



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-52051619-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente N° EX-2020-52051619-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma **LABORATORIO BRITANIA S.A.** solicita autorización para la venta de los Productos Médicos para diagnóstico *in vitro* denominados **RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT (cod. K-15R9) e IMP K-SeT (cod. K-15R10).**

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 en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico *in vitro* que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia y corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM de los productos médicos para diagnóstico *in vitro* objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- 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) de los productos médicos para diagnóstico *in vitro*: **1) RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT (cod. K-15R9); 2) IMP K-SeT (cod. K-15R10)**, de acuerdo con lo solicitado por **LABORATORIO BRITANIA S.A.**, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento GEDO N° IF-2021-124231357-APN-DGA#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM 1292-35”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

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

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

NOMBRE COMERCIAL: 1) **RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT (cod. K-15R9); 2) IMP K-SeT (cod. K-15R10).**

INDICACIÓN DE USO: 1) Prueba rápida para la detección de carbapenemasas OXA-48, OXA-163, KPC, NDM y VIM en colonias bacterianas; 2) Prueba rápida para la detección de carbapenemasa IMP en colonias bacterianas.

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) Envases por 20 determinaciones (K-15R9) conteniendo: 2 envases con 20 cassettes cada uno, 20 tubos plásticos con tapón gotero y tampón de dilución (1 frasco x 15 ml); 2) Envases por 20 determinaciones (K-15R10) conteniendo: 20 cassettes cada uno, 20 tubos plásticos con tapón gotero y tampón de dilución (1 frasco x 15 ml).

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 4°C y 30°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Coris BioConcept Science Park Crealys, Rue Jean Sonet 4A, 5032, Gembloux (BÉLGICA).

CONDICION DE VENTA/CATEGORIA: Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

EXPEDIENTE EX-2020-52051619-APN-DGA#ANMAT

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.03.08 09:04:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.08 09:04:48 -03:00

Proyecto de rótulos:

1) RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT

Rótulo externo:

LOT 321456 2017-03	RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT Prueba rápida para la detección de carbapenemasas OXA-48, OXA-163, KPC, NDM Y VIM en colonias bacterianas Cont.: 20 determinaciones	REF XXXX 4°C 30°C IVD
Elaborado por: Coris BioConcept Science park CREALYS Rue Jean Sonet 4A Gembloux, BELGICA		
		
Laboratorios Britania S.A. Los Patos 2175, C.A.B.A. Dir. Téc.: Alejandro Rossi Aut. ANMAT Nº: PM-1292-35		

Rótulos internos:

LOT 321456 2017-03	RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT Cont.: 1 dispositivo	REF XXXX 4°C 30°C
		

LOT 321456 2017-03	RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT Tampón de dilución LY-A Cont.: 15 ml	REF XXXX 4°C 30°C
		

2) RESIST IMP K-SeT

Rótulo externo

LOT 321456 2017-03	RESIST IMP K-SeT Prueba rápida para la detección de carbapenemasa IMP en colonias bacterianas Cont.: 20 determinaciones	REF XXXX 4°C 30°C IVD
Elaborado por: Coris BioConcept Science park CREALYS Rue Jean Sonet 4A Gembloux, BELGICA		
		
Laboratorios Britania S.A. Los Patos 2175, C.A.B.A. Dir. Téc.: Alejandro Rossi Aut. ANMAT Nº: PM-1292-35		

Alejandro Rossi

Federico Ignacio Meda
 Presidente

Rótulos internos



Proyecto de manuales de uso:

(Véase páginas siguientes)

LABORATORIO BRITANIA S.A.
ALEJANDRO MARTIN ROSSI
DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO M.N. 2700

Laboratorios Britania S.A.
Lic. Federico Ignacio Meda
Presidente

Prueba rápida de diagnóstico in vitro para la detección de carbapenemasas OXA-163, OXA-48, KPC, NDM y VIM, en cultivos bacterianos

**PARA USO DIAGNÓSTICO IN VITRO
SOLO PARA USO PROFESIONAL**

Referencias: K-15R9/0BRI, (2 x 20 cassettes, tampón, 20 tubos y cuentagotas)
K-11R9/0BRI, (2 x 10 cassettes, tampón, 10 tubos y cuentagotas)

Fabricante:

Coris BioConcept
Science Park CREALYS
Rue Jean Sonet 4A
B - 5032 GEMBLOUX
BELGIUM
Tel.: +32(0)81.719.917
Fax: +32(0)81.719.919
info@corisbio.com

Producido en BÉLGICA

ES

I. INTRODUCCIÓN

Los organismos productores de carbapenemasas (OPC), y más específicamente, las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) representan un importante riesgo sanitario en todo el mundo, debido al amplio espectro de resistencia a antibióticos que incluye, además de los carbapenémicos, a la mayoría de tipos de agentes antimicrobianos, lo que deja muy pocas opciones para el tratamiento de los pacientes infectados. Además de las CRE, los CPO también incluyen bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNF) como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* que muestran resistencia no solo a los betalactámicos y otros grupos de antibióticos, sino también a los carbapenémicos. La rápida expansión de los OPC y los genes que codifican estas resistencias han provocado brotes nosocomiales y situaciones endémicas en varios países de Europa y otros lugares del mundo.

Los expertos internacionales y las autoridades sanitarias consideran que el desarrollo de nuevos tipos de pruebas de diagnóstico rápido para la detección de patrones de resistencia antimicrobiana tiene la máxima prioridad. La NDM y la KPC son dos de las carbapenemasas de mayor y más creciente prevalencia en muchos países. Por otro lado, las carbapenemasas del tipo D OXA-48 son los mecanismos de resistencia con mayor dificultad de detección en los laboratorios clínicos. En particular, la variante OXA-163 es una enzima de difícil identificación. En efecto, aunque la OXA-163 muestra una actividad carbapenemasa más débil que la OXA-48, presenta también una mayor actividad frente a cefalosporinas de espectro ampliado (CES), lo que representa otro desafío para la identificación rápida. Las carbapenemasas VIM no solo están presentes en las enterobacterias, sino que también son muy prevalentes en las bacterias no fermentadoras. La rápida identificación de dichas carbapenemasas es de vital importancia para mejorar el tratamiento de los pacientes y para controlar la propagación de la resistencia a los antibióticos en los hospitales.

