predecible, y el programa FilmArray evalúa automáticamente los datos de los pocillos replicados de cada ensayo para notificar los resultados. Para conocer una descripción de la interpretación y la notificación de los datos, consulte la sección Interpretación de los resultados de este manual.

El programa FilmArray controla el funcionamiento del instrumento/Module, recoge y analiza los datos y genera automáticamente un informe de la prueba al final de la prueba. El proceso completo tarda aproximadamente una hora. Se pueden encontrar detalles adicionales en el Manual del usuario de FilmArray adecuado.

MATERIALES PROPORCIONADOS

Cada kit contiene reactivo suficiente para analizar 30 o 6 muestras:

- Cartuchos de FilmArray ME Panel envasados individualmente
- Ampollas de Sample Buffer (Tampón para muestra) de un solo uso (1,0 ml)
- Hydration Injection Vials (Viales de inyección de hidratación) (1,5 ml) precargados de un solo uso (azul)
- Sample Injection Vials (Viales de inyección de muestra) de un solo uso (rojo)
- Transfer Pipettes (Pipetas de transferencia) envasadas individualmente

MATERIALES NECESARIOS PERO NO PROPORCIONADOS

Sistema FilmArray que incluye:

- FilmArray, FilmArray 2.0 o FilmArray Torch y programa
- La Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones generales

1. Exclusivamente para uso de diagnóstico *in vitro*.
2. La venta de este dispositivo está restringida a un médico o por orden de un médico, o a un laboratorio clínico. Su uso está restringido a un médico o por orden de un médico.
3. Un profesional sanitario correctamente formado deberá interpretar cuidadosamente los resultados del FilmArray ME Panel junto con los signos y síntomas del paciente y los resultados de otras pruebas diagnósticas.
4. Los cartuchos FilmArray ME son de uso exclusivo con los sistemas FilmArray.
5. Compruebe siempre la fecha de caducidad del cartucho y no la utilice tras pasar su fecha de caducidad.
6. Los cartuchos de FilmArray se conservan al vacío en envases envueltos individualmente. Para mantener la integridad del vacío del cartucho y su adecuado funcionamiento, asegúrese de que haya un instrumento/Module FilmArray disponible y en estado operativo antes de desenvolver y cargar cartuchos.

Precauciones de seguridad

1. Lleve el Equipo de Protección Individual (EPI) adecuado, incluyendo (entre otros artículos) guantes desechables sin polvo y batas de laboratorio. Proteja la piel, los ojos y las membranas mucosas. Cambie de guantes frecuentemente cuando manipule reactivos o muestras.
2. Manipule todas las muestras y materiales de deshecho como si fuesen posibles transmisores de agentes infecciosos. Siga las directrices de seguridad, como las detalladas en CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*,⁷⁴ en el documento M29 del CLSI *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*⁷⁵ o en otras guías apropiadas.
3. Siga los procedimientos de seguridad de su institución para manipular muestras biológicas.
4. Elimine los materiales utilizados en este ensayo, incluidos reactivos, muestras y viales de tampón usados según la legislación nacional, regional o local.
5. El Sample Buffer (Tampón para muestra) ha recibido las siguientes clasificaciones: Toxicidad aguda (categoría 4), lesión ocular grave (categoría 1) e irritación cutánea (categoría 2). Para obtener más información, consulte la Ficha de datos de seguridad (SDS) del kit de reactivos FilmArray.
6. El Sample Buffer (Tampón para muestra) formará compuestos y gases peligrosos si se mezcla con lejía u otros desinfectantes.

ADVERTENCIA: Nunca agregue lejía al Sample Buffer (Tampón para muestra) ni a los residuos de muestras.

67

Precauciones en el laboratorio

1. Evitar la contaminación biológica

Debido a la naturaleza sensible del FilmArray ME Panel, es importante protegerlo de la contaminación del espécimen y de la zona de trabajo con un seguimiento estricto de los procedimientos de pruebas detallados en este folleto, incluyendo estas directrices:

- Las muestras deberán procesarse en una cabina de bioseguridad. Si no se utiliza una cabina de bioseguridad, durante la preparación de las muestras deberá utilizarse una caja hermética (por ej., una estación de trabajo AirClean PCR), una máscara antisalpicaduras (por ej., Bel-Art Scienceware Splash Shields) o una protección facial completa.
- La cabina de bioseguridad utilizada para realizar la prueba de patógenos de LCR (por ejemplo, cultivo) no se debe utilizar en la preparación de las muestras o la carga de los cartuchos.
- Antes de procesar las muestras, limpie muy bien tanto la zona de trabajo como la FilmArray Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos FilmArray) con un limpiador adecuado, como por ejemplo lejía al 10% recientemente preparada o un desinfectante similar. Para evitar la acumulación de residuos y los posibles daños al espécimen o la interferencia de los desinfectantes, pase un trapo con agua sobre las superficies desinfectadas.
- Las muestras y los cartuchos deberán manipularse uno por uno.
- Use guantes limpios para retirar los materiales de las bolsas de embalaje a granel y vuelva a sellar las bolsas de embalaje a granel cuando no se estén usando.
- Se debe cambiar los guantes y limpiar la zona de trabajo entre cada muestra.

2. Evitar la contaminación por amplicones

Una preocupación frecuente en los ensayos basados en la PCR es la aparición de resultados falsos positivos producidos por la contaminación de la zona de trabajo por un amplicón de la PCR. Puesto que el cartucho FilmArray ME es un sistema cerrado, el riesgo de contaminación por amplicones es bajo, siempre que los cartuchos permanezcan intactos tras la finalización de la prueba. Siga estas directrices para evitar la contaminación por amplicones:

- Deseche los cartuchos usados en un recipiente para materiales con riesgo biológico adecuado inmediatamente después de completar el análisis.
- Evite la manipulación excesiva de los cartuchos tras el análisis.
- Evite exponer los cartuchos a bordes afilados, o cualquier objeto que pueda ocasionar una perforación.
- Use guantes limpios para retirar los materiales de las bolsas de embalaje a granel y vuelva a sellar las bolsas de embalaje a granel cuando no se estén usando.

ADVERTENCIA: Si se observa líquido en el exterior de un cartucho, tanto el líquido como el cartucho deben confinarse inmediatamente y desecharse en un recipiente para materiales con riesgo biológico. El instrumento/Module y la zona de trabajo deben descontaminarse como se describe en el Manual del usuario de FilmArray adecuado.

NO REALICE PRUEBAS ADICIONALES HASTA QUE LA ZONA SE HAYA DESCONTAMINADO.

Precaución relativa a la notificación a las autoridades de salud pública de Estados Unidos

La normativa local, estatal y federal sobre notificación de enfermedades notificables se actualiza continuamente e incluye numerosos organismos para vigilancia e investigación de brotes.^{76,77} Además, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que cuando se detecten patógenos de enfermedades notificables mediante una prueba diagnóstica de cultivo independiente (CIDT), el laboratorio deberá facilitar la obtención de aislados o materiales clínicos para enviarlos al laboratorio de salud pública adecuado y facilitar la detección del brote y las investigaciones epidemiológicas. Los laboratorios son responsables de cumplir la normativa de su estado y/o localidad y deberán consultar la lista de laboratorios de salud pública locales y/o estatales para obtener directrices sobre el envío de aislados y/o de muestras clínicas.

ALMACENAMIENTO, MANIPULACIÓN Y ESTABILIDAD DE REACTIVOS

1. Guarde el kit de prueba, incluidos los tampones y los cartuchos de reactivos, a temperatura ambiente (15–25 °C). **NO REFRIGERAR.**
2. Evite el almacenamiento de los materiales cerca de salidas de calefacción o refrigeración, o de la luz solar directa.
3. Todos los componentes del kit se deben almacenar y usar juntos. No use componentes de un kit con los de otro kit. Deseche todos los componentes adicionales del kit cuando se hayan usado todos los cartuchos.
4. Compruebe siempre la fecha de caducidad y no utilice los reactivos una vez pasada la fecha de caducidad impresa en el cartucho o kit.
5. No extraiga los cartuchos de su envase hasta que la muestra esté lista para la prueba. Una vez que se ha abierto el envase del cartucho, este deberá cargarse lo antes posible (en un plazo de aproximadamente 30 minutos).
6. Una vez que se ha cargado el cartucho, la prueba deberá comenzar lo antes posible (en un plazo de 60 minutos).

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Esta sección describe los requisitos de recogida, preparación y manipulación del espécimen que ayudarán a garantizar resultados precisos de la prueba.

Recogida de los especímenes de LCR: los especímenes de LCR se deben recoger a través de una punción lumbar y no deben ser centrifugados.

Volumen mínimo de muestra: para el análisis se requieren 0,2 ml (200 µl) de espécimen de LCR.

Transporte y almacenamiento: los especímenes deberán procesarse y analizarse con el FilmArray ME Panel lo antes posible, aunque se pueden almacenar un máximo de un día a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C) o con refrigeración (aproximadamente 4 °C) durante un máximo de siete días.

CP

PROCEDIMIENTO

Consulte la Guía rápida de utilización del FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel, el video de formación de FilmArray o el Manual del usuario de FilmArray adecuado para ver representaciones más detalladas y pictóricas de estas instrucciones.

Cuando se manipulan los cartuchos y las muestras se deben utilizar guantes y demás Equipos de Protección Individual (EPI). Solo se debe preparar a la vez un cartucho de FilmArray ME. Cuando la muestra se agrega al cartucho, esta debe transferirse al instrumento/Module de inmediato para iniciar la prueba. Una vez finalizada la prueba, el cartucho deberá desecharse en un recipiente para materiales con riesgo biológico.

Preparación del cartucho

1. Limpie cuidadosamente la zona de trabajo y la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray con lejía al 10% recientemente preparada (o un desinfectante adecuado), seguido por un aclarado con agua.
2. Extraiga el cartucho de su envase sellado al vacío rasgando o cortando el envase exterior ranurado y abriendo el recipiente de aluminio protector.

NOTA: Si el sello al vacío del envoltorio del cartucho está dañado, todavía se puede utilizar el cartucho. Intente hidratar el cartucho siguiendo los pasos indicados en la sección Hidratación del cartucho. Si la hidratación es satisfactoria, continúe con el análisis. Si la hidratación falla, deseche el cartucho y utilice un cartucho nuevo para analizar la muestra.

3. Deslice el cartucho en la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray de forma que las etiquetas roja y azul del cartucho estén alineadas con las flechas roja y azul de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray.
4. Coloque un Hydration Injection Vial (Vial de inyección de hidratación) con un tapón de color azul en el pocillo azul de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray.
5. Coloque un Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) con un tapón de color rojo en el pocillo rojo de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray.

Hidratación del cartucho

1. Gire y suba el Hydration Injection Vial (Vial de inyección de hidratación) dejando el tapón azul en el pocillo de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray.
2. Introduzca la punta de la cánula en el puerto del cartucho situado justo debajo de la flecha azul de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray. Muévala hacia delante enérgicamente con un movimiento firme y rápido hasta que escuche un "pop" y sienta una disminución de la resistencia. El volumen correcto de líquido se extraerá del cartucho mediante vacío.
3. Compruebe que el cartucho ha quedado hidratado. Baje la etiqueta del código de barras y compruebe que el fluido ha entrado en los pocillos de reactivo (situados en la base de la pieza rígida de plástico del cartucho). Pueden verse pequeñas burbujas de aire. Si el cartucho no queda hidratado (los reactivos secos tienen el aspecto de aglomerados de color blanco), repita el paso 2 para comprobar que el sello del puerto está roto o coja un cartucho nuevo y repita los pasos a partir del paso 2 de la sección Preparación del cartucho.

Preparación de la mezcla de muestra

1. Sujete la ampolla del Sample Buffer (Tampón para muestra) de manera que la punta mire hacia arriba.

NOTA: Tenga mucho cuidado y evite tocar la punta durante la manipulación, ya que puede introducir contaminación.

2. Pellizque suavemente la pestaña plastificada situada en el lateral de la ampolla hasta que se rompa el precinto.
3. Invierta el frasco sobre el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) con un tapón de color rojo y recolocque el pulgar y el índice para sujetar la parte inferior del frasco. Dispense el Sample Buffer (Tampón para muestra) apretando lentamente pero con fuerza y, a continuación, vuelva a apretar. Si se aprieta la ampolla más veces, se generarán demasiadas burbujas, y esto se debe evitar.
4. Mezcle muy bien la muestra del paciente.
5. Utilizando la Transfer Pipette (Pipeta de transferencia) proporcionada en el kit de prueba, extraiga muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta la segunda línea (aproximadamente 0,2 ml) de la Transfer Pipette (Pipeta de transferencia). Añada la muestra al Sample Buffer (Tampón para muestra) del Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra). Deseche la Transfer Pipette (Pipeta de transferencia) en un recipiente para residuos biopeligrosos y cierre bien la tapa del Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra).

NOTA: NO utilice la Transfer Pipette (Pipeta de transferencia) para mezclar la muestra tras introducirla en el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra).

6. Retire el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray e invierta suavemente el vial al menos 3 veces para mezclar.
7. Vuelva a poner el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) en la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray.

Carga de la mezcla de muestra

1. Gire lentamente el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) para aflojarlo de su tapón de color rojo y espere de 3 a 5 segundos. Suba el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra), dejando el tapón de color rojo en el pocillo de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray.
2. Inserte la punta de la cánula en el puerto del accesorio del cartucho situado justo debajo de la flecha roja de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray. Muévela hacia delante enérgicamente con un movimiento firme y rápido hasta que escuche un "pop" y sienta una disminución de la resistencia. El volumen correcto de líquido se extraerá del cartucho mediante vacío.
3. Compruebe que la muestra se ha cargado. Deslice hacia abajo la etiqueta con el código de barras para ver si el líquido ha entrado en el pocillo de reactivos situado junto al puerto de carga de la muestra. Si el cartucho no puede extraer muestra del Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra), el cartucho deberá desecharse. Coja un cartucho nuevo y repita los pasos a partir de la sección Preparación del cartucho.
4. Deseche el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) y el Hydration Injection Vial (Vial de inyección de hidratación) en un recipiente adecuado para objetos punzantes con riesgo biológico.
5. Registre la Sample ID (ID de la muestra) en la zona prevista para ello en la etiqueta del cartucho (o pegue una Sample ID [ID de la muestra] provista de código de barras) y extraiga el cartucho de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) de FilmArray.

Análisis del cartucho

El programa FilmArray incluye instrucciones paso a paso en pantalla que guiarán al operador para realizar una prueba. A continuación se ofrecen breves instrucciones para los sistemas FilmArray, FilmArray 2.0 y FilmArray Torch. Consulte el Manual del usuario de FilmArray adecuado para conocer instrucciones más detalladas.

FilmArray y FilmArray 2.0

1. Compruebe si el sistema FilmArray está encendido y el programa se ha iniciado.
2. Siga las instrucciones que aparecerán en pantalla y los procedimientos descritos en el Manual del usuario para colocar el cartucho en un instrumento, introducir la información del cartucho, de la muestra y del usuario, e iniciar el análisis.

La identificación del cartucho (Lot Number [Número de lote] y Serial Number [Número de serie]), el Pouch Type (Tipo de cartucho) y el Protocol (Protocolo) están preprogramados en el código de barras rectangular situado en el cartucho de FilmArray. La información se introducirá automáticamente al escanear el código de barras. Si no es posible escanear el código de barras, el Lot Number (Número de lote), el Serial Number (Número de serie) el Pouch Type (Tipo de cartucho) y el Protocol (Protocolo) del cartucho se pueden introducir manualmente en los campos correspondientes a partir de la información proporcionada en la etiqueta del cartucho. Para reducir los errores de introducción de datos, se recomienda que la información del cartucho se introduzca escaneando el código de barras.

3. Introduzca la Sample ID (ID de la muestra). La Sample ID (ID de la muestra) se puede introducir manualmente, o bien escanearse mediante el lector de código de barras si se utiliza una Sample ID (ID de la muestra) con código de barras.
4. Si es necesario, seleccione y/o confirme el protocolo correcto para su tipo de muestra en la lista desplegable Protocol (Protocolo).
5. Introduzca un nombre de usuario y una contraseña en los campos Name (Nombre) y Password (Contraseña).

NOTA: El ruido del equipo homogeneizador de esferas se percibe como un ruido (chirrido) agudo durante el primer minuto de funcionamiento.

6. Inicie el análisis.
7. Tras finalizar la prueba, siga las instrucciones de la pantalla para retirar el cartucho e, inmediatamente, deseche el cartucho en un recipiente para materiales con riesgo biológico.
8. El archivo del análisis se guarda automáticamente en la base de datos de FilmArray y el informe de resultados se puede ver, imprimir o guardar como archivo PDF.

FilmArray Torch

1. Asegúrese de que el sistema FilmArray Torch esté encendido.
2. Seleccione un Module disponible en la pantalla táctil.
3. Escanee el código de barras del cartucho de FilmArray mediante el lector de código de barras.

