



Rx Only

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Prueba de ácidos nucleicos para uso en el cobas[®] Liat[®] System

Para diagnóstico *in vitro*

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

P/N: 09211101190

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit

P/N: 09211128190

Tabla de contenido

Uso previsto	4
Resumen y explicación de la prueba.....	4
Reactivos y materiales.....	6
Reactivos y controles de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.....	6
Almacenamiento y manipulación de los reactivos	9
Material adicional necesario	10
Instrumentos y software necesarios.....	10
Precauciones y requisitos de manipulación.....	11
Advertencias y precauciones.....	11
Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras.....	12
Recogida de muestras	12
Transporte y almacenamiento.....	12
Instrucciones de uso.....	13
Notas sobre el procedimiento.....	13
Realización de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.....	13
Procedimiento analítico	14
Validación del lote de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.....	15
Materiales necesarios para la validación del lote	15
Preparar y analizar la muestra de control negativo.....	15
Flujo de trabajo de validación del lote de tubos de ensayo	16
Preparar la muestra de control positivo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y continuar con la validación del lote	18
Realización de procesos de control adicionales.....	22
Resultados	23
Control de calidad e interpretación de los resultados	23
Limitaciones del procedimiento	25

Rendimiento no clínico — SARS-CoV-2	26
Características clave de rendimiento	26
Sensibilidad analítica.....	26
Reactividad/Inclusividad.....	27
Reactividad cruzada – Análisis <i>in silico</i>	27
Reactividad cruzada – Análisis en laboratorio húmedo.....	28
Reactividad cruzada con SARS-CoV-1.....	28
Reactividad cruzada/Interferencia microbiana con otros microorganismos.....	29
Coinfección (infección competitiva)	30
Evaluación del rendimiento clínico – SARS-CoV-2	31
Rendimiento no clínico — Influenza A/B.....	34
Sensibilidad analítica.....	34
Reproducibilidad	34
Reactividad/Inclusividad.....	36
Reactividad cruzada	38
Microorganismos interferentes	39
Sustancias interferentes	41
Estudios clínicos — Influenza A/B	42
Códigos de error	44
Información adicional	45
Características principales de la prueba	45
Símbolos	46
Asistencia técnica	47
Fabricante e importador.....	47
Marcas comerciales y patentes.....	47
Copyright.....	47
Bibliografía	48
Revisión del documento	50

Uso previsto

La prueba de ácidos nucleicos cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para uso en el cobas® Liat® System (cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B) es un ensayo multiplex automatizado para RT-PCR a tiempo real diseñado como prueba rápida y simultánea para la detección cualitativa y la diferenciación *in vitro* de ARN del SARS-CoV-2, del virus de la influenza A y del virus de la influenza B en exudados nasofaríngeos y torundas nasales obtenidas por personal sanitario y torundas nasales obtenidas por el propio paciente (recogidas en un entorno sanitario siguiendo las instrucciones del personal sanitario) de pacientes con sospecha de infección respiratoria vírica.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B se ha diseñado para el uso como prueba rápida y simultánea de detección y diferenciación *in vitro* de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2, del virus de la influenza A y del virus de la influenza B en muestras clínicas y no para el uso en la detección del virus de la influenza C. El ARN viral del SARS-CoV-2, la influenza A y la influenza B generalmente es detectable en muestras respiratorias durante la fase aguda de la infección. Los resultados positivos indican una infección activa, si bien no descartan la posibilidad de una infección bacteriana o una coinfección con otros patógenos no detectados por la prueba. La correlación clínica con el historial del paciente y otra información de diagnóstico resultan necesarias para determinar el estado de infección del paciente. Existe la posibilidad de que el agente detectado no sea la causa de la enfermedad.

Los resultados negativos no descartan la infección por SARS-CoV-2 o el virus de la Influenza A y/o B y no deberían utilizarse como fundamento único para el diagnóstico, el tratamiento u otras decisiones relativas al control del paciente. Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, el historial del paciente y/o la información epidemiológica.

La prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B está diseñada para su uso por parte de personal sanitario o usuarios formados competentes en la utilización del cobas® Liat® System en el punto de atención (POC) o en laboratorios clínicos.