Ya existen algunas pruebas fenotípicas confirmatorias donde se emplean discos de combinación con inhibidores específicos para la detección de ciertos tipos de carbapenemasas, como las de clase A (KPC) y las de clase B (VIM, IMP y NDM); sin embargo, estas pruebas requieren mucho tiempo y un día adicional de espera después de obtener los resultados del antibiograma. Además, los ensayos colorimétricos fenotípicos suelen carecer de la sensibilidad suficiente para detectar carbapenemasas de baja actividad, como la OXA-48 y variantes estrechamente relacionadas (las denominadas "de tipo OXA-48") o la subfamilia OXA-163, que presenta una actividad carbapenemasa muy baja. Diversos ensayos moleculares y de secuenciación génica permiten también la detección de carbapenemasas, especialmente, para la confirmación definitiva de OXA-48 y OXA-163. Estas pruebas son caras y laboriosas y solo pueden ser realizadas por personal especialmente cualificado en un entorno adecuado, lo cual limita su uso generalizado.

II. PRINCIPIO DE LAS PRUEBAS

Estas pruebas están listas para usar y se basan en una tecnología de membranas con nanopartículas de oro coloidal. Nuestro kit se ha desarrollado para la detección de carbapenemasas a partir del aislado de una sola colonia bacteriana de Enterobacteriaceae o BGNF cultivadas en placa de agar. Cada bolsa contiene: 2 cassettes de flujo lateral para la identificación de (i) KPC, OXA-163 y OXA-48 y (ii) NDM y VIM. Ambos dispositivos están diseñados para detectar carbapenemasas KPC, OXA-163, OXA-48, NDM y VIM en colonias de aislados de bacterias que crecen en una placa de agar, resuspendidas en el tampón suministrado.

Identificación de KPC, OXA-163 y OXA-48. Se sensibiliza una membrana de nitrocelulosa con:

- (1) un anticuerpo monoclonal dirigido contra las carbapenemasas KPC (línea "KPC")
- (2) un anticuerpo monoclonal dirigido contra un primer epítipo de las carbapenemasas OXA-48 y variantes (pero no la variante OXA-163) (línea "48")
- (3) un anticuerpo monoclonal dirigido contra un segundo epítipo de las carbapenemasas OXA-48 y variantes, incluida la OXA-163 (línea "163")
- (3) un reactivo de captura de control (línea superior "C").

Se secan en una membrana tres conjugados distintos de nanopartículas de oro coloidal: un conjugado dirigido contra un segundo epítipo de las carbapenemasas KPC, un conjugado dirigido contra un tercer epítipo de las carbapenemasas OXA-48 y variantes, incluida la OXA-163, y un conjugado de control.

Identificación de NDM y VIM Se sensibiliza una membrana de nitrocelulosa con:

- (1) un anticuerpo monoclonal dirigido contra las carbapenemasas NDM (línea inferior "N")
- (2) un anticuerpo monoclonal dirigido contra las carbapenemasas VIM (línea media "V")
- (3) un reactivo de captura de control (línea superior "C").

Se secan en una membrana tres conjugados distintos de nanopartículas de oro coloidal: un conjugado dirigido contra las carbapenemasas NDM, un conjugado dirigido contra las carbapenemasas VIM y un conjugado de control.

Cuando el tampón suministrado que contiene las bacterias resuspendidas entra en contacto con la tira, los conjugados solubilizados migran con la muestra por difusión pasiva, mientras los conjugados y el material de la muestra entran en contacto con los respectivos anticuerpos inmovilizados adsorbidos en la tira de nitrocelulosa. Si la muestra contiene alguna de las carbapenemasas KPC, OXA-163, OXA-48, NDM o VIM, los respectivos complejos formados por los conjugados y alguna de las carbapenemasas KPC, OXA-163, OXA-48, NDM o VIM quedarán unidos a sus líneas específicas respectivas (KPC, a la línea "KPC"; OXA-48, a la línea "48"; OXA-163, a la línea "163"; NDM, a la línea "N" y VIM, a la línea "V"). La migración continúa por difusión pasiva y tanto los conjugados como el material de la muestra entran en contacto con el reactivo de control de la línea (superior) que se une al conjugado de control (línea "C"), con lo que se produce una línea roja.

*Puesto que el segundo conjugado está dirigido contra la totalidad de OXA-163 y la totalidad de las variantes de OXA-48, si la muestra contiene una gran cantidad de OXA-48, la segunda línea (marcada como "48" en el cassette) será fuertemente positiva; mientras la tercera línea (marcada como "163" en el cassette) puede presentar una señal débil porque cierta cantidad de OXA-48 en exceso posiblemente no haya sido capturada por la línea OXA-48 específica (segunda línea), sino por la línea OXA-163 (tercera línea). El resultado es visible a los 15 minutos, en forma de líneas rojas en la tira.