La identificación del cartucho (Lot Number [Número de lote] y Serial Number [Número de serie]), el Pouch Type (Tipo de cartucho) y el Protocol (Protocolo) están preprogramados en el código de barras rectangular situado en el cartucho de FilmArray. La información se introducirá automáticamente al escanear el código de barras. Si no es posible escanear el código de barras, el Lot Number (Número de lote), el Serial Number (Número de serie) el Pouch Type (Tipo de cartucho) y el Protocol (Protocolo) del cartucho se pueden introducir manualmente en los

campos correspondientes a partir de la información proporcionada en la etiqueta del cartucho. Para reducir los errores de introducción de datos, se recomienda que la información del cartucho se introduzca escaneando el código de barras.

4. Introduzca la Sample ID (ID de la muestra). La Sample ID (ID de la muestra) se puede introducir manualmente, o bien escanearse mediante el lector de código de barras si se utiliza una Sample ID (ID de la muestra) con código de barras.

5. Introduzca el cartucho en el Module.

Asegúrese de que la etiqueta del accesorio del cartucho quede plana sobre la parte superior del cartucho, no doblada. Al insertar el cartucho, el Module lo introducirá dentro de la cámara.

6. Si es necesario, seleccione y/o confirme un protocolo en la lista desplegable Protocol (Protocolo).
7. Introduzca un nombre de usuario y una contraseña de operador y, a continuación, seleccione Next (Siguiendo).

NOTA: El color de fuente del nombre de usuario y la contraseña es rojo hasta que el nombre de usuario sea reconocido por el programa.

8. Revise la información introducida sobre la prueba en la pantalla. Si es correcta, seleccione Start Run (Iniciar prueba).

Tras iniciarse la prueba, la pantalla muestra una lista de los pasos que el Module está llevando a cabo y el número de minutos que faltan para finalizar la prueba.

NOTA: El ruido del equipo homogeneizador de esferas se percibe como un ruido (chirrido) agudo durante el primer minuto de funcionamiento.

9. Al final de la prueba, el estado del Module cambia a Finished (Finalizado) y se expulsará parcialmente el cartucho.
10. Seleccione el Module con estado Finished (Finalizado) en la Dashboard (Consola del instrumento) para ver el informe.
Seleccione Print (Imprimir) para imprimir el informe, o bien Save (Guardar) para guardar el informe en un archivo.
11. Saque el cartucho del Module y tírelo inmediatamente a un recipiente para materiales con riesgo biológico.

NOTA: Una vez extraído el cartucho, el informe se puede ver solamente mediante la función Browse Runs (Explorar pruebas).

CONTROL DE CALIDAD

Controles del proceso

Se han incluido dos controles del proceso en cada cartucho:

1. **RNA Process Control (Control del proceso del ARN)**

El ensayo RNA Process Control (Control de proceso de ARN) se dirige a un transcripto de ARN procedente de la levadura *Schizosaccharomyces pombe*. La levadura se encuentra en el cartucho en forma liofilizada y se rehidrata cuando se carga la muestra. El material de control experimenta todas las etapas del proceso de la prueba, incluyendo la lisis, la purificación del ácido nucleico, transcripción inversa, la 1ª etapa de la PCR, la dilución, la 2ª etapa de la PCR y la fusión del ADN. Un resultado de control positivo indica que todas las etapas realizadas en el cartucho FilmArray ME fueron correctas.

2. PCR2 Control (Control PCR2)

El ensayo PCR2 Control (Control PCR2) detecta un ADN diana que está liofilizado en los pocillos de la matriz junto con sus correspondientes cebadores. Un resultado positivo indica que la 2ª etapa de la PCR fue correcta.

Ambos ensayos de control deben ser positivos para que el análisis se considere como aprobada. Si uno de los controles no es correcto, el campo Controls (Controles) del informe de la prueba (esquina superior derecha) mostrará el mensaje Failed (Fallido) y los resultados se mostrarán como Invalid (No válido). Si hay un fallo en los controles, la muestra se debe volver a analizar en un cartucho nuevo.

Supervisión de la eficacia del sistema de prueba

El programa FilmArray indicará automáticamente un fallo del análisis si la temperatura de fusión (Tm) del RNA Process Control (Control de proceso del ARN) o del PCR2 Control (Control PCR2) se encuentran fuera del intervalo aceptable (80,2–84,2 para el RNA Process Control [Control de proceso del ARN] y 74,1–78,1 para el PCR2 Control [Control PCR2]). Si los requisitos locales, estatales, o del organismo acreditador del control de calidad así lo requieren, el usuario puede supervisar el sistema calculando los valores de tendencia de la Tm de los ensayos de control, y manteniendo registros según las prácticas habituales de control de calidad de los laboratorios.^{78,79} Consulte el Manual del usuario de FilmArray adecuado para recibir instrucciones sobre la obtención de valores de la Tm de los ensayos de control. El PCR2 Control (Control PCR2) se utiliza en todos los tipos de cartucho de FilmArray (por ejemplo, RP, GI, ME y BCID) y, por tanto, puede utilizarse para supervisar el sistema cuando se utilizan diferentes tipos de cartucho en el mismo sistema o instrumento/Module FilmArray.

Las prácticas recomendadas de laboratorio recomiendan realizar con regularidad controles externos tanto positivos como negativos. Se puede usar agua de grado molecular o LCR artificial como un control negativo externo. Muestras de LCR anteriormente caracterizadas como positivas, o muestras negativas enriquecidas con organismos bien caracterizados, se pueden utilizar como controles externos positivos. Los controles externos deben usarse de acuerdo con los requisitos de las organizaciones acreditadoras adecuadas, según corresponda.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El programa FilmArray analiza e interpreta automáticamente los resultados del ensayo, y muestra los resultados finales en un informe de la prueba (consulte la Guía rápida del FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel para ver un ejemplo de un informe de la prueba). Se describen a continuación los análisis realizados mediante el programa FilmArray y los detalles del informe de la prueba.

Interpretación del ensayo

Cuando haya finalizado la 2ª etapa de la PCR, el instrumento/Module FilmArray lleva a cabo un análisis de alta resolución de fusión del ADN sobre los productos de la PCR y mide la señal de fluorescencia generada en cada pocillo (para obtener más información, consulte el Manual del usuario de FilmArray adecuado). El programa FilmArray realiza a continuación varios análisis y asigna un resultado final al ensayo. Los pasos de los análisis se describen a continuación.

Análisis de las curvas de fusión. El programa FilmArray evalúa la curva de fusión del ADN para cada pocillo de la matriz de la 2ª etapa de la PCR para determinar si aparece en dicho pocillo un producto de la PCR. Si el perfil de fusión indica la presencia de un producto de la PCR, entonces el programa de análisis calcula la temperatura de fusión (Tm) de la curva. El valor de la Tm se compara a continuación de nuevo con el intervalo de Tm esperado para el ensayo. Si el programa determina que la curva de fusión es positiva y que la Tm está comprendida en el intervalo de Tm específico del ensayo, la curva de fusión se considera positiva. Si el programa determina que la curva de fusión es negativa o no está en el intervalo de Tm adecuado, la curva de fusión se considera negativa.

Análisis de réplicas. Una vez identificadas las curvas de fusión, el programa evalúa las tres réplicas de cada ensayo para determinar el resultado del ensayo. Para que un ensayo se considere positivo, al menos dos de las tres curvas de fusión asociadas al ensayo deben considerarse positivas, y la Tm de al menos dos de las tres curvas de fusión positivas debe ser similar (en 1 °C). Los ensayos que no cumplen estos criterios se consideran negativos.

Interpretación de organismos

El informe de los resultados de organismos del FilmArray ME Panel (Detected [Detectado] o Not Detected [No detectado]) se basa en el análisis e interpretación de un único ensayo (mayoría de organismos) o de una combinación de dos ensayos (*Haemophilus influenzae*, virus del herpes simple tipo 2 y virus varicela-zóster). Para obtener resultados basados en dos ensayos, se informa de un resultado Detected (Detectado) cuando uno o ambos ensayos son positivos, y un resultado Not Detected (No detectado) solo cuando los dos ensayos son negativos.

NOTA: El FilmArray ME Panel no detectará serotipos de *E. coli* no K1 que pueda haber en un espécimen.

NOTA: El FilmArray ME Panel no detectará las cepas no encapsuladas de *Neisseria meningitidis*.

NOTA: El FilmArray ME Panel no distingue entre infecciones de CMV y HHV-6 latentes y activas. La detección de estos virus puede indicar una primoinfección, una reactivación secundaria o la presencia de un virus latente. Los resultados siempre se deberán interpretar junto con otra información clínica, de laboratorio y epidemiológica.

Informe de la prueba del FilmArray ME Panel

El informe de la prueba FilmArray ME Panel se muestra automáticamente al finalizar un análisis, e incluye tres secciones, el Run Summary (Resumen de la prueba), el Result Summary (Resumen de resultados) y los Run Details (Detalles de la prueba) (consulte la Guía rápida del FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel para ver un ejemplo del informe de la prueba). El informe de la prueba se puede guardar en formato PDF o bien imprimirse.

La sección **Run Summary** (Resumen de la prueba) del informe de la prueba proporciona la Sample ID (ID de la muestra), la hora y fecha del análisis, los resultados de los controles y un resumen general de los resultados de la prueba. Cualquier organismo con un resultado Detected (Detectado) se mostrará en el correspondiente campo del resumen. Si todos los ensayos de organismos fueron negativos, entonces se mostrará None (Ninguno) en el campo Detected (Detectado). Los Controls (Controles) se relacionan como Passed (Aprobado), Failed (Fallido) o Invalid (No válido). Consulte la sección del campo Controls (Controles) que se encuentra a continuación para obtener más información detallada acerca de la interpretación de los controles y del seguimiento adecuado si se produce un fallo de control.

La sección **Results Summary** (Resumen de resultados) del informe de la prueba muestra los resultados de cada diana analizada en el panel. Los posibles resultados de cada organismo son Detected (Detectado), Not Detected (No detectado) o Invalid (No válido). Consulte la sección Results Summary (Resumen de resultados) que se encuentra a continuación para obtener más información detallada acerca de la interpretación de los resultados de la prueba y del seguimiento adecuado si se producen resultados no válidos.

La sección **Run Details** (Detalles de la prueba) proporciona información adicional sobre la prueba, incluyendo la siguiente: información del cartucho (tipo, número de lote y número de serie), Run Status (Estado de la prueba) [Completed (Completado), Incomplete (Incompleto), Aborted (Detenido), Instrument Error (Error del instrumento), Instrument Communication Error (Error de comunicación del instrumento), o Software Error (Error del software)], el protocolo utilizado para realizar el análisis, la identidad del operador que ha realizado el análisis y el instrumento/Module usado para llevar a cabo el análisis.

Tras finalizar la prueba, es posible editar la Sample ID (ID de la muestra). Si esta información ha cambiado, se añadirá al informe de la prueba una sección adicional denominada **Change History** (Historial de cambios). Esta sección Change History (Historial de cambios) muestra el campo que ha cambiado, la entrada original, la entrada revisada, el operador que ha realizado el cambio y la fecha en la que fue realizado. La Sample ID (ID de la muestra) es el único campo del informe que se puede cambiar.

Campo Controls (Controles)

El campo Controls (Controles) del informe del análisis se mostrará como Passed (Aprobado), Failed (Fallido) o Invalid (No válido). El campo Controls (Controles) mostrará Passed (Aprobado) solamente si la prueba se ha completado correctamente (sin errores del instrumento/Module ni del programa) y los dos ensayos de control del cartucho [RNA Process Control (Control de proceso de ARN) y PCR2 Control (Control PCR2)] se realizaron correctamente. El campo Controls (Controles) mostrará Failed (Fallido) si la prueba se ha completado correctamente (sin errores del instrumento/Module ni del programa) pero uno o ambos de los ensayos de control del cartucho fueron fallidos. Si el resultado del control es Failed (Fallido), entonces el resultado de todas las pruebas del panel se muestra como Invalid (No válido) y la muestra debe volver a analizarse en un nuevo cartucho.

La Tabla 2 proporciona un resumen y una explicación de los posibles resultados del control y las acciones de seguimiento.

Tabla 2. Interpretación del campo Controls (Controles) del informe de la prueba de FilmArray ME Panel

Resultado del control	Explicación	Acción requerida	Resultado
Passed (Aprobado)	La prueba se ha completado correctamente Y Ambos controles del cartucho fueron correctos.	Ninguna	Notifique los resultados proporcionados en el informe de la prueba.
Failed (Fallido)	La prueba se ha completado correctamente PERO Al menos uno de los controles del cartucho (RNA Process Control [Control de proceso de ARN] y/o PCR2 Control [Control PCR2]) ha fallado.	Repita la prueba con un cartucho nuevo.	Acepte los resultados de la prueba repetida. Si el error persiste, póngase en contacto con el Soporte técnico para recibir ayuda.
Invalid (No válido)	Los controles no son válidos porque la prueba no se completó. (Esto suele indicar un error del programa o hardware).	Anote los códigos de error mostrados durante la prueba en el campo Run Status (Estado de la prueba) de la sección Run Details (Detalles de la prueba) del informe. Consulte el Manual del usuario de FilmArray adecuado o póngase en contacto con el Soporte técnico para recibir ayuda. Tras solucionar el error, repita la prueba, o bien repita la prueba con otro instrumento/Module.	Acepte los resultados válidos de la prueba repetida. Si el error persiste, póngase en contacto con el Soporte técnico para recibir ayuda.

NICOLAS Hugo Dogliani
Biomérica Argentina S.A.
APODERADO
DNI: 21752260

IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

Rosario La...
página 31 de 69

Result Summary (Resumen de resultados)

La sección Result Summary (Resumen de resultados) proporciona una lista completa de los resultados de la prueba. Los posibles resultados de cada organismo son Detected (Detectado), Not Detected (No detectado) o Invalid (No válido). La Tabla 3 proporciona una explicación de cada interpretación y el seguimiento necesario para obtener un resultado final.

Tabla 3. Notificación de resultados y acciones necesarias

Resultado	Explicación	Acción
Detected (Detectado)	<p>La prueba se ha completado correctamente</p> <p>Y</p> <p>Los controles del cartucho son correctos (Passed [Aprobado])</p> <p>Y</p> <p>El ensayo o ensayos asociados a la interpretación fueron positivos basándose en los requisitos siguientes para al menos 2 de las 3 réplicas del ensayo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - una curva de fusión positiva, y - la Tm de los datos de fusión están comprendidos en los límites específicos del ensayo, y - la Tm de los datos de fusión tienen una separación inferior a 1 °C entre sí. 	<p>Notifique los resultados.</p> <p>NOTA: Si se notifican resultados de tipo Detected (Detectado) de 2 o más organismos en un espécimen, se recomienda volver a analizar el espécimen para confirmar el resultado polimicrobiano.</p>
Not Detected (No detectado)	<p>La prueba se ha completado correctamente</p> <p>Y</p> <p>Los controles del cartucho son correctos (Passed [Aprobado])</p> <p>Y</p> <p>El ensayo o ensayos asociados a la interpretación fueron negativos (no cumplieron los requisitos de un ensayo positivo descritos en la sección Detected [Detectado]).</p>	<p>Notifique los resultados.</p>
Invalid (No válido)	<p>La prueba no se ha completado correctamente (Aborted [Detenida], Incomplete [Incompleto], Instrument Communication Error [Error de comunicación del instrumento], Instrument Error [Error del instrumento], o Software Error [Error del software])</p> <p>O</p> <p>Los controles del cartucho no son correctos (Failed [Fallido])</p>	<p>Consulte la Tabla 2, <i>Interpretación de campo Controls (Controles) en el informe de FilmArray</i>, para ver las instrucciones.</p>

73

LIMITACIONES

- Solo se debe usar con receta médica.
- Los resultados falsos negativos pueden suceder cuando la concentración de organismos en el espécimen se encuentra por debajo del límite de detección del dispositivo. En el estudio clínico prospectivo, dos especímenes dieron positivo según el cultivo estándar y negativo con el FilmArray ME Panel.
- Debido al bajo número de especímenes prospectivos y retrospectivos positivos para determinados organismos, las características de rendimiento para *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, citomegalovirus y el parechovirus humanos se determinaron principalmente mediante especímenes clínicos artificiales.
- Debido al bajo número de especímenes positivos recogidos para determinados organismos durante el estudio clínico prospectivo, las características de rendimiento para HSV-1, HSV-2, parechovirus humano, varicela, HHV-6 y *C. neoformans/gattii* también se establecieron con especímenes clínicos retrospectivos.
- El rendimiento de FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel solamente se ha determinado en los sistemas FilmArray, FilmArray 2.0 y FilmArray Torch.
- Esta prueba es cualitativa y no proporciona un valor cuantitativo para el organismo u organismos del espécimen.
- Los resultados de esta prueba deberán correlacionarse con el historial clínico, datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico responsable de la evaluación del paciente.
- El comportamiento de la prueba no se ha determinado para especímenes de LCR procedentes de pacientes que carecen de signos y síntomas de meningitis o encefalitis.
- El comportamiento de esta prueba no se ha evaluado específicamente para especímenes de LCR procedentes de individuos inmunodeprimidos.
- No se ha evaluado el efecto de un tratamiento con antibióticos en el comportamiento de la prueba.
- El comportamiento de esta prueba no se ha establecido para supervisar el tratamiento de la infección con ninguno de los organismos del panel.
- Esta prueba no está prevista para ser utilizada con LCR recogido de dispositivos médicos permanentes (por ejemplo, derivaciones de LCR).
- No se deben centrifugar los especímenes de LCR antes de la prueba.
- El efecto de las sustancias interferentes solo se ha evaluado para las relacionadas en la etiqueta. La interferencia debida a sustancias diferentes de las descritas en la sección Interferencias que se encuentra más adelante, puede llevar a resultados erróneos.
- Un resultado negativo del FilmArray ME Panel no excluye la posibilidad de infección del SNC y no se deberá usar como la base exclusiva del diagnóstico, del tratamiento o de otras decisiones de gestión. Existe un riesgo de valores falsos negativos debido a la presencia de variantes de secuencia o reordenamientos en las dianas génicas del ensayo, errores de procedimiento, inhibidores en especímenes, errores técnicos, mezclado de muestras o infección causada por un organismo no detectado por el FilmArray ME Panel. Los resultados de la prueba también pueden verse afectados debido a tratamiento con antibióticos concurrente, o bien, a niveles de organismos de la muestra que se encuentran por debajo del límite de detección.