Resumen y explicación de la prueba

Información de referencia

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es un síndrome respiratorio causado por un nuevo coronavirus humano llamado SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2) por la Organización Mundial de la Salud.¹⁻³ La COVID-19 se ha declarado como una emergencia de salud pública de carácter internacional y es la primera pandemia causada por coronavirus.^{4,5} En este contexto de preocupación mundial por la COVID-19, los virus de la Influenza A y B siguen circulando y causando también una enfermedad respiratoria aguda. La COVID-19 y la Influenza causan infecciones potencialmente mortales que resultan en una significativa morbilidad y mortalidad en todo el mundo.⁶

El diagnóstico rápido y preciso así como la diferenciación de las infecciones causadas por el SARS-CoV-2 y los virus de la Influenza resultan fundamentales en pacientes con sospecha de infección respiratoria. La estacionalidad de la COVID-19 y de la Influenza se solapan y las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades pueden ser similares, variando desde una enfermedad asintomática o leve “similar a una gripe” (con fiebre, tos, dificultad para respirar o dolor muscular) en una mayoría de pacientes hasta una enfermedad más grave y potencialmente mortal.⁷⁻⁹ La actual implementación generalizada de pruebas rápidas en el punto de atención (POC) para la Influenza subraya la importancia de una detección temprana y precisa.¹⁰ La detección rápida y precisa de la SARS-CoV-2 y la Influenza puede ayudar a fundamentar la adopción de decisiones médicas urgentes, facilitar las medidas de control de infecciones, promover una asignación

eficiente de los recursos, optimizar el uso de terapias y antimicrobianos específicos y reducir las pruebas o procedimientos auxiliares.^{11, 12}

Explicación de la prueba

El ensayo **cobas**[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B utiliza la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa a tiempo real (RT-PCR) para detectar rápidamente (20 minutos aproximadamente) y diferenciar entre el SARS-CoV-2 y los virus de la influenza A y de la influenza B en exudados nasofaríngeos y torundas nasales. La automatización, el reducido tamaño y la sencilla interfaz del **cobas**[®] Liat[®] System permiten la realización de esta prueba tanto en el POC como en el laboratorio clínico.

Principios del procedimiento

El ensayo **cobas**[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B se realiza en el **cobas**[®] Liat[®] Analyzer, el cual automatiza e integra los pasos de purificación de las muestras, amplificación de los ácidos nucleicos y detección de la secuencia de fragmento objetivo en muestras biológicas mediante ensayos RT-PCR a tiempo real. El ensayo está dirigido tanto a la región no estructural ORF1 a/b y al gen de la proteína nucleocápside que son exclusivos del SARS-CoV-2, como a una región bien conservada del gen matriz de la Influenza A y al gen de la proteína no estructural de la Influenza B. También se incluye un control de proceso interno (IPC). La finalidad del IPC consiste en supervisar el procesamiento adecuado del objetivo vírico en los pasos de purificación de las muestras y amplificación de los ácidos nucleicos además de controlar la presencia de inhibidores en los procesos de RT-PCR.

Reactivos y materiales

Los materiales suministrados para el ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B se detallan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Puede encontrar información sobre la manipulación y el almacenamiento de los reactivos en la Tabla 3. Los materiales necesarios no proporcionados se indican en la Tabla 4 y la Tabla 5.

Consulte los apartados **Reactivos y materiales** y **Precauciones y requisitos de manipulación** para obtener información sobre los peligros del producto.

Reactivos y controles de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Todos los tubos de ensayo y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda de la Tabla 1 a la Tabla 3.

Tabla 1: cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B		
Almacenar a 2-8 °C		
20 pruebas (P/N 09211101190)		
2 paquetes de pipetas de transferencia cobas® (12 pipetas/paquete; P/N 09329676001)		
1 tarjeta de códigos de barras del boletín técnico		
Reactivos en tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Composición del reactivo	Símbolo de seguridad y advertencia^a
cobas® Liat® Internal Process Control (Control de proceso interno)	Buffer tris, Tween-80, polietilenglicol, EDTA, < 0,001 % de stock de bacteriófago MS2 (inactivado), 0,002 % de ARN transportador, 0,01 % de conservante ProClin® 300 ^b	EUH210 Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208 Contiene masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1) Puede provocar una reacción alérgica.
Proteinasas K	100 % de proteinasa K	N/A
cobas® Liat® Magnetic Glass Particles (Micropartículas magnéticas)	Micropartículas magnéticas	N/A


cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Almacenar a 2-8 °C

20 pruebas (P/N 09211101190)