LABORATORIO BRITANIA S.A.
ALEJANDRO MARTIN ROSSI
DIRECTOR TÉCNICO

III. REACTIVOS Y MATERIALES

1. RESIST-5 O.O.K.N.V. (2 x 20 ó 2 x 10 cassettes)
20 ó 10 bolsas selladas que contienen dos cassettes de flujo lateral y un desecante. Cada dispositivo contiene una tira sensibilizada.
2. Tampón LY-A (15 ml)
Solución salina tamponada a pH 7,5 que contiene TRIS, Na₂S₂O₅ (<0,1 %) y un detergente.
3. Instrucciones de uso (1)
4. Tubos de recogida, semirrígidos y desechables, con cuentagotas (20 ó 10)

IV. PRECAUCIONES ESPECIALES

- Todas las operaciones relacionadas con el uso de la prueba deben realizarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio (BPL).
- Todos los reactivos son solo para uso diagnóstico in vitro.
- La bolsa debe abrirse con cuidado.
- Evite tocar con los dedos la nitrocelulosa.
- Use guantes al manipular las muestras.
- No utilice nunca los reactivos de otro kit.
- Las líneas verdes indican los lugares de adsorción de los inmunoreactivos. El color verde desaparece durante la prueba.
- La calidad de los reactivos no se puede garantizar pasada la fecha de caducidad o si los reactivos no se conservan en las condiciones requeridas, como se indica en el prospecto.

V. ELIMINACIÓN DE RESIDUOS

- Deseche los guantes, hisopos, tubos de ensayo y dispositivos utilizados de acuerdo con las BPL.
- Cada usuario es responsable de la gestión de los residuos producidos y debe asegurarse de que se eliminan de acuerdo con la legislación vigente.

VI. CONSERVACIÓN

- Una bolsa sin abrir se puede mantener entre 4 y 30 °C y usar hasta la fecha de caducidad indicada en el envase. Una vez abierta la bolsa, realice la prueba inmediatamente.
- Evite congelar los cassettes y el tampón.

VII. MANIPULACIÓN Y RECOGIDA DE MUESTRAS

Las muestras que se van a analizar deben obtenerse y manipularse siguiendo procedimientos microbiológicos habituales. Asegúrese de que las muestras no se tratan con soluciones que contengan formaldehído o sus derivados.

Los medios de cultivo analizados y validados con los kits Coris BioConcept RESIT se indican en el sitio web: <https://www.corisbio.com/Products/Human-Field/RESIST-5-OOKNV.php>

VIII. PROCEDIMIENTO

PREPARACIÓN DEL TEST:

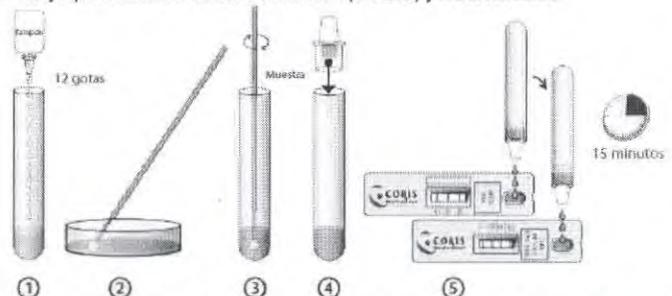
Sin abrir la bolsa, deje que los componentes del kit y las muestras (si la placa que contiene la colonia que va a analizar se hubiera mantenido a 4 °C) alcancen la temperatura ambiente (15-30 °C) antes de realizar el test.

Abra la bolsa y extraiga el dispositivo. Una vez abierta, realice la prueba inmediatamente. Anote el nombre y los apellidos del paciente o el número de la muestra en el dispositivo (un dispositivo por muestra).

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS:

No se han establecido resultados de rendimiento respecto a otros tipos de muestras que no sean colonias bacterianas. Para un rendimiento óptimo del test recomendamos el uso de colonias de bacterias frescas.

1. Prepare un tubo semi-rígido y añada 12 gotas de tampón LY-A en el tubo.
2. Coseche las bacterias recogiendo una colonia con una espira desechable de bacteriología y sumerja la espira hasta el fondo del tubo de ensayo semirrígido que contiene la solución amortiguadora.
3. Remueva bien antes de retirar el asa.
4. Inserte bien el cuentagotas en el tubo semi-rígido.
5. Mezcle en vórtex la preparación para homogeneizarla. Toda la colonia bacteriana debe suspenderse en el tampón.
6. Invierta el tubo de ensayo y añada lentamente 3 gotas de la muestra diluida en el pocillo de muestra de cada uno de los dos cassettes marcados como (i) KPC, OXA-48 y OXA-163 y (ii) NDM y VIM. En su defecto, añada 100 µl con una micropipeta a ambos cartuchos.
7. Deje que reaccionen durante 15 minutos (máximo) y lea el resultado.



Los resultados positivos se pueden comunicar en el momento en que resulten visibles las líneas de test y de control.

No tenga en cuenta la aparición de nuevas líneas una vez sobrepasado el tiempo de reacción.

El resultado se debe leer en la tira todavía húmeda.

IX. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados se deben interpretar del modo siguiente para cada uno de los dos cassettes:

Resultado negativo del test: aparece una línea rojo-púrpura en la ventana central de lectura, en la posición de la línea de control (C). No aparece ninguna otra línea.

Resultado positivo del test: además de una línea de color rojo-púrpura en la línea de control (C), aparece una línea visible de color rojo-púrpura en una de las posiciones de las líneas del test ("KPC", "163" o "48") en el cassette con la etiqueta (i) KPC, OXA 48 y OXA-163 o en una de las posiciones de las líneas del test ("V" o "N"), en el cassette etiquetado (ii) NDM y VIM. La intensidad de la línea del test puede variar de acuerdo con la cantidad de antígenos, así como con la variante presente en la muestra. Cualquier línea de color rojo-púrpura en el test (KPC, OXA-48, OXA-163, NDM o VIM), aunque sea débil, se considerará como un resultado positivo.