Nicolás Hugo Dogliani
BioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
CNI 31752260

IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

- La detección de ácidos nucleicos de un organismo depende de que se haya realizado una recogida, manipulación, transporte, almacenamiento y preparación correctos de la muestra. Si no se observan los procedimientos correctos en alguno de estos pasos, se pueden producir resultados incorrectos. Existe un riesgo de resultados falsos positivos y falsos negativos resultantes de especímenes incorrectamente recogidos, manipulados o transportados. El RNA Process Control (Control de proceso de ARN) y el PCR2 control (Control PCR2) no indicarán si se ha perdido o no ácido nucleico debido a una recogida, transporte o almacenamiento inadecuado de los especímenes.
- Los valores predictivos positivos y negativos son fuertemente dependientes de la prevalencia. Los resultados falsos positivos son más probables para analitos de baja prevalencia.
- El ácido nucleico de virus, bacterias y levaduras puede persistir *in vivo* con independencia de la viabilidad del organismo. La detección de dianas de organismos no implica que los correspondientes organismos sean infecciosos o sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- HHV-6 o CMV pueden existir en forma latente que se reactiva durante la infección debido a otros patógenos, incluidos agentes que el FilmArray ME Panel no detecta y que puedan causar meningitis/encefalitis (por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis* o VIH). Cuando el FilmArray ME los detecta, el HHV-6 o el CMV deben ser considerados como la causa más probable de meningitis/encefalitis solo en escenarios clínicos adecuados y tras una consulta de expertos.
- La diseminación asintomática de un virus en la LCR se produce con frecuencia en casos de zóster (herpes zóster; causada por la reactivación del VZV). En tales casos, puede que el VZV no sea la causa de la enfermedad del SNC.
- La contaminación por los organismos y por los amplicones puede ocasionar resultados erróneos para la prueba. Debe prestarse atención especial a las Precauciones en el laboratorio indicadas en la sección Advertencias y precauciones.
- Algunos organismos detectados por el FilmArray ME Panel, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, pueden propagarse desde las vías respiratorias de individuos sanos. El HSV-1 también puede propagarse desde individuos con herpes labial activo o recurrente. Debe prestarse atención especial a las Precauciones en el laboratorio indicadas en la sección Advertencias y precauciones. También se debe prestar atención durante la recogida de especímenes y durante la prueba para evitar que la contaminación genere resultados falsos positivos.
- Si se han detectado dos o más organismos diferentes en un espécimen, se recomienda repetir la prueba para confirmar el resultado polimicrobiano.
- La reactividad cruzada con organismos diferentes a los relacionados en la sección Especificidad analítica pueden ocasionar resultados erróneos. Puede producirse reactividad cruzada con rinovirus humanos, pero los rinovirus rara vez están presentes en el líquido cefalorraquídeo humano y no son una causa reconocida de meningitis. Se debe prestar atención durante la recogida de especímenes y durante la prueba para evitar la contaminación con rinovirus asociados a infecciones respiratorias.
- Solo se detectarán las cepas de *E. coli* que posean el antígeno capsular K1. Todos los demás serotipos o cepas de *E. coli* no se detectarán.
- Solo se detectarán las cepas encapsuladas de *N. meningitidis*. La *N. meningitidis* no encapsulada no se detectará.

74

VALORES ESPERADOS

En la evaluación clínica prospectiva del FilmArray ME Panel, 1560 especímenes aptos (LCR recogida a través de punción lumbar) se recogieron y se ensayaron en 11 centros de estudio de los Estados Unidos durante aproximadamente ocho meses (febrero–septiembre de 2014). El número y porcentaje de resultados positivos determinados por el FilmArray ME Panel estratificados por grupos de edad se presentan en la siguiente tabla. En general, el FilmArray ME Panel detectó al menos un organismo en un total de 136 especímenes prospectivos (tasa de positividad del 8,7%), con un total de 141 detecciones de analitos (se observaron codetecciones en cinco especímenes; consulte la Tabla 6).

Tabla 4. Resumen de los valores esperados (determinados por el FilmArray ME Panel) por grupos de edad para evaluación clínica prospectiva (de febrero a septiembre de 2014)

Resultado del FilmArray ME Panel	Global (n = 1560)	< 2 m. (n = 299)	2–23 m. (n = 143)	2–17 años (n = 197)	18–34 años (n = 224)	35–64 años (n = 522)	65+ años (n = 175)
Bacterias							
<i>E. coli</i> K1	3 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
<i>H. influenzae</i>	2 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)
<i>L. monocytogenes</i>	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>N. meningitidis</i>	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>S. agalactiae</i>	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
<i>S. pneumoniae</i>	16 (1,0%)	2 (0,7%)	2 (1,4%)	2 (1%)	3 (1,3%)	4 (0,8%)	3 (1,7%)
Virus							
CMV	6 (0,4%)	4 (1,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
EV	51 (3,3%)	31 (10,4%)	5 (3,5%)	11 (5,6%)	4 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)
HSV-1	4 (0,3%)	0 (0%)	2 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
HSV-2	12 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	8 (1,5%)	3 (1,7%)
HHV-8	22 (1,4%)	9 (3%)	7 (4,9%)	2 (1%)	3 (1,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)
HPeV	12 (0,8%)	12 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VZV	7 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,3%)	3 (0,6%)	1 (0,6%)
Levadura							
<i>C. neoformans/gattii</i>	5 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)	1 (0,6%)

Tabla 5. Tasa de positividad del FilmArray ME Panel en la evaluación clínica prospectiva; global y por grupo de edad

Global (n = 1560)	
Negativos	1424 (91,3%)
Positivos	136 (8,7%)
Detecciones únicas	131 (8,4%)
Codetecciones	5 (0,3%)
Positividad por grupo de edad	
< 2 m. (n = 299)	58 (19,4%)
2–23 m. (n = 143)	17 (11,9%)
2–17 años (n = 197)	15 (7,6%)
18–34 años (n = 224)	15 (6,7%)
35–64 años (n = 522)	23 (4,4%)
65+ años (n = 175)	8 (4,6%)

Nicolas Hugo Dogliani
 BioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 31752260

IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

Durante la evaluación clínica prospectiva, el FilmArray ME Panel notificó un total de 5 especímenes con detección de múltiples analitos (es decir, infecciones mixtas). Esto representa un 3,7% (5/136) de los especímenes positivos y un 0,3% de todos los especímenes analizados (5/1560). Los valores esperados para cada resultado del FilmArray ME Panel en codetecciones se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Valores esperados para analitos en codetecciones (determinadas por el FilmArray ME Panel) durante la evaluación clínica prospectiva (de febrero a septiembre de 2014)

Analito	Prevalencia en codetecciones (n = 5)	
Bacterias		
<i>E. coli</i> K1	0	0%
<i>H. influenzae</i>	0	0%
<i>L. monocytogenes</i>	0	0%
<i>N. meningitidis</i>	0	0%
<i>S. agalactiae</i>	1	20%
<i>S. pneumoniae</i>	2	40%
Virus		
CMV	1	20%
EV	1	20%
HSV-1	1	20%
HSV-2	1	20%
HHV-6	1	20%
HPeV	1	20%
VZV	1	20%
<i>C. neoformans/gattii</i>	0	0%

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Se llevaron a cabo estudios clínicos y no clínicos para establecer que las características de rendimiento de FilmArray ME Panel, incluido el límite de detección (LoD) (consulte la sección Límite de detección anterior), la coincidencia de porcentaje positivo y la coincidencia de porcentaje negativo, así como la reproducibilidad, son equivalentes en los sistemas FilmArray y FilmArray 2.0. Hay estudios no clínicos que también demuestran características de rendimiento similares en los sistemas FilmArray Torch.

NOTA: Los FilmArray Torch Modules son instrumentos FilmArray 2.0 que se han re-configurado como un sistema apilado para mejorar el rendimiento en espacios de trabajo más pequeños.

Rendimiento clínico

El rendimiento clínico del FilmArray ME Panel se determinó durante un estudio multicéntrico realizado en 11 centros de estudio geográficamente distintos de los Estados Unidos entre febrero y septiembre de 2014. Los especímenes inscritos entre febrero y junio se recogieron e, inmediatamente, se congelaron para su posterior análisis en el laboratorio de origen. Un total de 1643 especímenes de LCR del estudio prospectivo se adquirieron para el estudio clínico; 83 de estos

75

fueron excluidos. La razón más común para la exclusión de los especímenes fue que se descubrió que no cumplían los criterios de inclusión después de que se inscribiera el espécimen. El conjunto final de datos se compuso de 1560 especímenes, de los cuales 545 (35%) fueron congelados previamente antes de la prueba. La Tabla 7 proporciona un resumen de la información demográfica de los 1560 especímenes incluidos en el estudio prospectivo.

Tabla 7. Resumen demográfico para la evaluación clínica prospectiva de FilmArray ME Panel

Estado	
Frescos	1015 (65%)
Congelados	545 (35%)
Total de especímenes	1560
Sexo	
Varón	797 (51%)
Mujer	763 (49%)
Edad	
< 2 m.	299 (19%)
2-23 m.	143 (9%)
2-17 años	197 (13%)
18-34 años	224 (14%)
35-64 años	522 (33%)
65+ años	175 (11%)
Sitio	
Pacientes extrahospitalarios	112 (7%)
Pacientes hospitalizados	920 (59%)
Urgencias	528 (34%)

El rendimiento del FilmArray ME Panel se evaluó comparando el resultado de la prueba del FilmArray ME Panel para cada componente del panel con los métodos adecuados comparativos/de referencia mostrados en la tabla siguiente.

Tabla 8. Métodos de comparación para la evaluación clínica del FilmArray ME Panel

Análito de FilmArray	Método comparativo	Ubicación de la prueba comparativa
<i>E. coli</i> K1	Cultivo bacteriano de LCR	Laboratorio de origen
<i>H. influenzae</i>		
<i>L. monocytogenes</i>		
<i>N. meningitidis</i>		
<i>S. agalactiae</i>		
<i>S. pneumoniae</i>		
CMV	Dos ensayos mediante PCR con secuenciación bidireccional ^a	Laboratorio de BioFire
EV		
HSV-1		
HSV-2		
HHV-6		
HPeV		
VZV		
<i>C. neoformans/gattii</i>		

^a Todos los ensayos estaban dirigidos a secuencias de ácido nucleico diferentes a las identificadas por el FilmArray ME Panel.

Nicolás Hugo Dogliani
 bioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 31752260

IE-2018-20333298-APN-DNPM#ANMAT

Se evaluaron un total de 1560 especímenes en este estudio. La sensibilidad clínica o coincidencia de porcentaje positivo (PPA) se calculó como $100\% \times (VP / (VP + FN))$. Verdadero Positivo (VP) indica que tanto el FilmArray ME Panel como el método de referencia/comparativo tuvieron un resultado positivo para un analito específico, y el Falso Negativo (FN) indica que el resultado del FilmArray fue negativo mientras que el resultado del comparador fue positivo. La especificidad o coincidencia de porcentaje negativo (NPA) se calculó como el $100\% \times (VN / (VN + FP))$. El Verdadero Negativo (VN) indica que tanto el FilmArray ME Panel como el método de referencia/comparativo tuvieron un resultado negativo, y un Falso Positivo (FP) indica que el resultado del FilmArray ME Panel fue positivo mientras que el resultado del comparador fue negativo. Se calculó el intervalo de confianza bilateral del 95%.

Tabla 9. Resumen del rendimiento clínico prospectivo de FilmArray ME^a

Analito		Sensibilidad (en comparación con cultivo)			Especificidad (en comparación con cultivo)		
		VP / (VP + FN)	%	IC 95%	VN / (VN + FP)	%	IC 95%
<i>E. coli</i> K1	Frescas	1/1	100	-	1014/1014	100	99,6–100
	Congeladas	1/1	100	-	543/544	99,8	99,0–100
	Global	2/2	100	34,2–100	1557/1558^{b,c}	99,9	99,6–100
<i>H. influenzae</i>	Frescas	1/1	100	-	1013/1014	99,9	99,4–100
	Congeladas	0/0	-	-	545/545	100	99,3–100
	Global	1/1	100	-	1558/1559^d	99,9	99,6–100
<i>L. monocytogenes</i>	Frescas	0/0	-	-	1015/1015	100	99,6–100
	Congeladas	0/0	-	-	545/545	100	99,3–100
	Global	0/0	-	-	1560/1560	100	99,8–100
<i>N. meningitidis</i>	Frescas	0/0	-	-	1015/1015	100	99,6–100
	Congeladas	0/0	-	-	545/545	100	99,3–100
	Global	0/0	-	-	1560/1560	100	99,8–100
<i>S. agalactiae</i>	Frescas	0/1	0,0	-	1013/1014	99,9	99,4–100
	Congeladas	0/0	-	-	545/545	100	99,3–100
	Global	0/1^e	0,0	-	1558/1559^e	99,9	99,6–100
<i>S. pneumoniae</i>	Frescas	2/2	100	34,2–100	1008/1013	99,5	98,8–99,8
	Congeladas	2/2	100	34,2–100	536/543	98,7	97,4–99,4
	Global	4/4	100	51,0–100	1544/1556^f	99,2	98,7–99,6
Analito	Sensibilidad (en comparación con PCR con presencia bidireccional)			Especificidad (en comparación con PCR con presencia bidireccional)			
	VP / (VP + FN)	%	IC 95%	VN / (VN + FP)	%	IC 95%	
Virus							
CMV	Frescos	2/2	100	34,2–100	1010/1013	99,7	99,1–99,9
	Congelados	1/1	100	20,7–100	544/544	100	99,3–100
	Global	3/3	100	43,9–100	1554/1557^g	99,8	99,4–99,9
EV	Frescos	43/44	97,7	88,2–99,6	965/971	99,4	98,7–99,7
	Congelados	1/2	50,0	-	542/543	99,8	99,0–100
	Global	44/46^h	95,7	85,5–98,8	1507/1514^h	99,5	99,0–99,8

46

HSV-1	Frescos	1/1	100	-	1013/1014	99,9	99,4-100
	Congelados	1/1	100	-	543/544	99,8	99,0-100
	Global	2/2	100	34,2-100	1556/1558¹	99,9	99,5-100
HSV-2	Frescos	6/6	100	61,0-100	1008/1009	99,9	99,4-100
	Congelados	4/4	100	51,0-100	540/541	99,8	99,0-100
	Global	10/10	100	72,2-100	1548/1550¹	99,9	99,5-100
HHV-6	Frescos	13/15	86,7	62,1-96,3	997/1000	99,7	99,1-99,9
	Congelados	5/6	83,3	43,6-97,0	535/536	99,8	99,0-100
	Global	18/21^k	85,7	65,4-95,0	1532/1536^k	99,7	99,3-99,9
HPeV	Frescos	9/9	100	70,1-100	1003/1006	99,7	99,1-99,9
	Congelados	0/0	-	-	545/545	100	99,3-100
	Global	9/9	100	70,1-100	1548/1551¹	99,8	99,4-99,9
VZV	Frescos	3/3	100	43,9-100	1010/1012	99,8	99,3-99,9
	Congelados	1/1	100	-	543/544	99,8	99,0-100
	Global	4/4	100	51,0-100	1553/1556^m	99,8	99,4-99,9
C. neoformans/gattii	Frescos	0/0	-	-	1015/1015	100	99,6-100
	Congelados	1/1	100	-	540/544	99,3	98,1-99,7
	Global	1/1	100	-	1555/1559ⁿ	99,7	99,3-99,9

^a Las medidas de comportamiento de sensibilidad y especificidad solo se refieren a aquellos analitos bacterianos para los que se utilizó el cultivo bacteriano de LCR patrón oro como método de referencia. Las medidas de comportamiento de coincidencia de porcentaje positivo y coincidencia de porcentaje negativo se refieren a todos los demás analitos, para los que se utilizaron ensayos mediante PCR/secuenciación como comparadores.