2 paquetes de pipetas de transferencia cobas® (12 pipetas/paquete; P/N 09329676001)

1 tarjeta de códigos de barras del boletín técnico


Reactivos en tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Composición del reactivo	Símbolo de seguridad y advertencia^a
cobas® Liat® Lysis Buffer (Tampón de lisis)	Ácido cítrico, fosfato de sodio, 42,6 % de isotiocianato de guanidina ^b , 5 % de éter monododecílico de decaetilenglicol ^b , ditiotreitól	 <p>PELIGRO</p> <p>H302 + H332 Nocivo en caso de ingestión o inhalación.</p> <p>H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.</p> <p>H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>EUH032 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.</p> <p>P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol.</p> <p>P273 Evitar su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.</p> <p>P303 + P361 + P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua.</p> <p>P304 + P340 + P310 EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/ médico.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/ médico.</p> <p>593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Brij 35</p>
cobas® Liat® Wash Buffer (Tampón de lavado)	Glicina, fluoruro de potasio, 0,01 % de conservante ProClin® 300	N/A
cobas® Liat® Elution Buffer (Tampón de elución)	Trehalosa, buffer tris, sulfato de magnesio, albúmina sérica bovina, 0,01 % de conservante ProClin® 300 ^b	<p>EUH210 Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad.</p> <p>EUH208 Contiene masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1) Puede provocar una reacción alérgica.</p>

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B		
Almacenar a 2-8 °C 20 pruebas (P/N 09211101190) 2 paquetes de pipetas de transferencia cobas® (12 pipetas/paquete; P/N 09329676001) 1 tarjeta de códigos de barras del boletín técnico		
Reactivos en tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Composición del reactivo	Símbolo de seguridad y advertencia^a
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-1	Tween-80, buffer tris, trehalosa, cloruro potásico, albúmina sérica bovina, dATP, dCTP, dGTP, dUTP, 0,01 % de conservante ProClin® 300 ^b , < 0,001 % de cebadores descendentes de <i>SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B</i> y de control de proceso interno	EUH210 Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208 Contiene masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1) Puede provocar una reacción alérgica.
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-2	Tween-80, Tween-20, buffer tris, glicerol, cloruro potásico, EDTA, ditiotreitól, < 0,01 % de polimerasa Z05 con aptámero, 0,23 % de transcriptasa inversa MMLV	N/A
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-3	Tween-80, buffer tris, EDTA, trehalosa, cloruro potásico, albúmina sérica bovina, < 0,001 % de cebadores ascendentes de <i>SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B</i> y de control interno, < 0,01 % de sondas con marcador fluorescente para <i>SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B</i> y control interno, 0,004 % de ADN polimerasa Taq DSC 2.0, 0,01 % de conservante ProClin® 300 ^b	EUH210 Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208 Contiene masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1) Puede provocar una reacción alérgica.

^a Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

^b Mezcla o sustancia peligrosa.

Tabla 2: cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit (Kit de control de calidad)			
Almacenar a 2-8 °C (P/N 09211128190) 11 pipetas de transferencia 1 tarjeta de códigos de barras para el kit de control			
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia^a
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Control (Control positivo) SARS-CoV-2 (+) C (P/N: 09212078001)	Buffer tris, EDTA, < 0,003 % de poli Ar (sintético), < 0,01 % de ADN plasmídico no infeccioso (microbiano) con secuencia del SARS-CoV-2, < 0,05 % de azida sódica	3 × 0,25 ml	N/A
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Control (Control positivo) FLU A/B (+) C (P/N: 07758448001)	Cloruro de magnesio, polietilenglicol, albúmina sérica bovina, solución salina de buffer de fosfato, < 0,01 % de poli Ar (sintético), 5 % de stock de Influenza AH1 no infeccioso y 1 % de stock de Influenza B no infeccioso (purificado de microorganismos e inactivado químicamente), < 0,01 % de conservante ProClin® 300 ^b , rojo de fenol	3 × 10 µl	 EUH210 Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208 Contiene masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1) Puede provocar una reacción alérgica.
cobas® Dilution UTM (Medio de transporte universal para diluciones) Dilution UTM (-) C (P/N: 08053669001)	N/A	3 × 0,3 ml	N/A

^a Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

^b Mezcla o sustancia peligrosa.