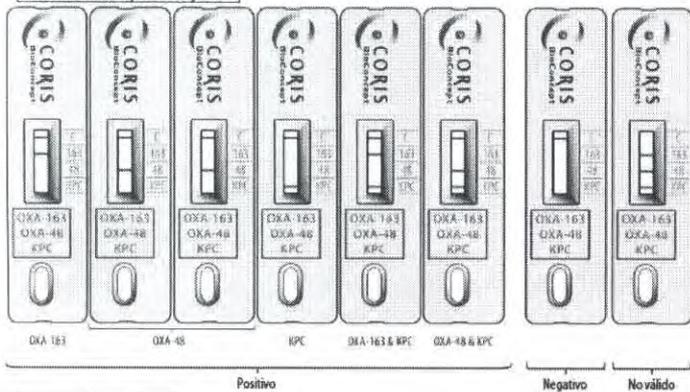
Si aparece una línea positiva del test al lado de la marca "KPC", la muestra contiene variantes de KPC. Si aparece al lado de la marca "48", la muestra contiene OXA-48 o variantes de tipo OXA-48. Si aparece al lado de la marca "163", la muestra contiene la variante OXA-163 o variantes estrechamente relacionadas como OXA-247, 405 o 438; al lado de la marca "N" la muestra contiene NDM y al lado de la marca "V", la muestra contiene VIM. Pueden producirse combinaciones de líneas positivas de tests. En tal caso, la muestra contiene una combinación de varias carbapenemasas.

Sin embargo, ante una línea de test OXA-48 muy positiva, puede aparecer una señal débil en la línea de test OXA-163. En tal caso, se interpretará el test como positivo para OXA-48 y negativo para OXA-163. Ignacio Meda
Presidente

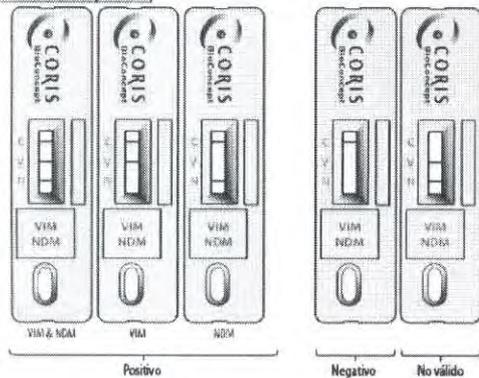
Resultado no válido del test: La ausencia de la línea de control indica un fallo en el procedimiento de la prueba. Repita las pruebas no válidas con un nuevo dispositivo de prueba.

Nota: Durante el proceso de secado, puede aparecer una sombra muy débil en las posiciones de las líneas de prueba. No debe considerarse como un resultado positivo.

Cassete 1: OXA-48, OXA-163 y KPC



Cassete 2: VIM y NDM



X. RENDIMIENTO

A. Límite de detección

El límite de detección determinado mediante proteínas recombinantes purificadas de OXA-48, OXA-163, KPC, NDM y VIM es de 0,125 ng/ml, 0,49 ng/ml, 0,625 ng/ml, 0,25 ng/ml y 0,23 ng/ml, respectivamente.

B. Estudio prospectivo (basado en el kit RESIST-3 O.K.N.K-SeT)

El cassette del test OXA-48 y KPC ha sido validado por comparación con el método molecular de referencia (PCR múltiple validada, incluida secuenciación) en el Laboratorio Nacional de Referencia para Bacilos Gramnegativos Multirresistentes (Bélgica), mediante un estudio prospectivo realizado en 173 aislados clínicos de posibles enterobacterias productoras de carbapenemasas, no duplicados y consecutivos, derivados de julio hasta septiembre de 2016.

Test OXA-48	Positivo	Negativo	Total
Positiva	69	0	69
Negativa	0	104	104
Total	69	104	173

95 % Intervalo de confianza ¹

Sensibilidad: 100 % (95,7 – 100 %)

Especificidad: 100 % (97,2 – 100 %)

Valor predictivo positivo: 100 % (95,7 – 100 %)

Valor predictivo negativo: 100 % (97,2 – 100 %)

Concordancia: 100 % (173/173)

Test KPC	Positivo	Negativo	Total
Positivo	9	0	9
Negativo	0	164	164
Total	9	164	173

95 % Intervalo de confianza ¹

Sensibilidad: 100 % (68,4 – 100 %)

Especificidad: 100 % (98,2 – 100 %)

Valor predictivo positivo: 100 % (68,4 – 100 %)

Valor predictivo negativo: 100 % (98,2 – 100 %)

Concordancia: 100 % (173/173)

C. Validación en la recogida de cepas de referencia

El test de carbapenemasas OXA-48 y de tipo OXA-163 de K-SeT se ha evaluado en un grupo de 75 cepas clínicas totalmente caracterizadas en el Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos (Argentina).

75 cepas	50 cepas fueron positivas para OXA-48 y OXA-163	17 cepas portadoras de carbapenemasas OXA-48 de tipo OXA-48	OXA-48, OXA-162, OXA-181, OXA-232, OXA-244 de <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
	33 cepas portadoras de variantes de la carbapenemasa OXA-163	OXA-163, OXA-247, OXA-438 de <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Enterobacter kobei</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Kluyvera georgiana</i>	
	25 cepas fueron negativas para OXA-48 y OXA-163	14 cepas portadoras de una carbapenemasa no OXA-48	GES-5, IMP-8, KPC-2, KPC-3, NDM-1, VIM-1, VIM-2, SPM-1, OXA-23, OXA-58, OXA-72, OXA-143, Sme, IMI

¹Newcombe, Robert G. "Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods." *Statistics in Medicine*, 17, 857-872 (1998).

48 y OXA-163	11 cepas no productoras de carbapenemasas	Incluidas OXA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -9, CMY-2, GES-1 + OXA-2, AmpC + porinas, CTX-M + porinas
--------------	---	--

D. Estudio retrospectivo

El cassette del test VIM y NDM ha sido validado por comparación con un método molecular de referencia en el Laboratorio Nacional de Referencia para Bacilos Gramnegativos Multirresistentes (Bélgica), mediante un estudio prospectivo realizado en una colección de cepas de referencia.