^b El espécimen FP dio negativo para *E. coli* K1 cuando se analizó usando un ensayo mediante PCR independiente (dirigido a una región de ácido nucleico distinta de la identificada por el FilmArray ME Panel). Se excluyó clínicamente la meningitis en este paciente.

^c Otro lactante presentó pleocitosis en LCR (GB 3738) y bacteremia por *E. coli*. Los cultivos de LCR y FilmArray ME Panel fueron negativos, pero no había disponible ninguna información relativa a un tratamiento previo con antibióticos, y el paciente recibió un diagnóstico clínico de meningitis.

^d Se detectó *H. influenzae* en el único espécimen FP usando un ensayo mediante PCR independiente y también se observó mediante la tinción de Gram; el sujeto del que se recogió este espécimen recibió un diagnóstico médico de meningitis bacteriana gram-negativa.

^e El laboratorio informó que *S. agalactiae* estaba presente en niveles muy bajos (dos colonias) para el espécimen FN. El espécimen FP dio negativo para *S. agalactiae* cuando se analizó usando un ensayo mediante PCR independiente.

^f Se detectó *S. pneumoniae* en 5/12 especímenes FP usando un ensayo mediante PCR independiente; en la Tabla 10, se detalla información adicional relacionada con siete especímenes FP no confirmados.

^g Se detectó CMV en 1/3 especímenes FP usando un ensayo mediante PCR independiente.

^h Se detectó EV en 2/2 especímenes FN usando un ensayo mediante PCR independiente; un espécimen fue positivo tras una segunda prueba mediante FilmArray ME. Se detectó EV en 5/7 especímenes FP usando un ensayo mediante PCR independiente.

ⁱ Ambos especímenes FP fueron negativos para HSV-1 cuando se analizaron usando un ensayo mediante PCR independiente.

^j Se detectó HSV-2 en 1/2 especímenes FP usando un ensayo mediante PCR independiente; el sujeto del que se recogió este espécimen recibió un diagnóstico médico de meningitis por HSV.

^k Se detectó HHV-6 en 2/3 especímenes FN y en 1/4 especímenes FP usando un ensayo mediante PCR independiente.

^l Se detectó HPeV en 1/3 especímenes FP usando un ensayo mediante PCR independiente; el sujeto del que se recogió este espécimen recibió un diagnóstico médico de meningitis por HPeV. Los dos sujetos de los que se recogieron los dos especímenes restantes recibieron un diagnóstico de infección por HPeV tras la detección de HPeV en sangre.

^m Se detectó VZV en 1/3 especímenes FP usando un ensayo mediante PCR independiente; el sujeto del que se recogió este espécimen recibió un diagnóstico médico de herpes zóster. De los dos especímenes restantes con resultados FP, uno fue recogido de un individuo que fue diagnosticado con herpes zóster ótico.

ⁿ Se detectó *C. neoformans/gattii* en 2/4 especímenes FP usando una prueba de antígenos disponible comercialmente. Un espécimen FP fue positivo mediante un cultivo estándar. A continuación se detalla información adicional relacionada con el rendimiento del FilmArray ME Panel con respecto a las pruebas de antígenos criptocócicos.

De 12 falsos positivos por *S. pneumoniae*, siete no se pudieron confirmar usando un ensayo mediante PCR independiente. Se llevó a cabo una revisión de los datos médicos de los sujetos de los que se recogieron los especímenes; la información aparece resumida en la Tabla 10. Ninguno de estos sujetos presentó evidencia de meningitis/encefalitis bacteriana. No se pudo determinar la causa de estos falsos positivos.

Tabla 10. Características clínicas de los sujetos con resultados de falsos positivos por *S. pneumoniae* sin confirmar

Edad del sujeto	CR en LCR	Resultado de FilmArray	Resultado de prueba comparativa de PCR	Diagnóstico en historia clínica
<2 meses	3	Pos	Neg/Neg	Infección, no del SNC (cultivo de orina para <i>S. agalactiae</i>)
65+	2	Pos	Neg/Neg	No se pudo obtener
2-17	0	Pos	Neg/Neg	Infección, no del SNC (foliculitis)
< 2 meses	3	Pos	Neg/Neg	Infección, no del SNC (virus paragripal)
18-34	1	Pos	Neg/Neg	Enfermedad SNC, no infecciosa (epilepsia)
35-64	1	Pos	Neg/Neg	Infección, no del SNC (Hep B), mieloma múltiple
18-34	1	Pos	Neg/Neg	Infección, no del SNC (parálisis de Bell)

^a Esta PCR es la misma que se describe en la nota al pie de la Tabla 9.

El comparador usado para evaluar el rendimiento de FilmArray ME Panel para *C. neoformans/gattii* fue la PCR con secuenciación bidireccional. El rendimiento del FilmArray Panel para la detección de *Cryptococcus* también se calculó en comparación con la prueba específica para *Cryptococcus* que realizó el laboratorio basándose en las solicitudes de análisis clínicos para un subconjunto de los sujetos. Para los datos que había disponibles, se muestra el rendimiento del FilmArray ME Panel en la Tabla 11 con respecto al análisis del antígeno criptocócico (N = 196), un cultivo estándar (N = 1560) y un cultivo fúngico (N = 23). En particular, siete de ocho especímenes CrAg-positivo fueron discordantes con los resultados del FilmArray ME Panel. Estos siete especímenes dieron negativo por *Cryptococcus* cuando se analizaron con ambos ensayos comparativos mediante PCR. La revisión del expediente clínico mostró que todos los sujetos estaban bajo tratamiento antifúngico para el tratamiento de una meningitis criptocócica o criptococosis en el momento de la recogida del espécimen o tenían un historial previo de infección por *Cryptococcus*. Por lo tanto, los resultados de antígenos positivos para estos pacientes en ausencia de una detección de organismos basada en cultivos y PCR se deben probablemente a la persistencia de los antígenos en lugar de a la presencia de organismos vivos.

Tabla 11. Rendimiento de los ensayos de FilmArray ME Panel para *C. neoformans/gattii* con respecto a otros métodos comparativos

Método comparativo de prueba	Coincidencia de resultados positivos			Coincidencia de resultados negativos		
	VP/(VP + FN)	%	IC 95%	VN/(VN + FP)	%	IC 95%
Antígeno criptocócico	1/8 ^a	12,5	2,2-47,1	187/188 ^b	99,5	97,0-99,5
Cultivo estándar	2/3 ^c	66,7	20,8-93,9	1554/1557 ^d	99,8	99,4-99,9
Cultivo fúngico	0/0	-	-	22/23 ^e	95,7	79,0-99,2

- ^a Siete especímenes fueron positivos según la prueba de CrAg realizada en el centro clínico, pero fueron negativos según el cultivo estándar, FilmArray ME Panel y dos ensayos comparativos. Los siete sujetos de los que se recogieron los especímenes recibieron un tratamiento antifúngico antes de la punción lumbar o tenían un historial de infección por *Cryptococcus*. El octavo espécimen fue positivo según la prueba de CrAg, el FilmArray ME Panel y un cultivo estándar.
- ^b Se detectó *Cryptococcus* en el único espécimen FP usando un kit para la prueba de CrAg en BioFire.
- ^c El único espécimen FN también fue positivo según el cultivo estándar, pero negativo según el FilmArray ME Panel y dos ensayos comparativos. El laboratorio informó de que solo se recuperó una colonia.
- ^d Se detectó *Cryptococcus* en 1/3 especímenes FP mediante los kits para la prueba de CrAg en BioFire (este es el mismo FP descrito en la nota al pie b).
- ^e El único espécimen FP fue negativo según el cultivo estándar, la prueba de CrAg realizada en el centro clínico y negativo según dos ensayos comparativos, pero fue positivo según la prueba de CrAg en BioFire (este es el mismo FP descrito en la nota al pie b).

El FilmArray ME Panel notificó un total de 5 especímenes con detecciones discernibles de organismos múltiples (0,3% de todos los especímenes, 5/1560; y 3,7% de los especímenes positivos, 5/136. Cada detección de múltiples analitos contenía dos organismos, de los que uno al menos no fue detectado por el método de referencia/comparación (es decir, cada espécimen contenía al menos un resultado falso positivo).

Tabla 12. Combinaciones de codetección según determina el FilmArray ME Panel

		Análitos discrepantes detectados solo por el FilmArray
CMV + <i>S. pneumoniae</i>	1	CMV
EV + HPeV	1	EV
HSV-1 + HHV-6	1	HSV-1
HSV-2 + <i>S. agalactiae</i>	1	<i>S. agalactiae</i>
<i>S. pneumoniae</i> + VZV	1	<i>S. pneumoniae</i> , VZV

La tasa global de éxito de las pruebas del FilmArray ME Panel en la prueba inicial de estos especímenes fue del 98,9% (1560/1577); 17 pruebas no fueron correctas (11 debido a pruebas incompletas y seis debido a fallos de control). No se observaron fugas de cartuchos.

Prueba de especímenes preseleccionados archivados

Varios analitos no se encontraron o tuvieron una prevalencia baja durante el estudio clínico prospectivo. Para complementar los resultados del estudio clínico prospectivo, se llevó a cabo una evaluación de 235 especímenes preseleccionados archivados (de los que 25 fueron negativos). Estos especímenes fueron especímenes clínicos archivados que se seleccionaron porque anteriormente habían dado un resultado positivo para uno de los siguientes analitos: *Cryptococcus*, CMV, *E. coli*, *H. influenzae*, HSV-1, HSV-2, HHV-6, HPeV, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* y VZV; o habían dado un resultado negativo en una prueba de laboratorio anterior. Antes de llevar a cabo las pruebas con el FilmArray ME Panel, se verificó la presencia (o ausencia) de los analitos esperados mediante una prueba molecular confirmatoria (por ejemplo, PCR con secuenciación bidireccional). De los 210 positivos, resultado histórico se confirmó mediante el método de comparación para 150 (150/210; 71,4%); en los cálculos de PPA solo se usaron analitos confirmados, pero todos los especímenes se usaron para los análisis de NPA tal como se muestra en la Tabla 15.

Los especímenes se organizaron en "paneles de prueba" y se distribuyeron al azar, de forma que los usuarios que realizaban las pruebas del FilmArray ME Panel no recibieron información con respecto al resultado esperado de la prueba. Se proporciona en la Tabla 13 un resumen de la información demográfica disponible de las muestras analizadas y los resultados de las pruebas FilmArray ME se presentan en la Tabla 14.

NICOLAS Hugo Dogliani
 bioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 31752260

Tabla 13. Resumen demográfico

Especímenes presintetizados archivados	
Total de especímenes	235
Sexo	Número de especímenes (%)
Varón	70 (30%)
Mujer	90 (38%)
Desconocido	75 (32%)
Grupo de edad	Número de especímenes (%)
< 2 meses	5 (2%)
2–23 meses	19 (8%)
2–17 años	19 (8%)
18–34 años	33 (14%)
35–64 años	65 (28%)
65+ años	26 (11%)
Desconocido	68 (29%)

Tabla 14. Resumen de los datos de rendimiento del estudio de especímenes archivados mediante el FilmArray ME Panel

Análito	Coincidencia de resultados positivo			Coincidencia de resultados negativo		
	VB(VP + FN)	%	IC 95%	VB(VN + FP)	%	IC 95%
Bacterias						
<i>E. coli</i> K1	2/2	100	34,2–100	35/35	100	90,1–100
<i>H. influenzae</i>	3/3	100	43,9–100	39/39	100	91–100
<i>L. monocytogenes</i>	1/1	100	-	41/41	100	91,4–100
<i>N. meningitidis</i>	7/7	100	64,6–100	34/34	100	89,8–100
<i>S. agalactiae</i>	2/2	100	34,2–100	40/40	100	91,2–100
<i>S. pneumoniae</i>	17/17	100	81,6–100	21/21	100	84,5–100
Virus						
CMV	7/8	87,5	52,9–97,8	181/181	100	97,9–100
HSV-1	16/16	100	80,6–100	156/157	99,4	96,5–99,9
HSV-2	33/34	97,1	85,1–99,5	136/136	100	97,3–100
HHV-6	12/16 ^a	75,0	50,5–89,8	168/168	100	97,8–100
HPeV	2/3	66,7	20,8–93,9	187/187	100	98,0–100
VZV	22/22	100	85,1–100	162/164	98,8	95,7–99,7
Fungi						
<i>C. neoformans/gattii</i>	19/19 ^b	100	83,2–100	171/171	100	97,8–100

^a Dos especímenes se secuenciaron e identificaron como HHV-6A, mientras que 14 se identificaron como HHV-6B. De los cuatro especímenes FN de FilmArray, uno fue secuenciado e identificado como HHV-6A y los tres especímenes FN restantes se identificaron como HHV-6B. La PPA resultante fue del 50% (1/2); IC 95% 9,5–90,5% y 79% (11/14); IC 95% 52,4–92,4% para HHV-6A y HHV-6B, respectivamente.

^b Un espécimen se secuenció e identificó como *C. gattii* y otros 18 como *C. neoformans*.

73

Pruebas de especímenes artificiales

Algunos analitos, tales como *Haemophilus influenzae*, no se detectaron en número suficiente en ambos esfuerzos para realizar análisis tanto prospectivos como de muestras archivadas como para demostrar el rendimiento del sistema. Para complementar los datos prospectivos y archivados, se llevó a cabo una evaluación de especímenes artificiales. Se prepararon especímenes derivados a partir de especímenes residuales que previamente habían dado un resultado negativo para todos los analitos del ME Panel con los métodos FilmArray y comparativos. Para cada analito, se enriquecieron al menos 25 especímenes a $2 \times \text{LoD}$ y el resto se enriqueció a concentraciones cuatro veces superiores para abarcar el rango clínicamente relevante usando al menos cinco cepas cuantificadas de manera diferente de cada organismo. Los especímenes se prepararon y aleatorizaron junto con especímenes negativos (sin enriquecer) de forma que el estado del analito de cada espécimen artificial fuera ciego para los usuarios que analizaran los especímenes. Los especímenes artificiales se congelaron y, a continuación, se distribuyeron por los centros que participaban en el estudio clínico prospectivo para realizar las pruebas. Los resultados de las pruebas de FilmArray se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Rendimiento del FilmArray ME Panel usando especímenes artificiales

				VP/(VP + FP)	%	IC 95%
<i>E. coli</i> K1	47/49 ^a	95,9	86,3–98,9	245/245	100	98,5–100
<i>H. influenzae</i>	50/50	100	92,9–100	243/244	99,5	97,7–99,9
<i>L. monocytogenes</i>	50/50	100	92,9–100	244/244	100	98,5–100
<i>N. meningitidis</i>	75/75	100	95,1–100	219/219	100	98,3–100
<i>S. agalactiae</i>	48/50 ^b	96,0	86,5–98,9	244/244	100	98,5–100
CMV	47/49 ^c	95,9	86,3–98,9	245/245	100	98,5–100
HHV-6	50/50	100	92,9–100	243/244	99,5	97,7–99,9
HPeV	50/50	100	92,9–100	244/244	100	98,5–100

^a Se observó un falso negativo por *E. coli* K1 a $2 \times \text{LoD}$ y un falso negativo por *E. coli* K1 a $0,2 \times \text{LoD}$.

^b Los dos falsos negativos por *S. agalactiae* se observaron a $0,2 \times \text{LoD}$.

^c Los dos falsos negativos por CMV se observaron a $0,2 \times \text{LoD}$.

Comparativa clínica de FilmArray 2.0

Para demostrar que el rendimiento del FilmArray ME Panel cuando se usa con FilmArray 2.0 es equivalente a FilmArray, se evaluó una combinación de especímenes de LCR residuales sin identificar y especímenes de LCR artificiales que cubrían los 14 analitos en el FilmArray ME Panel. Se probaron un total de 149 especímenes compuestos de 21 especímenes clínicos y de 128 especímenes artificiales. Cada analito estaba representado un mínimo de cinco veces en el conjunto de especímenes. Todos los especímenes se evaluaron en ambos sistemas. Los resultados de las pruebas de FilmArray se presentan en la Tabla 16 (los resultados de FilmArray 2.0 se representan en el numerador y los resultados de FilmArray son el denominador).