Almacenamiento y manipulación de los reactivos

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 3.

No congele los materiales que aparecen en la lista siguiente. No abra el embalaje del tubo de ensayo individual hasta que el operador esté preparado para realizar la prueba.

Tabla 3: Almacenamiento y manipulación de los reactivos

Reactivo	Temperatura de almacenamiento	Periodo de almacenamiento
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	2-8 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit	2-8 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada

Material adicional necesario

Tabla 4: Materiales necesarios no suministrados

Kit para la obtención de muestras	P/N
Kits para la obtención de exudados nasofaríngeos: Torunda flexible con minipunta FLOQSwab™ con Universal Transport Media™ (UTM®) de Copan Diagnostics O Kit de obtención con sistema de transporte universal de virus (UVT) de 3 ml y torunda flexible flocada con minipunta de BD™	305C 220531
Kits para la obtención de torundas nasales: Torunda estándar FLOQSwab™ con Universal Transport Media™ (UTM®) de Copan Diagnostics O Kit de obtención con sistema de transporte universal de virus (UVT) de 3 ml y torunda flocada estándar de BD™ Medio de transporte universal (UTM-RT®) de Copan, sin partículas	306C 220528 3C047N
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M5 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M6 Tubo Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT®, sin partículas	R12565, R12566, R12567 R12550 R12555 R12563, R12568, R12569 R12622, R12591

Instrumentos y software necesarios

El software **cobas**® Liat® System está instalado en los instrumentos.

Tabla 5: Equipos y software necesarios pero no suministrados

Equipos y software
cobas ® Liat® Analyzer (P/N 07341920190) Incluye el software cobas ® Liat® System (Core) versión 3.3 o posterior
cobas ® SARS CoV-2 & Influenza A/B Assay Script v1.0 o posterior

Nota: para obtener información adicional sobre el **cobas**® Liat® Analyzer, consulte la Guía del usuario del **cobas**® Liat® System.

Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones

- Para diagnóstico *in vitro*.
- Antes de utilizar la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, el usuario debe leer detenidamente las instrucciones de uso y la Guía del usuario del cobas® Liat® System.
- Trate todas las muestras biológicas, así como las pipetas de transferencia y los tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B utilizados, como si pudieran transmitir agentes infecciosos. Dado que es prácticamente imposible saber las muestras que pueden ser infecciosas, todas las muestras biológicas deben tratarse siguiendo las precauciones universales. Los centros para el control y la prevención de enfermedades de EE. UU., el Clinical and Laboratory Standards Institute y la Organización Mundial de la Salud disponen de directrices para la manipulación de muestras.¹³⁻¹⁷
- Siga los procedimientos de seguridad de su institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Cuando se sospecha de una infección por un virus nuevo de la Influenza A conforme a los criterios de cribado clínicos y epidemiológicos recomendados por las autoridades de salud públicas, las muestras deberían obtenerse siguiendo las precauciones correspondientes para el control de infecciones de nuevos virus virulentos de influenza y ser enviadas a los departamentos de salud locales para su análisis. No deberían intentar realizarse cultivos de virus en tales casos, excepto que se disponga de una sala BSL-3 para la recepción y el cultivo de las muestras.
- No utilice tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B dañados.
- No utilice tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B que se hayan caído tras sacarlos de la bolsa.
- No abra el tapón del tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B durante o después del análisis en el cobas® Liat Analyzer.
- Si desea conocer las advertencias, precauciones y procedimientos adicionales para reducir el riesgo de contaminación del cobas® Liat® Analyzer, consulte la Guía del usuario del cobas® Liat® System.
- Elimine el tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, la pipeta y el tubo de muestra utilizados de acuerdo con las directrices de seguridad para material peligroso de su centro.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Debido a la elevada sensibilidad de los ensayos que se ejecutan en el cobas® Liat® Analyzer, la contaminación en el área de trabajo con muestras positivas anteriores podría causar resultados falsos positivos. Manipule las muestras según las prácticas de laboratorio estándares. Limpie los instrumentos y las superficies colindantes de acuerdo con las instrucciones indicadas en el apartado de limpieza de la Guía del usuario del cobas® Liat® System. Si se produce un derrame en el cobas® Liat® Analyzer, siga las instrucciones de limpieza correspondientes que se detallan en la Guía del usuario del cobas® Liat® System.
- La obtención de las muestras debe realizarse con los tipos de torundas que se recomiendan. Si las muestras se obtienen, almacenan o transportan de forma inapropiada, los resultados de la prueba podrían ser incorrectos o no válidos. NO utilice torundas de algodón ni con alginato de calcio, ni tampoco torundas con mango de madera.
- Cuando utilice la solución de suero salino al 0,9 %, asegúrese de que la altura de la torunda es apropiada para la recogida y que la línea de marca no esté por encima de la altura del tubo de recogida.
- Asegúrese de que el tubo de recogida no presenta signos de fugas antes de realizar la prueba.
- Utilice únicamente las pipetas de transferencia contenidas en el paquete del ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y en el kit de control de calidad cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. El uso de otro tipo de pipetas de transferencia puede derivar en la obtención de resultados no válidos.