Test NDM	Positivo	Negativo	Total
Positivo	24	0	24
Negativo	0	95	95
Total	24	95	119

95 % Intervalo de confianza ¹

Sensibilidad: 100 % (82,8 – 100 %)

Especificidad: 100 % (95,2 – 100 %)

Valor predictivo positivo: 100 % (82,8 – 100 %)

Valor predictivo negativo: 100 % (95,2 – 100 %)

Concordancia: 100 % (119/119)

Test VIM	Positivo	Negativo	Total
Positivo	38	0	38
Negativo	1*	80	81
Total	39	80	119

*El resultado falso negativo es una colonia de *P. aeruginosa* que albergaba los genes VIM-5 y NDM-1. Esta colonia se detectó como NDM-positiva, pero VIM-negativa. No se evaluó la producción de VIM-5.

95 % Intervalo de confianza ¹

Sensibilidad: 97,4 % (84,9 – 99,9 %)

Especificidad: 100 % (94,3 – 100 %)

Valor predictivo positivo: 100 % (88,6 – 100 %)

Valor predictivo negativo: 98,8 % (92,4 – 99,9 %)

Concordancia: 99,2 % (118/119)

E. Repetibilidad y reproducibilidad

Para verificar la precisión dentro de un mismo lote (repetibilidad), se procesaron 15 veces las mismas muestras positivas y una solución de tampón por comparación con el método molecular de referencia (PCR múltiple validada, incluida secuenciación) en el Laboratorio Nacional de Referencia para Bacilos Gramnegativos Multirresistentes (Bélgica), mediante un estudio prospectivo realizado en 173 aislados clínicos de posibles enterobacterias productoras de carbapenemasas, no duplicados y consecutivos, derivados de julio hasta septiembre de 2016.

Para verificar la precisión entre los lotes (reproducibilidad), se procesaron algunas muestras (positivas y solución de tampón) en kits de tres lotes de producción diferentes. Todos los resultados se confirmaron según lo previsto.

XI. LÍMITES DEL KIT

Esta es una prueba cualitativa y no puede predecir la cantidad de antígenos presentes en la muestra. Deben considerarse la presentación clínica y los resultados de otras pruebas para establecer un diagnóstico. Un resultado positivo no descarta la posibilidad de que existan otros mecanismos de resistencia a antibióticos.

XII. PROBLEMAS TÉCNICOS/RECLAMACIONES

Si surge un problema técnico o si el rendimiento no corresponde con el indicado en el prospecto de este envase:

1. Registre el número de lote del kit correspondiente.
2. Si es posible, conserve la muestra en las adecuadas condiciones de conservación mientras dure la gestión de la reclamación.
3. Póngase en contacto con Laboratorios Britania (deptotecnico@britaniainlab.com) o con su distribuidor local.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A. Y. Glupczynski, A. Jousset, S. Evrard, R. Bonnin, T. Huang, L. Dortet, P. Bogaerts and T. Naas. Prospective evaluation of the OKN K-SeT assay, a new multiplex immunochromatographic test for the rapid detection of OXA-48-like, KPC and NDM carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar (7):1955-1960
- B. DW. Wareham and MH. Abdul Momin Rapid Detection of Carbapenemases in Enterobacteriaceae: 1 Evaluation of the RESIST-3 O.K.N (OXA-48, KPC, NDM) Multiplexed Lateral Flow Assay. *J Clin Microbiol.* 2017 Feb (4):1223-1225
- C. F. Pasteran, L. Denorme, I. Ote, S. Gomez, D. De Belder, Y. Glupczynski, P. Bogaerts, B. Ghiglione, P. Power, P. Mertens, A. Corso. Rapid identification of OXA-48 and OXA-163 subfamily in carbapenem resistant gram-negative bacilli with a novel immunochromatographic lateral flow assay. *J Clin Microbiol.* 2016 Aug 17. pii: JCM.01175-16
- D. D. Meunier, A. Vickers, R. Pike, R.L. Hill, N. Woodford and K.L. Hopkins. Evaluation of the K-SeT R.E.S.I.S.T. immunochromatographic assay for the rapid detection of KPC and OXA-48-like carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Aug; 71 (8):2357-9
- E. Wareham DW, Shah R, Betts JW, Phee LM, Abdul Momin MH. Evaluation of an Immunochromatographic Lateral Flow Assay (OXA-48 K-SeT) for the Rapid Detection of OXA-48-like Carbapenemases in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2016 Feb;54 (2):471-3
- F. Fernández J, Fleites A, Rodcio MR, Vazquez F. Evaluation of OXA-48 K-Se T: an immunochromatographic assay for rapid detection of OXA-48-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 May;85 (1):12-5
- G. Dortet L, Jousset A, Sainte-Rose V, Cuzon G, Naas T. Prospective evaluation of the OXA-48 K-SeT assay, an immunochromatographic test for the rapid detection of OXA-48-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jul;71 (7):1834-40
- I. Glupczynski Y, Evrard S, Ote I, Mertens P, Huang TD, Lecliptoux T, Bogaerts P. Evaluation of two new commercial immunochromatographic assays for the rapid detection of OXA-48 and KPC carbapenemases from cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2016 May;71(5):1217-22
- J. A. Abulaila, F. Erdem, Z. Aktas and O. Oncul. Evaluation Comparison of a novel OXA-48 K-SeT test and blue-carba test in detection of carbapenemase-producing enterobacteriaceae with using PCR as reference method. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam April 09 – 12, 2016

Última actualización: 7 agosto 2019

REF	Número de catálogo		Fabricante
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro		Límites de temperatura
	Contenido suficiente para <n> pruebas	LOT	Código de lote
	Consulte las instrucciones de uso		No reutilizar
	Mantenga en lugar seco		Fecha de caducidad
DIL SPE	Muestra de diluyente	CONT NaNO₂	Contiene azida sódica