Nicolas Hugo Degliani
 BioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 31.52280

Tabla 16. Resumen del estudio comparativo del rendimiento clínico del FilmArray ME Panel cuando se prueba en FilmArray 2.0 (FA2.0) y en FilmArray (FA)

Análisis		Coincidencia con el estudio			Coincidencia de patógenos con el estudio		
		FA2.0/FA	%	IC 95%	FA2.0/FA	%	IC 95%
Bacterias							
<i>E. coli</i> K1	Clínicas	0/0	-	-	21/21	100%	84,5–100%
	Artificiales	5/6	83,3%	43,7–97,0%	122/122	100%	97,0–100%
	Global	5/6	83,3%	43,7–97,0%	143/143	100%	97,4–100%
<i>H. influenzae</i>	Clínicas	0/0	-	-	21/21	100%	84,5–100%
	Artificiales	10/10	100%	72,3–100%	118/118	100%	96,9–100%
	Global	10/10	100%	72,3–100%	139/139	100%	97,3–100%
<i>L. monocytogenes</i>	Clínicas	0/0	-	-	21/21	100%	84,5–100%
	Artificiales	5/5	100%	56,6–100%	123/123	100%	97,0–100%
	Global	5/5	100%	56,6–100%	144/144	100%	97,4–100%
<i>N. meningitidis</i>	Clínicas	0/0	-	-	21/21	100%	84,5–100%
	Artificiales	11/11	100%	74,1–100%	117/117	100%	96,8–100%
	Global	11/11	100%	74,1–100%	138/138	100%	97,3–100%
<i>S. agalactiae</i>	Clínicas	1/1	100%	20,7–100%	20/20	100%	83,9–100%
	Artificiales	5/5	100%	56,6–100%	123/123	100%	97,0–100%
	Global	6/6	100%	61,0–100%	143/143	100%	97,4–100%
<i>S. pneumoniae</i>	Clínicas	1/1	100%	20,7–100%	20/20	100%	83,9–100%
	Artificiales	6/7	85,7%	48,7–97,4%	120/121	99,2%	95,5–99,9%
	Global	7/8	87,5%	52,9–97,8%	140/141	99,3%	96,1–99,9%
Virus							
CMV	Clínico	1/1	100%	20,7–100%	20/20	100%	83,9–100%
	Artificial	5/5	100%	56,6–100%	123/123	100%	97,0–100%
	Global	6/6	100%	61,0–100%	143/143	100%	97,4–100%
EV	Clínico	1/1	100%	20,7–100%	20/20	100%	83,9–100%
	Artificial	11/12	91,7%	64,6–98,5%	114/116	98,3%	93,9–99,5%
	Global	12/13	92,3%	66,7–98,6%	134/136	98,5%	94,8–99,6%
HSV-1	Clínico	3/3	100%	43,9–100%	18/18	100%	82,4–100%
	Artificial	3/3	100%	43,9–100%	125/125	100%	97,0–100%
	Global	6/6	100%	61,0–100%	143/143	100%	97,4–100%
HSV-2	Clínico	2/2	100%	34,2–100%	19/19	100%	83,2–100%
	Artificial	3/3	100%	43,9–100%	125/125	100%	97,0–100%
	Global	5/5	100%	56,6–100%	144/144	100%	97,4–100%
HHV-6	Clínico	3/3	100%	43,9–100%	18/18	100%	82,4–100%
	Artificial	9/9	100%	70,1–100%	117/119	98,3%	94,1–99,5%
	Global	12/12	100%	75,8–100%	135/137	98,5%	94,8–99,6%
HPeV	Clínico	0/0	-	-	21/21	100%	84,5–100%
	Artificial	8/8	100%	67,6–100%	120/120	100%	96,9–100%
	Global	8/8	100%	67,6–100%	141/141	100%	97,4–100%
VZV	Clínico	3/3	100%	43,9–100	18/18	100%	82,4–100%
	Artificial	4/4	100%	51,0–100%	124/124	100%	97,0–100%
	Global	7/7	100%	64,6–100%	142/142	100%	97,4–100%

79

C. neoformans/gattii	Clinico	2/2	100%	34,2–100%	19/19	100%	83,2–100%
	Artificial	15/15	100%	79,6–100%	112/113	99,1%	95,2–99,9%
	Global	17/17	100%	81,6–100%	131/132	99,2%	95,8–99,9%
Concordancia global		117/120	97,5%	92,9–99,2%	1960/1966	99,7%	99,3–99,9%

El FilmArray ME Panel demostró una concordancia del 100% para 18 especímenes clínicos individuales. Además, se observó una concordancia del 100% para 9 de los 14 analitos cuando se evaluaron especímenes artificiales. Se observaron resultados discrepantes ocasionales; esto probablemente se debió a la detección diferencial resultante del enriquecimiento cerca del LoD o a una detección inesperada de un analito de bajo nivel (por debajo del LoD) presente como fondo en la matriz clínica que se caracterizó originalmente como negativa. La PPA global para la combinación de especímenes clínicos y artificiales fue del 97,5%, y el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC 95%) bilateral se encontró en el 92,9%; y la NPA global fue del 99,7%, y el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC 95%) lateral se encontró en el 99,3%.

Límite de detección

El límite de detección (LoD) para los analitos del FilmArray ME Panel se estimó analizando diluciones de muestras artificiales que contenían concentraciones conocidas de uno a cinco organismos (bacterias, virus y levaduras). La confirmación del LoD se logró probando 20 réplicas de una muestra artificial que contenía analitos con la concentración LoD estimada. El límite de detección (LoD) se confirmó cuando se detectaron organismos en al menos 19 de las 20 réplicas analizadas (19/20 = 95 %).

El LoD confirmado para cada analito de FilmArray ME Panel se relaciona en la Tabla 17. Se ha demostrado la detección en, al menos, el 95 % de las réplicas con esta concentración del límite de detección (LoD) para cada analito en los sistemas FilmArray, FilmArray 2.0 y FilmArray Torch. Para bacterias y levaduras, el LoD se proporciona en unidades de UFC/ml o células/ml y, para la mayoría de virus, el LoD se proporciona en unidades infecciosas (dosis infecciosa en tejido cultivado o TCID₅₀/ml). Para algunos virus y bacterias, el LoD (también) se relaciona en copias de ácido nucleico/mL determinadas por cuantificación molecular con un ensayo mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

NOTA: UFC/ml es una medida de las células viables y puede infravalorar la cantidad de material genético que contiene la muestra, sobre todo para las bacterias fastidiosas (p.ej. *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*). Asimismo, la cuantificación molecular está sujeta a la eficiencia del ensayo y la caracterización de la plantilla estándar utilizada para determinar las copias/ml.

Nicolás Hugo Dogliani
 BioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 31752260

Tabla 17. Límite de Detección (LoD) para los analitos del FilmArray ME Panel

Organismo	Concentración del LoD	Detección en la concentración del LoD
BACTERIAS		
<i>E. coli</i> K1	<i>E. coli</i> K1, cepa C5 [Bort]; tipo O18ac:K1:H7 ATCC 700973	1×10 ³ UFC/ml 20/20 100%
<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> , cepa AMC 36-A-1 [572] tipo b, biotipo I ATCC 10211	1×10 ³ UFC/ml 20/20 100%
<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i> , cepa 1071/53, tipo 4b ATCC 13932	1×10 ³ UFC/ml 20/20 100%
<i>N. meningitidis</i>	<i>N. meningitidis</i> , cepa M-1574 [199/W135] ATCC 43744	100 UFC/ml (~1,80×10 ³ copias/ml) 19/20 95%
<i>S. agalactiae</i>	<i>S. agalactiae</i> , cepa de tipo, G19, grupo B ATCC 13813	1×10 ³ UFC/ml 20/20 100%
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> , cepa SV 1, serotipo 1 ATCC 33400	100 células/ml (~1,50×10 ³ copias/ml) 19/20 95%
VIRUS		
CMV ^b	CMV, cepa AD-169 Zeptomatrix 0810003CF	100 TCID ₅₀ /ml (4,30×10 ³ copias/ml) 20/20 100%
EV (Especie A-D)	Coxsackievirus A6, especie A, cepa Gdula ATCC VR-1801	50 TCID ₅₀ /ml 20/20 100%
	Coxsackievirus A9, especie B Zeptomatrix 0810017CF	5 TCID ₅₀ /ml 20/20 100%
	Coxsackievirus A17, especie C, cepa G-12 ATCC VR-1023	5 TCID ₅₀ /ml 20/20 100%
	EV 70, especie D, cepa J670/71 ATCC VR-836	50 TCID ₅₀ /ml 20/20 100%
HSV-1	HSV-1, cepa Macintyre Zeptomatrix 0810005CF	250 TCID ₅₀ /ml (1,51×10 ³ copias/ml) 20/20 100%
HSV-2	HSV-2, cepa MS Zeptomatrix 0810006CF	50 TCID ₅₀ /ml (1,29×10 ³ copias/ml) 20/20 100%
HHV-6	HHV-6A, cepa U1102 NCPV 0003121v	1×10 ⁴ copias/ml 19/20 95%
	HHV-6B, cepa HST NCPV 0006111v	1×10 ⁴ copias/ml 19/20 95%
HPeV	HPeV, tipo 3 Zeptomatrix 0810147CF	500 TCID ₅₀ /ml 19/20 95%
VZV	VZV, cepa Ellen Zeptomatrix 0810171CF	0,10 TCID ₅₀ /ml (1,66×10 ³ copias/ml) 20/20 100%
LEVADURAS		
<i>C. neoformans/gattii</i>	<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i> , cepa de tipo, H99 [H99JP, NYSD 1649] ATCC 208821	100 UFC/ml 20/20 100%
	<i>C. gattii</i> , cepa A6MR38, AFLP6C, VGIIc ATCC MYA-4877	100 UFC/ml 20/20 100%

^a Los datos de detección proceden de la prueba de confirmación del LoD realizada en el sistema FilmArray.

^b Se analizó también una serie de diluciones del estándar internacional CMV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (NIBSC 09/162) en los sistemas FilmArray y FilmArray 2.0. Se detectó CMV en el 100 % de las réplicas (10/10) con una concentración muy baja de 5,0 × 10³ UI/ml (UI = unidades internacionales).

30

Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica (inclusividad) del FilmArray ME Panel fue evaluada con una recopilación de 96 aislados que representaban la diversidad de analitos del FilmArray ME Panel. Se seleccionaron aislados para representar las especies, subespecies o serotipos relevantes. Los aislados se analizaron inicialmente a concentraciones cercanas (1–3x) al límite de detección (LoD), y el FilmArray ME Panel detectó todos los 98 aislados a concentraciones de 10x LoD. En lo posible, el análisis *in silico* de los datos de secuencias se utilizó para realizar predicciones acerca de la reactividad del ensayo para las cepas o serotipos menos frecuentes que no fueron analizadas, pero que fueron detectadas mediante el FilmArray ME Panel.

En la Tabla 18 se ofrece un resumen de la reactividad del ME Panel en base a los datos empíricos con notas sobre las predicciones de reactividad basadas en análisis *in silico*; y todos los aislados probados se relacionan en las Tablas 19–20. No se identificaron limitaciones en la reactividad del FilmArray ME Panel.

Tabla 18. Resumen de la reactividad analítica (inclusividad) del FilmArray ME Panel

			Aislados probados y detectados
Bacterias			
<i>E. coli</i> K1	5	1000–3000 UFC/ml	Solo cepas de <i>E. coli</i> del serotipo K1
<i>H. influenzae</i>	9	1000–3000 UFC/ml	Cepas no tipables y tipables (tipos a–f) de <i>H. influenzae</i>
<i>L. monocytogenes</i>	6	1000–3000 UFC/ml	Tipos 1/2a, 1/2b y 4b de <i>L. monocytogenes</i> ^a
<i>N. meningitidis</i>	7	100–300 UFC/ml	<i>N. meningitidis</i> encapsulada (serotipos W135, A, B, C, D, Y y ADN de una cepa con una variante del gen <i>ctrA</i>)
<i>S. agalactiae</i>	5	1000–3000 UFC/ml	Múltiples serotipos o aislados de <i>S. agalactiae</i> (<i>Streptococcus</i> del grupo B)
<i>S. pneumoniae</i>	6	100–300 células/ml	Múltiples serotipos de <i>S. pneumoniae</i>
Virus			
CMV	5	100–300 TCID ₅₀ /ml (4,3×10 ³ - 1,3×10 ⁴ copias/ml)	Múltiples cepas de Citomegalovirus (CMV).
EV	18	5–50 TCID ₅₀ /ml	Aislados representativos de todas las especies (A–D) y varios serotipos del enterovirus humano, el virus de Coxsackie y el ecovirus ^b
HSV-1	5	250–750 TCID ₅₀ /ml (1,5×10 ³ - 4,5×10 ³ copias/ml)	Múltiples cepas del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1)
HSV-2	5	50–150 TCID ₅₀ /ml (1,3×10 ³ - 3,9×10 ³ copias/ml)	Múltiples cepas del virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2)
HHV-6	4	1×10 ⁴ - 3×10 ⁴ copias/ml	Variantes A y B del herpesvirus humano 6 (HHV-6)
HPEV	6	500–5.000 TCID ₅₀ /ml	Serotipos 1–6 del parechovirus humano (HPEV) ^c
VZV	5	0,1–0,3 TCID ₅₀ /ml (1,7×10 ³ - 5×10 ³ copias/ml)	Múltiples cepas del virus varicela-zóster (VZV)

República Argentina

 APODERADO

 DNI 31752260

Resultado de los análisis de FilmArray ME Panel	N.º de aislados probados y detectados	Concentración detectada	Aislados probados y detectados
Levaduras			
<i>C. neoformans/gattii</i>	10 (5 por especie)	100–300 UFC/ml	Múltiples cepas, serotipos y genotipos de <i>Cryptococcus neoformans</i> y <i>Cryptococcus gattii</i>

^a El análisis *In silico* de las secuencias disponibles predice que el FilmArray ME Panel reaccionará con todas las cepas y serotipos actualmente caracterizados de *L. monocytogenes*.

^b El análisis *In silico* de las secuencias disponibles predice que el FilmArray ME Panel reaccionará con todos los serotipos actualmente caracterizados (> 100) de enterovirus humanos (incluidos enterovirus, virus de Coxsackie y echovirus).

^c Basándose en el análisis de la secuencia, también se predice que el FilmArray ME Panel reaccionará con los serotipos 7 y 8 de HPeV. No había disponibles datos de secuencias que permitieran predecir la reactividad con otros serotipos.

Tabla 19. Aislados bacterianos probados cerca del LoD (1–3x) y que el FilmArray ME Panel puede detectar

Aislado	Información de cepa/serotipo	ID de aislado	Información de cepa/serotipo
<i>E. coli</i> K1		<i>S. agalactiae</i>	
ATCC 700973	Serotipo O18ac:K1:H7	ATCC 13813	Serotipo Ia/c
BEI NR-17666	Serotipo O2:K1:H4	ATCC 12403	Serotipo III
BEI NR-17674	Serotipo O16:K1:H-	ATCC BAA-611	Serotipo V
NCTC 9007	Serotipo O9:K1:H-	Aislado clínico – 2010	Serotipo desconocido
NCTC 9045	Serotipo O45:K1:H10	NCTC 8017	Serotipo desconocido
<i>H. influenzae</i>		<i>N. meningitidis</i>	
ATCC 51907	No tipable [cepa Rd [KW20]	ATCC 43744	Serotipo W135
ATCC 11116	No tipable, <i>aegyptius</i>	ATCC 13077	Serotipo A
ATCC 9006	Tipo a [cepa AMC 36-A-3]	ATCC 13090	Serotipo B
ATCC 31512	Tipo b [cepa Rab]	ATCC 13102	Serotipo C
ATCC 10211	Tipo b [biotipo 1]	ATCC 13113	Serotipo D
ATCC 49699	Tipo c [cepa C 9007]	ATCC 35561	Serotipo Y
ATCC 9008	Tipo d [cepa AMC 36-A-6]	Variante <i>ctrA</i>	cepa con una variante del gen <i>ctrA</i> ⁸⁰
ATCC 8142	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]		
ATCC 700223	Tipo f [cepa GA-1264]		
<i>L. monocytogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
FSL-J2-020	Tipo 1/2a	ATCC 33400	Serotipo 1
FSL-C1-056	Tipo 1/2a	ATCC BAA-334	Serotipo 4
FSL-J2-064	Tipo 1/2b	ATCC BAA-341	Serotipo 5
Aislado clínico – 2009 CDPH	Tipo 1/2b	NCTC 11900	Serotipo 11A
FSL-J1-110	Tipo 4b	ATCC 700672	Serotipo 14
ATCC 13932	Tipo 4b	ATCC 700673	Serotipo 19A

81

Tabla 20. Aislados víricos probados cerca del LoD (1-3x) y que el FilmArray ME Panel puede detectar

CMV		HSV-1	
Zeptomatrix 0810003CF	Cepa AD-169	Zeptomatrix 0810005CF	Cepa MacIntyre
ATCC VR-977	Cepa Towne	ATCC VR-733	Cepa F
ATCC VR-1590	Cepa Merlin	ATCC VR-260	Cepa HF
ATCC VR-807	Cepa Davis	ATCC VR-1493	Cepa KOS
NCPV 0302162v	Cepa Toledo	ATCC VR-1778	también conocida como ATCC-2011-1
EV		HSV-2	
ATCC VR-1801	Coxsackievirus A6	Zeptomatrix 0810006CF	Cepa MS
ATCC VR-168	Coxsackievirus A10	ATCC VR-734	Cepa G
NCPV 0812071v	Coxsackievirus A16	ATCC VR-1779	también conocida como ATCC-2011-2
NCPV 0812215v	Enterovirus 71	NCPV 0406272v	Cepa 131596
Zeptomatrix 0810017CF	Coxsackievirus A9	NCPV 0104152v	Cepa HG52
NCPV 0812078v	Coxsackievirus B1	HHV-6	
NCPV 0812142v	Coxsackievirus B2	NCPV 0003121v	6A - cepa U1102
Zeptomatrix 0810074CF	Coxsackievirus B3	NCPV 0006111v	6B - cepa HST
Zeptomatrix 0810075CF	Coxsackievirus B4	ATCC VR-1480	6B - cepa SF
Zeptomatrix 0810019CF	Coxsackievirus B5	Zeptomatrix 0810072CF	6B - cepa Z29
Zeptomatrix 0810076CF	Echovirus 6	HPeV	
Zeptomatrix 0810077CF	Echovirus 9	Zeptomatrix 0810145CF	Serotipo 1
NCPV 0901047v	Echovirus 18	Zeptomatrix 0810146CF	Serotipo 2
ATCC VR-1023	Coxsackievirus A17	Zeptomatrix 0810147CF	Serotipo 3
ATCC VR-850	Coxsackievirus A21	Zeptomatrix 0810148CF	Serotipo 4
ATCC VR-583	Coxsackievirus A24	Zeptomatrix 0810149CF	Serotipo 5 ^a
ATCC VR-836	Enterovirus 70	Zeptomatrix 0810150CF	Serotipo 6
Zeptomatrix 0810237CF	Enterovirus 68 (también conocido como rinovirus 87)	VZV	
		Zeptomatrix 0810171CF	Ellen (también conocido como ATCC VR-1367)
		Zeptomatrix 0810172CF	Aislado A
		Zeptomatrix 0810173CF	Aislado B
		Zeptomatrix 0810168 CF	Cepa 275
		ATCC VR-916	Webster

* Detectado con una concentración de 5000 TCID₅₀/ml (10x LoD). Todos los demás serotipos probados se detectaron con 500-1500 TCID₅₀/ml (1-3x LoD).