- Es imprescindible emplear las mejores prácticas de laboratorio y cumplir estrictamente los procedimientos especificados en estas Instrucciones de uso. Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Cámbiese los guantes para extraer la pipeta de transferencia del paquete de pipetas de transferencia cobas®, entre la manipulación de las muestras, el tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y el kit de control de calidad cobas® SARS-CoV-2 para evitar la contaminación de los reactivos y las pipetas.
- Después de manipular las muestras y los reactivos del kit, deseche los guantes y lávese bien las manos.

Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos. No utilice torundas de algodón ni con alginato de calcio, ni tampoco torundas con mango de madera.

Recogida de muestras

- Recoja la muestra utilizando una torunda flocada estéril con punta sintética (p. ej., dacrón, nailon o rayón) siguiendo las instrucciones del fabricante y/o una técnica de recogida estándar con 3 ml de medio de transporte de virus. Si los medios de transporte de virus que se especifican en la Tabla 4 no están disponibles, puede utilizarse una solución alternativa de suero salino al 0,9 %.
- Recoja las muestras de exudados nasofaríngeos y torundas nasales siguiendo la técnica de recogida estándar y colóquelas inmediatamente en una solución previamente medida de suero salino al 0,9 % de 3 ml.

Transporte y almacenamiento

El transporte de las muestras recogidas debe cumplir todas las normativas aplicables para el transporte de agentes etiológicos. Transporte y analice las muestras tan pronto como sea posible después de la recogida.

- Si se requiere realizar un transporte, las muestras deben embalarse, enviarse y transportarse de acuerdo con la edición actual de la reglamentación de mercancías peligrosas de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA). Deben contemplarse las normativas de la ONU 3373 relativas al envío de sustancias biológicas de categoría B cuando se envíen muestras con posibles virus SARS-CoV-2 o de la gripe. Almacene las muestras a 2-8 °C y envíelas durante la noche en una bolsa de hielo. Si una muestra se congela a ≤ -70 °C, envíela durante la noche en hielo seco.
- Las muestras transferidas al tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B deben analizarse tan pronto como sea posible en el analizador. Cuando la muestra se ha añadido al tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, puede almacenarse a temperatura ambiente durante 4 horas como máximo.
- Las muestras recogidas en medio de transporte (UTM o UVT, M4, M4RT, M5 y M6) pueden almacenarse hasta 4 horas a temperatura ambiente o hasta 72 horas a 2-8 °C si no es posible realizar las pruebas inmediatamente. Para almacenar o transportar muestras cuando han transcurrido más de 72 horas antes de añadirlas al tubo de ensayo para la realización de la prueba, es necesario congelarlas a una temperatura de -70 °C o inferior (y transportarlas en hielo seco).
- Las muestras recogidas en solución de suero salino al 0,9 % pueden almacenarse hasta 4 horas a temperatura ambiente o hasta 72 horas a 2-8 °C si no es posible realizar las pruebas inmediatamente.