Importado por: Laboratorios Britania S.A., Los Patos 2175 (C.A.B.A.)
Dir. Técnico: Alejandro Rossi, Bioquímico - Aut. ANMAT N° PM-1292-35

Alejandro Rossi
LABORATORIO BRITANIA S.A.
ALEJANDRO MARTIN ROSSI
DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO M.N. 2700

Federico Ignazio Meda
Laboratorios Britania S.A.
Lic. Federico Ignazio Meda
Presidente

IMP K-SeT

Britania

www.britanialab.com

IFU-58R10/ES/02

Prueba rápida de diagnóstico *in vitro* para la detección de la carbapenemasa IMP en cultivos bacterianos

PARA USO *IN VITRO*

SOLO PARA USO PROFESIONAL

Referencias: K-15R10/0BRI, 20 dispositivos, tampón, 20 tubos y goteros
K-11R10/0BRI, 10 dispositivos, tampón, 10 tubos y goteros

ES

I. INTRODUCCIÓN

Los microorganismos productores de carbapenemasas (MPC) y, más específicamente, las enterobacterias productoras de carbapenémicos (EPC), representan un importante riesgo sanitario en todo el mundo debido al amplio espectro de resistencia a antibióticos que incluye, además de los carbapenémicos, a la mayoría de los tipos de agentes antimicrobianos, lo que deja muy pocas opciones para el tratamiento de los pacientes infectados. Aparte de las EPC, entre los MPC también se incluyen bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* que muestran resistencia no solo a los betalactámicos y otros grupos de antibióticos, sino también a los carbapenémicos. La rápida expansión de los MPC y de los genes que codifican estas resistencias ha provocado brotes nosocomiales y situaciones endémicas en varios países de Europa y otros lugares del mundo.

Las metalo- β -lactamasas (MBL), las β -lactamasas de espectro ampliado (BLEA) y las β -lactamasas AmpC forman parte de la familia de las β -lactamasas. Se han detectado MBL del tipo IMP en bacterias gramnegativas, fundamentalmente en países asiáticos, aunque su prevalencia está aumentando en Europa y también en ciertas zonas de Norteamérica y Sudamérica.

La IMP de clase B es una carbapenemasa mediada por plásmidos que debe considerarse un problema potencialmente grave, ya que no solo degrada las C3G, sino también antibióticos carbapenémicos como imipenem. Existen pruebas fenotípicas basadas en inhibidores para confirmar la presencia de carbapenemasas de clase A (KPC) y de clase B (VIM, IMP, NDM). Actualmente, la confirmación definitiva de la IMP se basa en ensayos moleculares. Estas pruebas son caras y solo pueden realizarlas técnicos cualificados en un entorno especializado, lo cual dificulta un uso más generalizado.

Los expertos internacionales y las autoridades sanitarias consideran que el desarrollo de nuevas pruebas rápidas de diagnóstico para realizar el seguimiento de patrones de resistencia antimicrobiana es una prioridad de actuación fundamental.

La prueba IMP K-SeT forma parte de la gama Coris BioConcept RESIST de pruebas diagnósticas de resistencia antimicrobiana.

II. PRINCIPIO DE LA PRUEBA

Esta prueba está lista para usar y se basa en una tecnología de membrana con nanopartículas de oro coloidal. Nuestro kit se ha desarrollado para la detección de carbapenemasa IMP a partir de colonias de los único aislado de enterobacterias o BGNNF. Se sensibiliza una membrana de nitrocelulosa con un anticuerpo monoclonal contra un epítipo de la carbapenemasa IMP. Otro anticuerpo monoclonal contra un segundo epítipo de la carbapenemasa IMP se conjuga con las partículas de oro coloidal. Este conjugado se seca en una membrana.

La prueba se ha desarrollado para la detección de carbapenemasas IMP en colonias de aislados de enterobacterias o BGNNF cultivadas en placa de agar.

Cuando el tampón suministrado que contiene las bacterias resuspendidas entra en contacto con la tira, el conjugado solubilizado migra con la muestra por difusión pasiva, y tanto el conjugado como el material de la muestra entran en contacto con los anticuerpos anti-IMP adsorbidos en la tira de nitrocelulosa. Si la muestra contiene IMP, el complejo de conjugado-IMP permanecerá unido al anticuerpo anti-IMP adsorbido en la nitrocelulosa. El resultado es visible a los 15 minutos en forma de una línea roja que aparece en la tira. La solución continúa migrando hasta alcanzar un reactivo de control que se une a un conjugado de control, produciendo así una segunda línea roja.

III. REACTIVOS Y MATERIALES

1. IMP K-SeT (20 ó 10)

20 ó 10 sobres sellados que contienen un dispositivo y un desecante. Cada dispositivo contiene una tira sensible.

2. Tampón LY-A (15 mL)

Solución salina tamponada a un pH de 7,5 que contiene Tris, NaN₃ (<0,1%) y un detergente.

3. Instrucciones de uso (1)

4. 20 ó 10 tubos desechables semirrígidos con gotero para recogida de muestras

IV. PRECAUCIONES ESPECIALES

- Todas las operaciones vinculadas con el uso de la prueba deben realizarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio (BPL).
- Todos los reactivos son sólo para uso en el diagnóstico *in vitro*.
- El sobre debe abrirse con cuidado
- Evite tocar con los dedos la nitrocelulosa.

Fabricante:

Coris BioConcept
Science Park CREALYS
Rue Jean Sonet 4A
B - 5032 GEMBLOUX
BELGIUM
Tel.: +32(0)81.719.917
Fax: +32(0)81.719.919
info@corisbio.com

Producido en BÉLGICA

- Al manipular las pruebas, utilice guantes.
- No utilice nunca los reactivos de otro kit.
- Las líneas verdes indican los lugares de adsorción de los inmunoreactivos. El color verde desaparece durante la prueba.
- La calidad de los reactivos no se puede garantizar tras el vencimiento del período de caducidad o si los reactivos no se conservan en las condiciones requeridas, como se indica en el folleto.