Tabla 21. Aislados de levaduras probados cerca del LoD (1–3x) y que el FilmArray ME Panel puede detectar

<i>C. neoformans</i>		<i>C. gattii</i>	
ATCC 32045	Serotipo desconocido cepa del tipo, CBS 132	ATCC MYA-4560	Serotipo B cepa WM179, tipo VGI
ATCC 208821	Serotipo A, cepa H99 cepa del tipo de var. <i>grubii</i>	ATCC MYA-4094	Serotipo B cepa R272, tipo VGIIb
ATCC MYA-4564	Serotipo A cepa WM148, tipo VNI	ATCC MYA-4877	Serotipo desconocido cepa R38, tipo VGIIc
ATCC MYA-4566	Serotipo AD cepa WM628, tipo VNIII	ATCC MYA-4562	Serotipo B cepa WM161, tipo VGIII
ATCC MYA-4567	Serotipo D cepa WM629, tipo VNIV	ATCC MYA-4563	Serotipo C cepa WM779, tipo VGIV

Especificidad analítica (reactividad cruzada y exclusividad)

El potencial de una amplificación y detección no específicas de los ensayos del FilmArray ME Panel (reactividad cruzada) se evaluó probando altas concentraciones de organismos incluidos en el panel (identificados por los ensayos del ME Panel) y organismos no incluidos en el panel (no está prevista su identificación mediante los ensayos del ME Panel).

Se realizaron pruebas con un total de 19 organismos incluidos en el panel (consulte la Tabla 17 en la sección Límite de detección) y 107 organismos no incluidos en el panel (vea más abajo), con análisis *in silico* adicionales para identificar posibles secuencias u organismos de reacción cruzada. Se seleccionaron organismos no incluidos en el panel para pruebas basadas en una combinación de varios factores incluidas (1) la relación con especies específicas detectadas por el ME Panel (vecinos próximos), (2) la relevancia clínica, (3) la posibilidad de estar presente en el LCR y (4) la similitud genética con los cebadores de los ensayos del ME Panel, tal como se determinó mediante el análisis *in silico*.

Antes de realizar las pruebas, el análisis *in silico* indicó que los ensayos de *Haemophilus influenzae* mediante el FilmArray ME Panel podían tener una reacción cruzada con *Haemophilus haemolyticus* y que el ensayo de Enterovirus mediante el FilmArray ME Panel podía detectar muchos serotipos de rinovirus humanos estrechamente relacionados. Tanto el *H. haemolyticus* como los rinovirus se han encontrado en las vías respiratorias superiores pero que en raras ocasiones se aíslan en el LCR.

La Tabla 22 enumera las bacterias, los virus, los hongos y los protistas no incluidos en el panel que se probaron con el FilmArray ME Panel. Todos los organismos se ensayaron a la mayor concentración posible en base a la concentración del cultivo (normalmente $\geq 1,0 \times 10^6$ UFC/ml para bacterias, $\geq 1,0 \times 10^4$ unidades/ml para virus y $\geq 1,0 \times 10^5$ células/ml para hongos y protistas). La reactividad cruzada con *H. haemolyticus* y rinovirus pronosticada por el análisis *in silico* se vio confirmada por las pruebas, y también se observó reactividad cruzada con *Cryptococcus amyloletus*, un vecino próximo de *Cryptococcus neoformans* que no infecta a los humanos. No se observó ni pronosticó ninguna otra reactividad cruzada.

NOTA: Se deben tomar precauciones al manipular especímenes de LCR para evitar su contaminación con comensales u organismos patógenos de las vías respiratorias que potencialmente presenten reactividad cruzada.

82

Tabla 22. Organismos no incluidos en el panel probados mediante el FilmArray ME Panel (los organismos con reactividad cruzada aparecen en negrita)

	Bacterias	Virus	
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	Adenovirus A12	Virus paragripal 2
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	Adenovirus B35	Virus paragripal 3
<i>Corynebacterium striatum</i>	<i>Cronobacter sakazakii</i>	Adenovirus C2	Virus paragripal 4
<i>Corynebacterium urealyticus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Adenovirus D20	Parvovirus B19
<i>Listeria ivanovii</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	Adenovirus E4	Virus respiratorio sincitial
<i>Listeria innocua</i>	<i>Escherichia coli</i> (no K1)	Adenovirus F41	Rotavirus
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Escherichia fergusonii</i>	Poliomavirus BK	Virus de la rubéola
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Escherichia hermannii</i>	Coronavirus 229E	Virus de la encefalitis de San Luis
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia vulneris</i>	Coronavirus NL63	Virus del Nilo Occidental
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Coronavirus OC43	Hongos
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>^a	Virus del dengue (Tipo 2)	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Virus de Epstein-Barr	<i>Candida albicans</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Virus de la hepatitis B (HBV)	<i>Candida krusei</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Virus de la hepatitis C (HCV)	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Morganella morganii</i>		<i>Candida tropicalis</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> (no encapsulada)	Herpesvirus humano 8	<i>Cryptococcus albidus</i>
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana	<i>Cryptococcus amyloletus</i>^c
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	Rinovirus humano A1^b	<i>Cryptococcus laurentii</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	Rinovirus humano A16^b	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>
<i>Streptococcus mitis</i> (tiginus)	<i>Neisseria sicca</i>	Rinovirus humano B3^b	<i>Filobasidium capsuligenum</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Pantoea agglomerans</i>	Rinovirus humano B83^b	
<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Gripe A H1N1	Protistas patógenos
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gripe A H1N1-2009	<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella bongori</i>		<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Salmonella enterica</i>	Gripe B	
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Serratia marcescens</i>	Poliomavirus JC	
	<i>Shigella boydii</i>	Virus de la encefalitis de La Crosse	
	<i>Shigella flexneri</i>	Virus del sarampión	
	<i>Shigella sonnei</i>	Virus de la parotiditis	
	<i>Treponema pallidum</i>		

^a Detectado por el FilmArray ME Panel como *Haemophilus influenzae*. *H. haemolyticus* es una bacteria comensal de las vías respiratorias superiores, en raras ocasiones se aísla en el LCR. Se observó reactividad cruzada solo a concentraciones > 1×10⁵ UFC/ml.

^b Detectado por el FilmArray ME Panel como Enterovirus. Los rinovirus humanos son patógenos respiratorios y rara vez se aíslan en el LCR.

^c Detectado por el FilmArray ME Panel como *Cryptococcus neoformans/gattii*. *C. amyloletus* no se aísla en humanos (su hábitat normal son los excrementos de insectos).

Reproducibilidad

Se llevaron a cabo estudios de reproducibilidad multicentro y multisistema en FilmArray y FilmArray 2.0 para determinar la reproducibilidad del FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. Las pruebas de reproducibilidad de muestras artificiales se realizaron en tres centros de prueba (FilmArray) o en tres sistemas de un mismo centro (FilmArray 2.0). El estudio incorporó una gama de posibles variaciones introducidas por centro o sistema, día, usuario (al menos dos por centro o sistema), lote de cartuchos (al menos tres) e instrumento (al menos tres por centro y seis por sistema). Las muestras contenían varias combinaciones de nueve analitos de ME Panel diferentes, cada uno a tres concentraciones diferentes (negativo, positivo bajo y positivo moderado). Las muestras congeladas se probaron en cinco días diferentes con 90 puntos de datos por muestra en FilmArray y 90 puntos de datos por muestra en FilmArray 2.0.

En la Tabla 23 se proporciona un resumen de los resultados (porcentaje (%) de concordancia con el resultado esperado) para cada analito (por centro o sistema). La reproducibilidad de la T_m para cada resultado positivo del ensayo (dentro del centro o el sistema) se proporciona en la Tabla 24.

El FilmArray ME Panel mostró una reproducibilidad similar en FilmArray y FilmArray 2.0 para todos los analitos con una desviación estándar de la T_m para cada ensayo de ± 0.5 °C o menos.

NOTA: Se evaluó también la reproducibilidad de los resultados del FilmArray ME Panel en el sistema FilmArray Torch en un estudio similar con resultados equivalentes [concordancia con los resultados esperados con estado Detected (Detectado) y Not Detected (No detectado) en $\geq 95,6$ % de las muestras analizadas, con una desviación estándar de la T_m para cada ensayo de $\pm 0,5$ °C o menos).

Tabla 23. Reproducibilidad de los resultados de la prueba del FilmArray ME Panel en FilmArray y FilmArray 2.0

Organismo Alimento (Prueba)		FilmArray		FilmArray 2.0		FilmArray		FilmArray 2.0		FilmArray		FilmArray 2.0	
Resultado	Concordancia	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30	30/30
E. coli K1 (ATCC 700973)	Positivo moderado 3x LoD	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
	Positivo bajo 1x LoD	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
	Positivo bajo 1x10 ³ UFC/ml	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
H. influenzae (ATCC 10211)	Negativo (Ningún analito)	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%
	Positivo moderado 3x LoD	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
	Positivo bajo 1x LoD	29/30	96.7%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
L. monocytogenes (ATCC 13932)	Negativo (Ningún analito)	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%
	Positivo moderado 3x LoD	29/30	96.7%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
	Positivo bajo 1x LoD	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
N. meningitidis	Negativo (Ningún analito)	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%	60/60	100%
	Negativo (Ningún analito)	120/120	100%	120/120	100%	120/120	100%	120/120	100%	120/120	100%	120/120	100%
	Positivo	29/30	96.7%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%
S. agalactiae	Positivo	29/30	96.7%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%

Nicolas Hugo Dogliani
 bioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 31752260

IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT
 página 53 de 69

13

Resultado de Prueba (Organismo/aislado probado)	Concentración mínima detectada	Panel A			Panel B			Panel C			Puntos de corte (Número de copias del genoma)	FilmArray Z9			Todos los sistemas (Intervalo de confianza del 95%)
		Casos A	Casos B	Centro C	Casos A	Casos B	Centro C	Sistema A	Sistema B	Sistema C		Sistema A	Sistema B	Sistema C	
ATCC 13813	moderado 3x LoD 3x10 ⁵ UFC/ml	96.7%	100%	90.0%	95.6% (89.0%–98.8%)	96.7%	100%	96.7%	100%	96.7%	97.8% (92.2%–99.7%)	96.7%	100%	96.7%	97.8% (92.2%–99.7%)
	Positivo bajo 1x LoD 1x10 ⁵ UFC/ml	26/30 86.7%	30/30 100%	27/30 90.0%	83/90 92.2% (84.6%–96.8%)	29/30 96.7%	29/30 96.7%	29/30 96.7%	29/30 96.7%	29/30 96.7%	88/90 97.8% (92.2%–99.7%)	30/30 100%	29/30 96.7%	30/30 100%	88/90 97.8% (92.2%–99.7%)
	Negativo (Ningún analito)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%–100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%–100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%–100%)
	Negativo (Ningún analito)	118/120 98.3%	118/120 98.3%	118/120 98.3%	354/360 ^a 98.3% (96.4%–99.4%)	118/120 98.3%	118/120 98.3%	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 ^a 100% (99.0%–100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 ^a 100% (99.0%–100%)
VIRUS															
CMV	Negativo (Ningún analito)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%–100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%–100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%–100%)
	Positivo moderado 3x LoD 15 TCID ₅₀ /ml	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%–100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%–100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%–100%)
EVS	Positivo bajo 1x LoD 5 TCID ₅₀ /ml	30/30 100%	30/30 100%	28/30 93.3%	88/90 97.8% (92.2%–99.7%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	88/90 97.8% (92.2%–99.7%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%–100%)
	Negativo (Ningún analito)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%–100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%–100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%–100%)
HSV-1	Negativo (Ningún analito)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%–100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%–100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%–100%)
HSV-2 (Zepitmetrix 0810006CF)	Positivo moderado 3x LoD 150 TCID ₅₀ /ml	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%–100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%–100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%–100%)

Organismo/kit de prueba (Organismo/kit de prueba)	Concentración analizada	Resultado esperado	Control A	Control B	Control C	Control D	Control E	Control F
HHV-6	Positivo bajo 1x LoD 50 TCID ₅₀ /ml	Detectado	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%
	Negativo (Ningún analito)	No detectado	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%
	Negativo (Ningún analito)	No detectado	120/120 100%	119/120 99.2%	120/120 100%	359/360 99.7%	120/120 100%	360/360 100%
HPeV (Zeptomex 0810147CF)	Positivo moderado 3x LoD 1.5x10 ³ TCID ₅₀ /ml	Detectado	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%
	Positivo bajo 1x LoD 500 TCID ₅₀ /ml	Detectado	29/30 96.7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98.9%	30/30 100%	30/30 100%
	Negativo (Ningún analito)	No detectado	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100%	60/60 100%	180/180 100%
VZV (Zeptomex 0810171CF)	Positivo moderado 3x LoD 0.3 TCID ₅₀ /ml	Detectado	29/30 96.7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98.9%	30/30 100%	29/30 96.7%
	Positivo bajo 1x LoD 0.1 TCID ₅₀ /ml	Detectado	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100%	30/30 100%	30/30 100%
	Negativo (Ningún analito)	No detectado	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100%	60/60 100%	180/180 100%

Nicolás Hugo Dogliani
 BioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 27.153.250

IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

Resultado de la prueba (Organismo aislado probado)	Concentración analizada (FilmArray)	FilmArray			FilmArray 2.0		
		Centro A	Centro B	Centro C	Sistema A	Sistema B	Sistema C
		Todos los centros (Intervalo de confianza del 95%)			Todos los sistemas (Intervalo de confianza del 95%)		
LEVADURAS							
C. neoformans/gattii	Positivo moderado 30 ^x o 3x LoD (FilmArray) 300 UFC/ml (FilmArray 2.0)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%–100%)
	Positivo bajo 10 ^x o 1x LoD (FilmArray) 100 UFC/ml (FilmArray 2.0)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	28/30 93,3%	88/90 97,8% (92,2%–99,7%)
	Negativo (Ningún analito)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%–100%)

Se informó de seis resultados falsos positivos de *S. pneumoniae*. Los resultados inesperados se observaron en los tres centros de prueba, en diferentes muestras, en diferentes días y con diferentes lotes de cartuchos. La incidencia global de resultados falsos positivos de *S. pneumoniae* observados en todas las pruebas de reproducibilidad fue de <1%. *C. gattii* se probó a concentraciones equivalentes a 10x y 30x LoD para el resultado de la prueba combinada de *Cryptococcus neoformans/gattii* en el sistema FilmArray, mientras que *C. gattii* se probó a las concentraciones previstas de 1x y 3x LoD en el sistema FilmArray 2.0.