Instrucciones de uso

Notas sobre el procedimiento

- No utilice el tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ni el kit de control de calidad cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B después de la fecha de caducidad.
- No reutilice los tubos de ensayo ni las pipetas de transferencia. Son de un solo uso.
- Consulte la Guía del usuario del cobas® Liat® System para obtener información detallada sobre la operación y la limpieza de rutina de los instrumentos.

Realización de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Utilice la pipeta de transferencia para cargar aproximadamente 0,2 ml de la muestra en el tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. El cobas® Liat® Analyzer ajustará el volumen de la muestra si se ha cargado más muestra.

Extreme siempre la precaución al transferir las muestras de un tubo de recogida de muestra al tubo de ensayo.

Utilice pipetas de transferencia del paquete de pipetas de transferencia cobas® incluido en el kit para la manipulación de las muestras.

Asegúrese de utilizar guantes limpios para extraer las pipetas de transferencia del paquete de pipetas de transferencia cobas®.

Vuelva a cerrar el paquete de pipetas de transferencia cobas® inmediatamente después de retirar las pipetas necesarias.

El paquete de pipetas de transferencia cobas® puede conservarse a temperatura ambiente una vez extraídas las primeras pipetas del paquete.

Utilice siempre una pipeta de transferencia nueva para cada muestra.

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Guía del usuario del cobas® Liat® System. En la Ilustración 1 se resume el procedimiento.

Procedimiento analítico

Ilustración 1: Procedimiento de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Flujo de trabajo “Validación del lote”

1	Inicie el sistema e inicie sesión.
2	Obtenga los controles y los tubos de ensayo.
3	En el Menú de ensayos, seleccione “Lote nuevo”.
4	Escanee el código de barras de la tarjeta de códigos de barras de ID del boletín técnico.
5	Escanee un control negativo y ejecútelo.
6	Escanee un control positivo y ejecútelo.

Flujo de trabajo de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

1	Inicie el sistema e inicie sesión.
2	Obtenga las muestras y los tubos de ensayo.
3	En el menú principal, seleccione “Procesar ensayo”.
4	Escanee el código de barras del tubo de ensayo cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.
5	Escanee o introduzca el ID de muestra.
6	Añada la muestra al tubo de ensayo cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B mediante una pipeta de transferencia y vuelva a tapar el tubo.
7	Vuelva a escanear el código de barras del tubo de ensayo cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.
8	Inicie el proceso.
9	Revise los resultados.*
10	Descargue y deseche el tubo de ensayo cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B usado.

* Consulte la Guía del usuario del **cobas**® Liat® System para obtener información detallada sobre la carga de resultados al LIS.

Validación del lote de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Antes de utilizar un lote nuevo de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, es preciso realizar un procedimiento de validación del lote en el cobas® Liat® Analyzer con el objetivo de validar el lote de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en su centro. El procedimiento incluye el análisis de una muestra de control negativo y una muestra de control positivo.

Nota: consulte la Guía del usuario del cobas® Liat® System para obtener información detallada sobre la operación.

Materiales necesarios para la validación del lote

Del kit de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B:

- Tarjeta de códigos de barras de ID del boletín técnico: incluida en el paquete de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Este código de barras es específico para cada lote; el número de lote que figura junto al código de barras debe coincidir con el número de lote de los tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.
- 2 tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- 2 pipetas de transferencia

Del kit de control de calidad cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B:

- Control negativo: código de barras para el control negativo (consulte la tarjeta de códigos de barras para el kit de control), 1 tubo UTM para diluciones (utilizado como muestra de control negativo)
- Control positivo: código de barras para el control positivo (consulte la tarjeta de códigos de barras para el kit de control), 1 tubo del control positivo cobas® SARS-CoV-2, 1 tubo del control positivo cobas® Influenza A/B
- 1 pipeta de transferencia

Preparar y analizar la muestra de control negativo

Materiales necesarios:

- El código de barras del boletín técnico de la tarjeta de códigos de barras del boletín técnico incluida en el kit de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- El código de barras para el control negativo de la tarjeta de códigos de barras para el kit de control
- 1 tubo UTM para diluciones
- 1 tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B de este lote
- 1 pipeta de transferencia


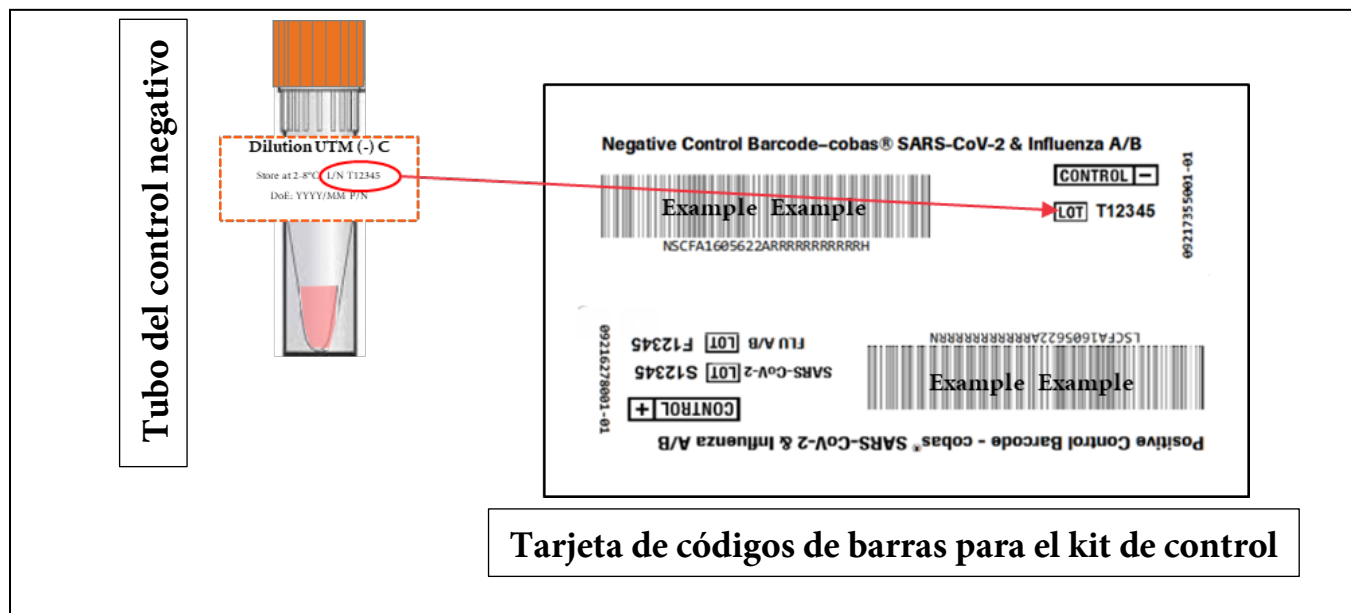
Nota: de acuerdo con la Ilustración 2, el número de lote (L/N) de la etiqueta del tubo UTM para diluciones tiene que coincidir con el número de lote () de la etiqueta de código de barras del control negativo de la tarjeta de códigos de barras para el kit de control. El código de barras para el control negativo (en la tarjeta de códigos de barras para el kit de control) debe utilizarse como ID de muestra en el proceso del control negativo.

Ilustración 2: Diagrama esquemático con el tubo del control negativo y la tarjeta de códigos de barras para el kit de control

Flujo de trabajo de validación del lote de tubos de ensayo

1. Pulse el botón de encendido y apagado para iniciar el cobas® Liat® Analyzer.
2. Seleccione **Iniciar ses.** en la pantalla del cobas® Liat® Analyzer.
3. Cuando se le solicite, introduzca el nombre de usuario y seleccione **OK**.
4. Cuando se le solicite, introduzca la contraseña de usuario y seleccione **OK**.

Nota: es posible que se le solicite confirmación de lectura del manual de usuario (es decir, la Guía del usuario del cobas® Liat® System).