V. ELIMINACIÓN DE RESIDUOS

- Deseche los guantes, hisopos, tubos de ensayo y accesorios utilizados de acuerdo con las BPL.
- Cada usuario es responsable de la gestión de los residuos producidos y debe asegurarse de que se eliminan de acuerdo con la legislación vigente.

VI. CONSERVACIÓN

- Un sobre sin abrir se puede mantener entre 4 y 30°C y utilizarlo durante el período de validez indicado en el envase. Una vez abierto el sobre, realice la prueba inmediatamente.
- Evite congelar los accesorios y el tampón.

VII. MANIPULACIÓN Y RECOGIDA DE MUESTRAS

Las muestras que se van a analizar deben obtenerse y manipularse siguiendo procedimientos microbiológicos habituales. Asegúrese de que las muestras no se tratan con soluciones que contengan formaldehído o sus derivados. Puede consultarnos sobre los medios de cultivo analizados y validados con los kits RESIST.

VIII. PROCEDIMIENTO

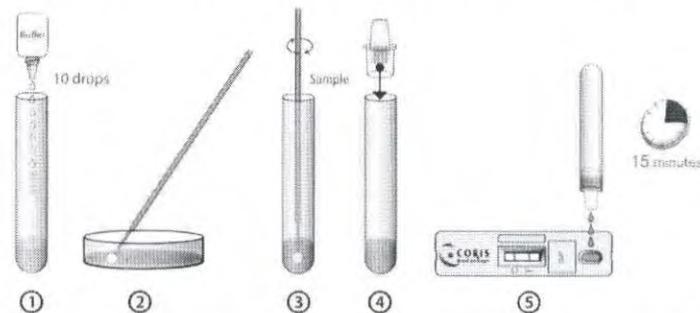
PREPARATIVOS PARA LA PRUEBA:

Deje que los componentes del kit, dentro del envase sin abrir (en caso de que la placa que contiene la colonia para análisis se haya mantenido a 4°C) y las muestras alcancen la temperatura ambiente (de 15 a 30 °C) antes de realizar una prueba. Abra el sobre y extraiga el dispositivo. Una vez abierta, realice la prueba inmediatamente. Indique el nombre del paciente o el número de muestra en el dispositivo (un dispositivo por muestra).

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DEL ESPÉCIMEN:

No se tienen datos sobre el rendimiento del test para tipos de muestras distintas a las colonias bacterianas. Recomendamos el uso de colonias de bacterias frescas para un rendimiento óptimo del test.

1. Prepare un tubo semi-rígido y añada 10 gotas de tampón LY-A en el tubo.
2. Coseche las bacterias recogiendo una colonia con una espira desechable de bacteriología y sumerja la espira hasta el fondo del tubo de ensayo semirrígido que contiene la solución amortiguadora.
3. Remueva bien antes de retirar el asa.
4. Inserte bien el cuentagotas en el tubo semi-rígido.
5. Mezcle en vórtex la preparación para homogeneizarla. Toda la colonia bacteriana debe suspenderse en el tampón.
6. De la vuelta al tubo de ensayo y añada lentamente 3 gotas de la muestra diluida en el depósito de la muestra del cassette. En su defecto, añada 100 μ l con una micropipeta en el depósito de la muestra del cassette.
7. Deje que reaccione durante un máximo de 15 min y lea los resultados.



Usted podrá comunicar el resultado positivo tan pronto como las líneas de test y de control sean visibles.

No tenga en cuenta la aparición de nuevas líneas una vez sobrepasado el tiempo de reacción.

Los resultados se deben leer en tiras todavía húmedas.

IX. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados se deben interpretar del modo siguiente:

Resultado negativo del test: aparece una línea rojiza purpúrea en un extremo de la ventana central de lectura en la posición de la línea de control (C). No aparece ninguna otra banda.

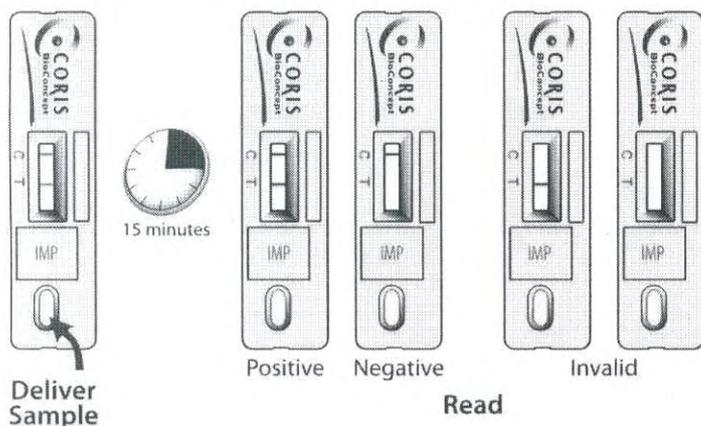
Resultado positivo del test: además de una banda de color rojo-púrpura en la Línea de control (C), aparecerá una banda visible de color rojo-púrpura en la Posición de línea del test (T). La intensidad de la línea puede variar en función de la cantidad de antígeno presente en la muestra. El resultado se considera positivo si aparece una línea de color rojo-púrpura (T), aunque sea leve.

Resultado no válido del test: La ausencia de una línea de control indica un fallo en el procedimiento de la prueba. Repita las pruebas no válidas con un nuevo dispositivo de prueba.

Nota: durante el proceso de secado, puede aparecer una sombra muy ligera en la posición de la línea del test. No debe considerarse como un resultado positivo.