Tabla 24. Reproducibilidad de la Tm (°C) para ensayos de FilmArray ME Panel seleccionados en FilmArray y FilmArray 2.0

Resultados de la prueba (Organismos seleccionados)	Ensayo	Concentraciones de ensayos (* LoD)	FilmArray			FilmArray 2.0				
			Centro A	Centro B	Centro C	Todos los centros	Sistema A	Sistema B	Sistema C	Todos los sistemas
Control del proceso del ARN	yeastRNA		82,4 ±0,2	82,5 ±0,3	82,0 ±0,2	82,3 ±0,3	81,7 ±0,3	81,9 ±0,3	81,7 ±0,3	81,8 ±0,3
			76,5 ±0,1	76,6 ±0,3	76,1 ±0,2	76,4 ±0,3	75,5 ±0,3	75,7 ±0,3	75,5 ±0,3	75,6 ±0,3
Control PCR2	PCR2									
BACTERIAS										
E. coli K1 (ATCC 700973)	Ecoli 3	3x LoD	82,9 ±0,1	82,8 ±0,3	82,6 ±0,1	82,8 ±0,3	82,1 ±0,3	82,3 ±0,3	82,1 ±0,3	82,2 ±0,3
			83,0 ±0,1	83,1 ±0,3	82,6 ±0,2	82,9 ±0,3	82,2 ±0,3	82,4 ±0,3	82,3 ±0,3	82,3 ±0,3
H. influenzae 1	Hinfluenzae 1	3x LoD	78,6 ±0,1	78,6 ±0,4	78,2 ±0,2	78,5 ±0,4	77,9 ±0,3	77,9 ±0,3	77,9 ±0,2	77,8 ±0,3
			78,6 ±0,2	78,7 ±0,3	78,3 ±0,2	78,5 ±0,3	78,0 ±0,3	78,0 ±0,3	77,9 ±0,3	78,0 ±0,3
H. influenzae 2	Hinfluenzae 2	3x LoD	82,0 ±0,1	81,9 ±0,4	81,6 ±0,2	81,8 ±0,3	81,0 ±0,2	81,1 ±0,2	81,0 ±0,2	81,0 ±0,2
			82,0 ±0,1	82,0 ±0,3	81,7 ±0,2	81,9 ±0,3	81,2 ±0,2	81,3 ±0,2	81,2 ±0,2	81,2 ±0,2
L. monocytogenes (ATCC 13932)	Lmonocytogenes	3x LoD	80,4 ±0,2	80,6 ±0,3	80,2 ±0,2	80,4 ±0,3	80,0 ±0,4	80,1 ±0,3	80,0 ±0,3	80,0 ±0,3
			80,5 ±0,2	80,6 ±0,4	80,1 ±0,2	80,4 ±0,4	80,0 ±0,4	80,1 ±0,3	79,9 ±0,2	80,0 ±0,3
S. agalactiae (ATCC 13813)	Sagalactiae	3x LoD	82,0 ±0,1	82,0 ±0,3	81,6 ±0,2	81,9 ±0,3	81,1 ±0,3	81,3 ±0,3	81,2 ±0,2	81,2 ±0,3
			82,1 ±0,1	82,2 ±0,3	81,7 ±0,2	82,0 ±0,3	81,2 ±0,3	81,4 ±0,2	81,2 ±0,2	81,3 ±0,3
VIRUS										
EV (Coxsackievirus A9) (Zepiometrix 0810017CF)	EV2	3x LoD	89,7 ±0,1	89,7 ±0,3	89,3 ±0,2	89,6 ±0,3	89,1 ±0,3	89,3 ±0,3	89,2 ±0,3	89,2 ±0,3
			89,7 ±0,1	89,7 ±0,4	89,3 ±0,2	89,6 ±0,3	89,1 ±0,3	89,3 ±0,3	89,2 ±0,2	89,2 ±0,3

Niobias Hugo Bugno
 BioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 IN: 31752260

Dra. Rita Inés Latorre
 Inés Latorre
 Inés Latorre

Resultado de la prueba (Cuantitativo/resultado probable)	Ensayo	FilmArray					FilmArray 2.0			
		Centro A	Centro B	Centro C	Todos los centros	Sistema A	Sistema B	Sistema C	Todos los sistemas	
HSV-2 (Zeptomatrix 0810006CF)	HSV2 1	3x LoD	75,6 ±0,3	75,5 ±0,3	75,1 ±0,3	75,4 ±0,3	74,6 ±0,3	74,8 ±0,3	74,6 ±0,3	74,7 ±0,3
		1x LoD	75,9 ±0,2	76,0 ±0,2	75,4 ±0,3	75,7 ±0,4	74,9 ±0,3	75,1 ±0,3	74,9 ±0,3	75,0 ±0,3
	HSV2 2	3x LoD	88,8 ±0,2	88,9 ±0,4	88,4 ±0,2	88,7 ±0,3	88,1 ±0,3	88,3 ±0,3	88,2 ±0,2	88,2 ±0,3
		1x LoD	88,9 ±0,2	89,0 ±0,3	88,5 ±0,2	88,8 ±0,4	88,2 ±0,3	88,5 ±0,3	88,3 ±0,2	88,3 ±0,3
HPeV (Zeptomatrix 0810147CF)	HPeV	3x LoD	82,8 ±0,2	82,8 ±0,4	82,5 ±0,2	82,7 ±0,3	82,2 ±0,3	82,3 ±0,3	82,1 ±0,2	82,2 ±0,3
		1x LoD	82,8 ±0,2	82,9 ±0,3	82,5 ±0,2	82,7 ±0,3	82,3 ±0,3	82,3 ±0,3	82,2 ±0,3	82,3 ±0,3
VZV (Zeptomatrix 0810171CF)	VZV 1	3x LoD	88,9 ±0,2	89,0 ±0,4	88,5 ±0,2	88,8 ±0,4	88,5 ±0,4	88,5 ±0,2	88,4 ±0,2	88,5 ±0,3
		1x LoD	89,0 ±0,2	89,0 ±0,5	88,5 ±0,2	88,8 ±0,4	88,5 ±0,3	88,5 ±0,3	88,3 ±0,2	88,4 ±0,3
	VZV 2	3x LoD	82,0 ±0,1	82,1 ±0,3	81,7 ±0,2	81,9 ±0,3	81,5 ±0,3	81,5 ±0,2	81,4 ±0,2	81,5 ±0,2
		1x LoD	82,1 ±0,1	82,1 ±0,4	81,7 ±0,2	82,0 ±0,3	81,5 ±0,3	81,5 ±0,2	81,4 ±0,2	81,5 ±0,2
C. neoformans/ gattii (C. gattii) (ATCC MYA-4877)	Cryptococcus	30x ¹ (FilmArray) 3x LoD (FilmArray 2.0)	82,0	82,0	81,6	81,8	81,2	81,4	81,3	81,3
		10x ⁴ (FilmArray) 1x LoD (FilmArray 2.0)	±0,1	±0,3	±0,2	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3

¹ C. gattii se probó a concentraciones equivalentes a 10x y 30x LoD para el resultado de la prueba combinada de *Cryptococcus neoformans/gattii* en el sistema FilmArray, mientras que C. gattii se probó a las concentraciones previstas de 1x y 3x LoD en el sistema FilmArray 2.0.

86

Interferencias

Se evaluaron las sustancias potencialmente interferentes que pudieran estar presentes en las muestras de LCR o introducidas durante la recogida de especímenes y las pruebas para determinar su impacto sobre el rendimiento del FilmArray ME Panel. Cada sustancia se añadió a muestras artificiales que contenían organismos representativos del ME Panel a concentraciones equivalentes a aproximadamente 3x LoD. La concentración de sustancia añadida a las muestras fue igual o superior al nivel supuestamente presente en los especímenes de LCR (en base a las concentraciones de referencia para un LCR normal o con meningitis/encefalitis, tal como se indica en la Tabla 25).

La mayoría de las sustancias evaluadas no tuvo ningún impacto en los resultados de pruebas de organismos o en los ensayos de control del FilmArray ME Panel. Se obtuvieron resultados válidos y todos los organismos se detectaron en muestras que contenían niveles elevados o relevantes de sustancias endógenas como lactato, glucosa, proteínas (≤ 15 mg/ml), leucocitos, ADN genómico humano y sangre, en muestras añadidas a medios de transporte y en muestras que contenían etanol (consulte la Tabla 25). Se observaron interferencias o daños en la muestra con altos niveles de proteínas (albúmina >15 mg/ml) o con lejía a una concentración $> 0,1\%$ (v/v).

Tabla 25. Impacto de sustancias potencialmente interferentes en el FilmArray ME Panel

Sustancia	Concentración 1	Concentración 2	Concentración 3	Resultado
Glucosa	40–70 mg/dL ⁸¹ (0,4–0,7 mg/ml)	≤ 70 mg/dL ($\leq 0,7$ mg/ml) ⁸²	990 mg/dL (9,9 mg/ml)	Ninguna interferencia
Lactato	10–20 mg/dL ⁸¹ (0,1–0,2 mg/ml)	> 30 mg/dL ($> 0,3$ mg/ml) ⁸³	220 mg/dL (2,2 mg/ml)	Ninguna interferencia
Proteína [Albumina] ^a	45 mg/dL Proteína total (0,45 mg/ml) ⁸²	50–500 mg/dL Proteína total (0,5–5,0 mg/ml) ⁸²	5000 mg/dL (50 mg/ml)	Interferencia ^d
			4000 mg/dL (40 mg/ml)	Interferencia ^d
			1500 mg/dL (15 mg/ml)	Ninguna interferencia
			500 mg/dL (5 mg/ml)	Ninguna interferencia
			100 mg/dL (1 mg/ml)	Ninguna interferencia
Inmunoglobulina (IgG)	0–8,0 mg/dL (0,0–0,08 mg/ml) ⁸⁴	$> 8,0$ mg/dL ($> 0,08$ mg/ml)	1000 mg/dL (10 mg/ml)	Ninguna interferencia
Glóbulos blancos (GB)	0–20 células/ μ l ⁸⁵	5–5000 células/ μ l ⁸¹	10 000 células/ μ l	Ninguna interferencia
ADN genómico humano ^c	$\leq 0,068$ ng/ μ l	≤ 17 ng/ μ l	20 ng/ μ l	Ninguna interferencia
Sangre completa humana ^c	Ninguna ^d		10% (v/v)	Ninguna interferencia
Hemoglobina	Ninguna ^d		200 mg/dL (2 mg/ml)	Ninguna interferencia
Medio de transporte				Resultado
Medio de trans.-aislados (T-I)	50% (v/v)			Ninguna interferencia
Medio de transporte de virus (VTM)	50% (v/v)			Ninguna interferencia
Medio de transporte				Resultado
Etanol	7% (v/v)			Ninguna interferencia
Lejía	1% (v/v) [570 ppm de cloro en la muestra]			Interferencia ^e
	0,1% (v/v) [57 ppm de cloro]			Ninguna interferencia
	0,01% (v/v) [5,7 ppm de cloro]			Ninguna interferencia

Nicolás Hugo Dogliani
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 21752260

IP-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

[Firma]
Dra. Rosalva...
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.

^a Los niveles normales de albúmina en LCR están entre 0,0–0,27 mg/ml⁸³ o aproximadamente la mitad de la proteína total.

^b Se observaron interferencias (resultados Not Detected [No detectado] para uno o más analitos en una muestra) solo a concentraciones sustancialmente superiores a los mayores niveles de proteínas esperados en un espécimen de LCR.

^c Se observó una detección adicional de HHV-6. La detección de este virus se sospechó, o se confirmó, que era una consecuencia de la integración viral⁸⁶ en lugar de serlo de una reactividad cruzada o una interferencia no específicas de la propia sustancia.

^d La sangre (y la hemoglobina) puede estar presente en los especímenes de LCR debido a una punción hemorrágica (punción lumbar) o a una hemorragia subaracnoidea.

^e No se ha detectado ningún organismo a pesar de la función normal de los ensayos de control del cartucho. Una investigación más profunda determinó que no se detectaron los organismos debido a un daño asociado a la lejía (oxidación u otros daños) sobre los ácidos nucleicos de la muestra antes de la prueba.

NOTA: Debido al potencial de interferencias de las proteínas y al posible daño de la muestra que puede provocar la lejía, se debe tener cuidado a la hora de interpretar resultados negativos de las pruebas del FilmArray ME Panel realizadas sobre especímenes de LCR que puedan contener niveles inusualmente altos de proteínas (> 15 mg/ml) o especímenes que hayan podido estar expuestos a la lejía antes de la prueba.

NOTA: Aunque no se ha detectado que los medios de transporte interfieran con las pruebas del FilmArray ME Panel, el panel no se ha validado para su uso con especímenes de LCR en medios de transporte.

También se evaluaron virus y otros organismos potencialmente competidores o interferentes para comprobar su impacto sobre el rendimiento del FilmArray ME Panel (Tabla 26). Muestras artificiales que contenían organismos representativos del ME Panel a concentraciones equivalentes a aproximadamente 3× LoD se enriquecieron con altas concentraciones de otros virus, bacterias u hongos que el ME Panel detecta (inhibición competitiva) o que no detecta (interferencia vírica o microbiana). Se obtuvieron resultados válidos y se pudieron detectar todos los organismos del ME Panel a 3× LoD en muestras que contenían un nivel elevado de otros organismos incluidos o no incluidos en el panel.

Tabla 26. Impacto de virus y otros microorganismos potencialmente competidores o interferentes en el FilmArray ME Panel

Inhibición competitiva	Concentración analizada	Resultados
<i>Escherichia coli</i> (K1)	1,02×10 ⁸ UFC/ml	Ninguna inhibición/interferencia
Coxsackievirus A9 (Enterovirus)	2,19×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Ninguna inhibición/interferencia
Herpes simplex virus 1 (virus del herpes simple tipo 1)	1,95×10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	Ninguna inhibición/interferencia
<i>Cryptococcus neoformans</i>	8,10×10 ⁵ UFC/ml	Ninguna inhibición/interferencia
Interferencia vírica o microbiana	Concentración analizada	Resultados
Virus de Epstein-Barr	1,64×10 ⁹ TCID ₅₀ /ml	Ninguna interferencia
Gripe A H1N1-2009	2,45×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	Ninguna interferencia
<i>Propionibacterium acnes</i>	1,12×10 ⁷ células/ml	Ninguna interferencia
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,95×10 ⁷ UFC/ml	Ninguna interferencia
<i>Escherichia coli</i> (no K1)	1,38×10 ⁸ UFC/ml	Ninguna interferencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,55×10 ⁶ UFC/ml	Ninguna interferencia
<i>Candida albicans</i>	1,01×10 ⁶ UFC/ml	Ninguna interferencia

REFERENCIAS

1. Thigpen, M. C. *et al.* Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2016–2025 (2011).
2. Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology.* (ASM Press, 2011).
3. Kim, B. Y., Kang, J. & Kim, K. S. Invasion processes of pathogenic *Escherichia coli*. *Int. J. Med. Microbiol.* **295**, 463–470 (2005).
4. Gaschignard, J. *et al.* Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 212–217 (2011).
5. Lu, C. H., Chang, W. N., Chuang, Y. C. & Chang, H. W. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J. Hosp. Infect.* **40**, 27–34 (1998).
6. Gower, D. J., Barrows, A. A., 3rd, Kelly, D. L., Jr & Pegram, S., Jr. Gram-negative bacillary meningitis in the adult: review of 39 cases. *South. Med. J.* **79**, 1499–1502 (1986).
7. Agrawal, A. & Murphy, T. F. *Haemophilus influenzae* infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. *J. Clin. Microbiol.* **49**, 3728–3732 (2011).
8. Ladhani, S. *et al.* Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerging Infect. Dis.* **16**, 455–463 (2010).
9. Brouwer, M. C., van de Beek, D., Heckenberg, S. G. B., Spanjaard, L. & de Gans, J. Community-acquired *Haemophilus influenzae* meningitis in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* **13**, 439–442 (2007).
10. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* (Elsevier).
11. Wing, E. J. & Gregory, S. H. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J. Infect. Dis.* **185 Suppl 1**, S18–24 (2002).
12. Disson, O. & Lecuit, M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. *Virulence* **3**, 213–221 (2012).
13. Vázquez-Boland, J. A. *et al.* *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 584–640 (2001).
14. World Health Organization. Meningococcal meningitis fact sheet, February, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>
15. Munro, R. Meningococcal disease: treatable but still terrifying. *Intern Med J* **32**, 165–169 (2002).
16. Pollard, A. J., Nadel, S., Ninis, N., Faust, S. N. & Levin, M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch. Dis. Child.* **92**, 283–286 (2007).
17. Cohn, A. C. *et al.* Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **62**, 1–28 (2013).
18. McIntyre, P. B., O'Brien, K. L., Greenwood, B. & van de Beek, D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* **380**, 1703–1711 (2012).
19. Andersen, J., Christensen, R. & Hertel, J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* **93**, 1334–1339 (2004).

20. Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J. & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* **59**, 1–36 (2010).
21. Schrag, S. J. *et al.* Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N. Engl. J. Med.* **342**, 15–20 (2000).
22. Rodriguez-Granger, J. *et al.* Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 2097–2104 (2012).
23. Heath, P. T. *et al.* Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* **363**, 292–294 (2004).
24. Dunne, D. W. & Quagliarello, V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* **72**, 1–10 (1993).
25. Domingo, P. *et al.* Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin. Infect. Dis.* **25**, 1180–1187 (1997).
26. Brouwer, M. C., Tunkel, A. R. & van de Beek, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 467–492 (2010).
27. Scarborough, M. *et al.* Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2441–2450 (2007).
28. Baraff, L. J., Lee, S. I. & Schriger, D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **12**, 389–394 (1993).
29. Østergaard, C., Konradsen, H. B. & Samuelsson, S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* **5**, 93 (2005).
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **62**, 521–524 (2013).
31. Musher, D. M. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect. Dis. Clin. North Am.* **27**, 229–241 (2013).
32. Kothari, A., Ramachandran, V. G., Gupta, P., Singh, B. & Talwar, V. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* **20**, 348–351 (2002).
33. Staras, S. A. S. *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1143–1151 (2006).
34. Rafailidis, P. I., Mourtzoukou, E. G., Varbobitis, I. C. & Falagas, M. E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Viol. J.* **5**, 47 (2008).
35. Drew, W. L. Cytomegalovirus Disease in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Curr Infect Dis Rep* **5**, 257–265 (2003).
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance --- United States, 2006–2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 1577–1580 (2010).
37. Specter, S. *Clinical virology manual*. (ASM Press, 2009).

93

38. Cabrerizo, M. *et al.* Molecular characterization of enteroviruses associated with neurological infections in Spain, 2008. *J. Med. Virol.* **85**, 1975–1977 (2013).
39. Slika, S., Abbas, F. & Mahfouz, R. Implementation of the Cepheid Xpert EV assay for rapid detection of enteroviral meningitis: experience of a tertiary care center and a technical review. *Genet Test Mol Biomarkers* **17**, 232–235 (2013).
40. Dupuis, M. *et al.* Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. *J. Med. Virol.* **83**, 2172–2181 (2011).
41. Xu, F. *et al.* Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* **296**, 964–973 (2006).
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14–49 years—United States, 2005–2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 456–459 (2010).
43. Wald, C. in *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* (eds. Arvin, A., Campadelli-Fiume, G. & Mocarski, E. *et al.*) (Cambridge University Press, 2007).
44. Read, S. J. & Kurtz, J. B. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 1352–1355 (1999).
45. Salahuddin, S. Z. *et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* **234**, 596–601 (1986).
46. Braun, D. K., Dominguez, G. & Pellett, P. E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* **10**, 521–567 (1997).
47. Bates, M. *et al.* Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology* **81**, 779–789 (2009).
48. Álvarez-Lafuente, R., las Heras, V. De, Bartolomé, M., Picazo, J. J. & Arroyo, R. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Human Herpesvirus 6 Active Infection. *Archives of Neurology* **61**, 1523 (2004).
49. Luppi, M., Barozzi, P., Maiorana, A., Marasca, R. & Torelli, G. Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *J. Infect. Dis.* **169**, 943–944 (1994).
50. Hall, C. B. *et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* **331**, 432–438 (1994).
51. Chan, P. K., Ng, H. K., Hui, M. & Cheng, A. F. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J. Med. Virol.* **64**, 42–46 (2001).
52. Ogata, M. *et al.* Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* **57**, 671–681 (2013).
53. Stanway, G., Joki-Korpela, P. & Hyypiä, T. Human parechoviruses—biology and clinical significance. *Rev. Med. Virol.* **10**, 57–69 (2000).
54. Tauriainen, S. *et al.* Human parechovirus 1 infections in young children—no association with type 1 diabetes. *J. Med. Virol.* **79**, 457–462 (2007).
55. Westerhuis, B. *et al.* Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J. Clin. Virol.* **58**, 211–215 (2013).
56. Harvala, H., Wolthers, K. C. & Simmonds, P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **23**, 224–230 (2010).

Dra. Roserina
Enfermera
Infectología

57. Sharp, J. *et al.* Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**, 213–216 (2013).
58. Walters, B. *et al.* Detection of human parechovirus (HPEV)-3 in spinal fluid specimens from pediatric patients in the Chicago area. *J. Clin. Virol.* **52**, 187–191 (2011).
59. Renaud, C. *et al.* Introduction of a novel parechovirus RT-PCR clinical test in a regional medical center. *J. Clin. Virol.* **51**, 50–53 (2011).
60. Verboon-Macielek, M. A. *et al.* Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann. Neurol.* **64**, 266–273 (2008).
61. Pierik, J. G., Gumbs, P. D., Fortanier, S. A., Van Steenwijk, P. C. & Postma, M. J. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* **12**, 110 (2012).
62. Bonanni, P. *et al.* Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Medicine* **7**, 26 (2009).
63. Dworkin, R. H. *et al.* Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin. Infect. Dis.* **44 Suppl 1**, S1–26 (2007).
64. Thomas, S. L. & Hall, A. J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* **4**, 26–33 (2004).
65. Yawn, B. P. & Gilden, D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* **81**, 928–930 (2013).
66. Mainka, C., Fuss, B., Geiger, H., Höfelmayr, H. & Wolff, M. H. Characterization of viremia at different stages of varicella-zoster virus infection. *J. Med. Virol.* **56**, 91–98 (1998).
67. Schünemann, S., Mainka, C. & Wolff, M. H. Subclinical reactivation of varicella-zoster virus in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Intervirology* **41**, 98–102 (1998).
68. Gilden, D., Mahalingam, R., Nagel, M. A., Pugazhenti, S. & Cohrs, R. J. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **37**, 441–463 (2011).
69. Hasimoto e Souza, L. K. *et al.* Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **46**, 343–347 (2013).
70. Marr, K. A. *Cryptococcus gattii* as an important fungal pathogen of western North America. *Expert Rev Anti Infect Ther* **10**, 637–643 (2012).
71. McCulloh, R. J. *et al.* *Cryptococcus gattii* genotype VGI infection in New England. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 1111–1114 (2011).
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Cryptococcus gattii*– Pacific Northwest, 2004–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 865–868 (2010).
73. Hagen, F. *et al.* Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerging Infectious Diseases* **18**, 1618–1624 (2012).
74. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).
75. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.
76. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **61**, 1–122 (2014) at < <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm6153.pdf>>

77. CIFOR Analysis of State Legal Authorities. at <<http://www.cifor.us/>>
78. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
79. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).
80. Jaton, K., Ninet, B., Bille, J. & Greub, G. False-Negative PCR Result Due to Gene Polymorphism: the Example of *Neisseria meningitidis*. *Journal of Clinical Microbiology* **48**, 4590–4591 (2010).
81. Braunwald, E. *Principles of Internal Medicine*. (2001).
82. Solomon, T., Hart, I. J. & Beeching, N. J. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* **7**, 288–305 (2007).
83. R A Komorowski, S G Farmer, G A Hanson, and L L Hause. Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol.* **8**, 89–92 (1978).
84. SFIN - Clinical: Cerebrospinal Fluid (CSF) IgG Index. at <<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8009>>
85. Seehusen, D. A., Reeves, M. M. & Fomin, D. A. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* **68**, 1103–1108 (2003).
86. Morissette, G. & Flamand, L. Herpesviruses and Chromosomal Integration. *Journal of Virology* **84**, 12100–12109 (2010).

INFORMACIÓN DE GARANTÍA

La información sobre la garantía del producto está disponible en línea en:

<http://www.biofiredx.com/support/>

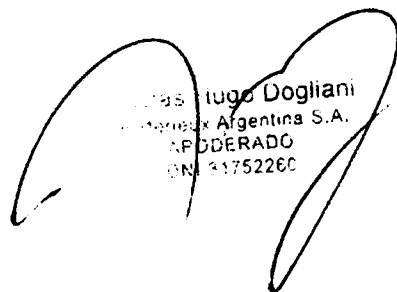
Para obtener información sobre la garantía para clientes situados fuera de Estados Unidos, póngase en contacto con el representante comercial local de bioMérieux, o con un distribuidor autorizado.

101



BIO FIRE[®]
A BIOMÉRIEUX COMPANY

*Para obtener más información sobre nuestros productos
y aplicaciones, póngase en contacto con el departamento
de atención al cliente de BioFire Diagnostics,
el representante comercial local de bioMérieux
o con un distribuidor autorizado.*



Esteban Hugo Dogliani
Biomérieux Argentina S.A.
APDDERADO
CIN 31752260



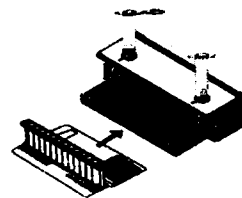
Rosana Labat
Biomérieux Argentina S.A.
IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

Guía rápida del FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel

Para evitar la contaminación, utilice siempre guantes y una pantalla de protección.

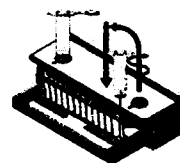
Paso 1: Preparación del cartucho

- Inserte el cartucho en la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos).
- Coloque el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) en el pocillo rojo.
- Coloque el Hydration Injection Vial (Vial de inyección de hidratación) en el pocillo azul.



Paso 2: Hidratación del cartucho

- Desenrosque la tapa del Hydration Injection Vial (Vial de inyección de hidratación), deje la tapa en la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos) e inserte el vial en el puerto de hidratación del cartucho.
- Empuje hacia abajo con fuerza hasta romper el sello y espere hasta que la Hydration Solution (Solución de hidratación) se introduzca en el interior del cartucho.



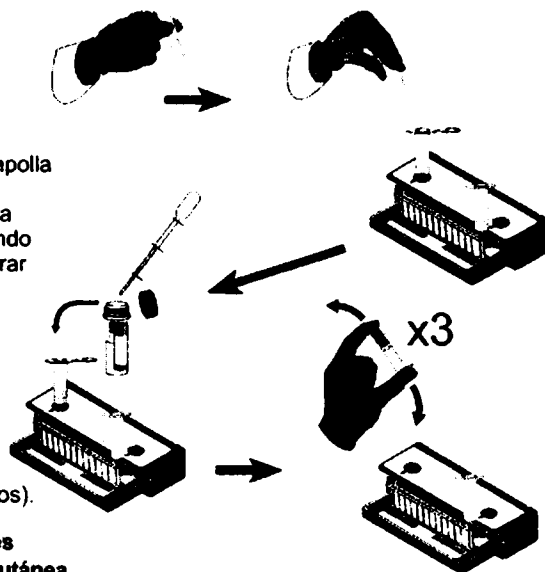
Paso 3: Preparación de la mezcla de muestra

Incorpore el Sample Buffer (Tampón para muestra) al Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra).

- Invierta la ampolla del Sample Buffer (Tampón para muestra) de manera que la punta mire hacia arriba.

Nota: No toque la punta de la ampolla.

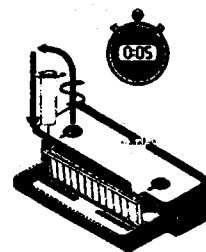
- Apriete firmemente la lengüeta de plástico con relieve en el lateral de la ampolla hasta que se rompa el sello.
- Con la punta mirando hacia abajo, dispense el Sample Buffer (Tampón para muestra) en el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) apretando lentamente pero con fuerza y, a continuación, vuelva a apretar. Evite generar demasiadas burbujas.
- Utilizando la Transfer Pipette (Pipeta de transferencia), extraiga la muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta la segunda línea.
- Añada la muestra al Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra).
- Cierre bien la tapa del Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra).
- Mezcle la muestra invirtiendo suavemente el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) 3 veces.
- Vuelva a poner el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) en el pocillo rojo de la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos).



Advertencia: De acuerdo con esto, el Sample Buffer (Tampón para muestra) es peligroso si se ingiere; puede producir daños oculares graves y/o irritación cutánea.

Paso 4: Carga de la mezcla de muestra

- Desenrosque el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) de la tapa.
- Espere de 3 a 5 segundos y, a continuación, quite el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra), dejando la tapa en la Pouch Loading Station (Estación de carga de cartuchos).
- Inserte el Sample Injection Vial (Vial de inyección de muestra) en el puerto de muestra del cartucho.
- Empuje hacia abajo con fuerza hasta romper el sello y espere hasta que la mezcla de muestra se introduzca en el interior del cartucho.



Paso 5: Análisis del cartucho

- Siga las instrucciones que se muestran en el ordenador para iniciar una prueba.



A BIOMERIEUX COMPANY

Nicolás Hugo Dogliani
biomerieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 3752250

Dra. Rosana Lacari
Instituto Tecnológico
Biomerieux Argentina S.A.

Guía rápida del FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel



La sección **Run Summary** (Resumen de la prueba) muestra información sobre la muestra y un resumen de los resultados del control y de la prueba.

1. Detected (Detectado):
 - Nombres de los patógenos detectados
 - Si el resultado es "None" (Ninguno), no se detectaron patógenos
 - Si el resultado es "▲Invalid" (No válido), **VUELVA A ANALIZAR LA MUESTRA**
2. Controls (Controles):
 - Si el resultado es "Passed" (Aprobado), los resultados son válidos
 - Si el resultado es "▲Failed" (Fallido), **VUELVA A ANALIZAR LA MUESTRA**
 - Si el resultado es "▲Invalid" (No válido), **VUELVA A ANALIZAR LA MUESTRA**

Run Summary	
Sample ID: ATCC-VR-1467-2X-r1	Run Date: 12 Jun 2015 4:41 PM
1. Detected: Human herpesvirus 6	2. Controls: Passed
⚠️ WARNING: The FilmArray ME Panel does not distinguish between latent and active CMV and HHV-6 infections. Detection of these viruses may indicate primary infection, secondary reactivation, or the presence of latent virus. Results should always be interpreted in conjunction with other clinical, laboratory, and epidemiological information.	

La sección **Results Summary** (Resumen de resultados) muestra los resultados de la prueba de cada organismo al que se dirige el Meningitis/Encephalitis Panel.

3. Si el resultado es "✓ Detected" (Detectado), el patógeno fue detectado
4. Si el resultado es "Not Detected" (No detectado), el patógeno no fue detectado
 - Si el resultado es "▲Invalid" (No válido), **VUELVA A ANALIZAR LA MUESTRA** como se indica en la sección Resumen de la prueba anterior

Result Summary	
Bacteria	
Not Detected	<i>Escherichia coli</i> K1
Not Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>
Not Detected	<i>Listeria monocytogenes</i>
Not Detected	<i>Neisseria meningitidis</i>
Not Detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Not Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Viruses	
Not Detected	Cytomegalovirus
Not Detected	Enterovirus
Not Detected	Herpes simplex virus 1
Not Detected	Herpes simplex virus 2
✓ Detected	Human herpesvirus 6
Not Detected	Human parechovirus
Not Detected	Varicella zoster virus
Yeast	
Not Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>

Nota: Si se obtienen resultados de tipo "Invalid" (No válido) en repetidas ocasiones, póngase en contacto con BioFire Diagnostics, el representante de ventas local de bioMérieux o un distribuidor autorizado.

La sección **Run Details** (Detalles de la prueba) muestra información sobre el cartucho, el instrumento, el estado del análisis y el operador.

5. Run Status (Estado de la prueba):
 - Si el resultado es Completed (Completado), el análisis ha finalizado
 - Si el resultado es: Incomplete (Incompleto), Aborted (Detenido), Instrument Communication Error (Error de comunicación del instrumento), Instrument Error (Error del instrumento), o Software Error (Error del software), **VUELVA A ANALIZAR LA MUESTRA**

Pouch: ME Panel v1.4	Protocol: CSF v3.0
Run Status: Completed	Operator: Ashley Hunter (ah)
Serial No.: 02549366	Instrument: FA4046
Lot No.: 200415	

Nota: Si se obtienen repetidamente mensajes de "error", póngase en contacto con BioFire Diagnostics, el representante de ventas local de bioMérieux o un distribuidor autorizado.



A BIOMÉRIEUX COMPANY



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-29333298-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-3110-3598-17-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 69 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.19 11:24:51 -03'00'

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.19 11:24:58 -03'00'



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

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE VENTA DE
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO**

Expediente nº 1-47-3110-3598/17-0

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma BIOMERIEUX ARGENTINA S.A. se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.

Indicación de uso: Prueba multiplexada y cualitativa de ácido nucleico que permite la detección e identificación simultánea de múltiples ácidos nucleicos de bacterias, virus y levaduras directamente de especímenes de líquido cefalorraquídeo, para utilizarse con los sistemas FilmArray.

Forma de presentación: Envases por 6 [30] determinaciones, conteniendo: Cartuchos Film Array ME x 6 [30] unidades; Sample buffer: 6 [30] ampollas x 1.0 mL; Hidration Injection Vials: 6 [30] viales x 1.5 mL; Transfer Pipettes x 6 [30] unidades; y Sample Injection Vials x 6 [30] viales.

Período de vida útil y condición de conservación: 12 (DOCE) meses, conservado entre 15 y 25°C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

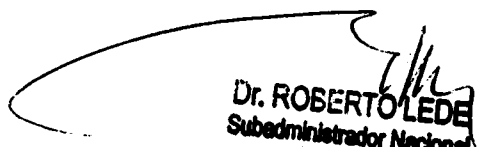
1

Nombre y dirección del fabricante: BioFire Diagnostics, LLC, 515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108 (USA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1149-220.

Disposición N° 7497

26 JUL. 2018


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