LABORATORIO BRITANIA S.A.
ALEJANDRO MARTIN ROSSI
DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO M.N. 2700

LABORATORIOS BRITANIA S.A.
Lic. Eduardo Ignacio Medina
Presidente



REF	Número de catálogo		Fabricado por
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Límites de temperatura
	Contenido suficiente para <n> pruebas	LOT	número de lote
	Consulte las instrucciones de uso		No reutilizar
	Mantenga en lugar seco		Fecha de caducidad
DIL SPE	Diluyente (Muestra)	CONT NaN₃	Contiene azida sódica

Importado por: Laboratorios Britania S.A., Los Patos 2175 (C.A.B.A.)
Dir. Técnico: Alejandro Rossi, Bioquímico - Aut. ANMAT N° PM-1292-35

X. RENDIMIENTO DE LA TÉCNICA

A. Límite de detección

El límite de detección determinado con proteínas recombinantes purificadas de IMP se ha evaluado a 1,5625 ng/ml.

B. Validación en la recogida de cepas de referencia

La prueba IMP K-Set se ha evaluado en un grupo de 94 cepas clínicas totalmente caracterizadas, en el Laboratorio Nacional de Referencia para Bacilos Gramnegativos Multiresistentes (Bélgica) y en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario de Bruselas (Bélgica).

IMP K-Set	Estado	Positiva	Negativa	Total
	Positiva	32	0	32
	Negativa	1	61	62
	Total	33	61	94

95% Intervalo de confianza¹

Sensibilidad:	97.0 %	(82.5 - 99.8 %)
Especificidad:	100 %	(92.6 - 100 %)
Valor predictivo positivo:	100 %	(86.7 - 100 %)
Valor predictivo negativo:	98.4 %	(90.2 - 99.9 %)
Fiabilidad:	98.9 %	(93/94)

C. Repetibilidad y reproducibilidad

Para verificar la precisión dentro de un mismo lote (repetibilidad), se procesaron 15 veces las mismas muestras positivas y una solución de tampón de kits del mismo lote y en las mismas condiciones experimentales. Todos los resultados observados se confirmaron según lo previsto.

Para verificar la precisión entre los lotes (reproducibilidad), se procesaron algunas muestras (positivas y solución de tampón) en tres lotes diferentes del kit. Todos los resultados se confirmaron según lo previsto.

XI. LÍMITES DEL KIT

Esta es una prueba cualitativa y no puede predecir la cantidad de antígenos presentes en la muestra. Debe tenerse en cuenta la presentación clínica y los resultados de otras pruebas para establecer un diagnóstico.

Un resultado positivo de la prueba no descarta la posibilidad de que puedan estar presentes otros mecanismos de resistencia a los antibióticos.

XII. PROBLEMAS TÉCNICOS / RECLAMACIONES

Si surge un problema técnico o si los resultados no coinciden con los indicados en este manual de instrucciones:

1. Registre el número de lote del kit correspondiente
2. Si es posible, conserve la muestra problemática en el congelador mientras dure la gestión de la reclamación
3. Póngase en contacto con el Departamento Técnico de Laboratorios Britania (deptotecnico@britanialab.com) o con su distribuidor local

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, Kohlenberg A.** Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019 Feb; 24 (9) 1560-7917
- Oliveira J, Reygaert WC.** Gram Negative Bacteria. StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Mar 9
- Köck R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, Schwarz S, Jurke A.** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Dec;24(12):1241-1250
- Mathlouthi N, Al-Bayssari C, Bakour S, Rolain JM, Chouchani C.** Prevalence and emergence of carbapenemases-producing Gram-negative bacteria in Mediterranean basin. *Crit Rev Microbiol.* 2017 Feb; 43(1):43-61
- Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group.** Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(45) 1560-7917
- Castanheira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN.** Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jul; 69(7):1804-14
- Notake S, Matsuda M., Tamai K., Yanagisawa H, Hiramatsu K. and Kikuchi K.** Detection of IMP Metallo-β-Lactamase in Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae

¹ Newcombe, Robert G. "Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods," *Statistics in Medicine*, 17, 857-872 (1998).

LABORATORIO BRITANIA S.A.
ALEJANDRO MARTIN ROSSI
DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO M.N.2700

Laboratorios Britania S.A.
Lic Federico Ignacio Meda
Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: RÓTULOS Y MANUALES DE INSTRUCCIONES

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.22 10:16:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.22 10:16:57 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: EX-2020-52051619-APN-DGA#ANMAT

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO

Expediente N° EX-2020-52051619-APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma **LABORATORIO BRITANIA S.A.** se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de los nuevos productos médicos para diagnóstico *in vitro* con los siguientes datos identificatorios característicos:

NOMBRE COMERCIAL: 1) **RESIST-5 O.O.K.N.V. K-SeT (cod. K-15R9);** 2) **IMP K-SeT (cod. K-15R10).**

INDICACIÓN DE USO: 1) Prueba rápida para la detección de carbapenemasas OXA-48, OXA-163, KPC, NDM y VIM en colonias bacterianas; 2) Prueba rápida para la detección de carbapenemasa IMP en colonias bacterianas.

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) Envases por 20 determinaciones (K-15R9) conteniendo: 2 envases con 20 cassettes cada uno, 20 tubos plásticos con tapón gotero y tampón de dilución (1 frasco x 15 ml); 2) Envases por 20 determinaciones (K-15R10) conteniendo: 20 cassettes cada uno, 20 tubos plásticos con tapón gotero y tampón de dilución (1 frasco x 15 ml).

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 4°C y 30°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Coris BioConcept Science Park Crealys, Rue Jean Sonet 4A, 5032, Gembloux (BÉLGICA).

CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA: Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del **PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO IN VITRO PM N° 1292-35.**

Expediente N° EX-2020-52051619-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.18 11:10:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.18 11:10:39 -03:00