5. Seleccione **Menú de ensayos** en el menú principal del cobas® Liat® Analyzer.
6. Seleccione **Lote nuevo** en la parte inferior de la lista.
7. Cuando se le solicite escanear el ID del boletín (**Escanee ID bol. técn.**), seleccione **Escanear** y escanee la tarjeta de códigos de barras de ID del boletín técnico de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Asegúrese de que la luz roja de escaneo cubre por completo el código de barras.

Nota: es posible que se le solicite confirmación de la lectura de las Instrucciones de uso.

8. Cuando se le solicite escanear el ID del control negativo (**Escanee ID ctrol. negat.**), seleccione **Escanear** y escanee la tarjeta de códigos de barras del control negativo incluida en el kit de control. Asegúrese de que la luz roja de escaneo cubre por completo el código de barras. A continuación, el cobas® Liat® Analyzer mostrará el mensaje **Añadir control neg. & escanear ID de tubo**.
9. Sujete un tubo de control negativo en posición vertical y golpéelo suavemente contra una superficie plana para depositar el líquido en la parte inferior del tubo. Compruebe visualmente que el medio UTM para diluciones se haya depositado en el fondo del tubo.

10. Abra una bolsa de tubos de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B (del lote que desee añadir) y extraiga el contenido.
11. Utilice la pipeta de transferencia suministrada en el kit **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B o en el kit de control de calidad para añadir el control negativo al tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Apriete con firmeza el bulbo de succión de la pipeta hasta que quede completamente plano y, a continuación, inserte la punta de la pipeta en el líquido y succione la muestra soltando el bulbo lentamente.

Nota: *utilice únicamente la pipeta de transferencia suministrada en el kit **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B o el kit de control de calidad para transferir los controles y las muestras al tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.*

12. Retire cuidadosamente el tapón del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e inserte la pipeta en la abertura. Coloque la punta de la pipeta cerca del fondo del segmento abierto.
13. Apriete lentamente el bulbo para vaciar el contenido de la pipeta en el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Evite la formación de burbujas en la muestra. No suelte el bulbo mientras la pipeta esté en el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Nota: *no perfora el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ni la membrana del fondo del compartimento para la muestra. Si se daña alguno de estos elementos, es necesario desechar el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y la pipeta de transferencia y volver a realizar el procedimiento de la prueba con una pipeta y un tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B nuevos.*

14. Vuelva a enroscar el tapón en el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Deseche la pipeta de transferencia como material biopeligroso.
15. Seleccione **Escanear** y coloque el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B horizontalmente en la mesa de debajo del lector de códigos de barras de modo que la luz roja de escaneado cubra por completo el código de barras. La puerta para carga de tubos situada en la parte superior del **cobas**® Liat® Analyzer se abrirá automáticamente una vez que se haya leído el código de barras.
16. Retire la funda del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e inserte inmediatamente el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en el **cobas**® Liat® Analyzer hasta que se escuche un clic indicativo de que el tubo está en su sitio.

Nota: *el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B solo encaja de una forma: el lateral con ranuras del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B debe estar orientado hacia la izquierda y el tapón en la parte superior.*

17. Si no carga el tubo antes de que se cierre la puerta, vuelva a escanear el código de barras del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y vuelva a cargar el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. En cuanto el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B esté colocado correctamente, el **cobas**® Liat® Analyzer cerrará automáticamente la puerta y dará comienzo el análisis.
18. Durante el análisis, el **cobas**® Liat® Analyzer muestra el progreso del análisis y el tiempo restante estimado. Cuando finaliza la prueba, el **cobas**® Liat® Analyzer muestra el mensaje “*Retire el tubo de ensayo despacio y con cuidado.*” y abre automáticamente la puerta para carga de tubos. Levante poco a poco el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para extraerlo del **cobas**® Liat® Analyzer. Deseche el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B usado como material biopeligroso.

19. Si aparece el mensaje **Resultado de control negativo aceptado**, al finalizar el proceso, seleccione **Confirmar**. Si se rechaza el resultado, repita el proceso del control negativo (pasos 8-19). Si no logra obtener los resultados esperados tras varios procesos control, póngase en contacto con su representante local de Roche.
20. Seleccione **Confirmar** para continuar con la prueba del control positivo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en el mismo instrumento.
21. Prepare la muestra de control positivo como se indica a continuación.

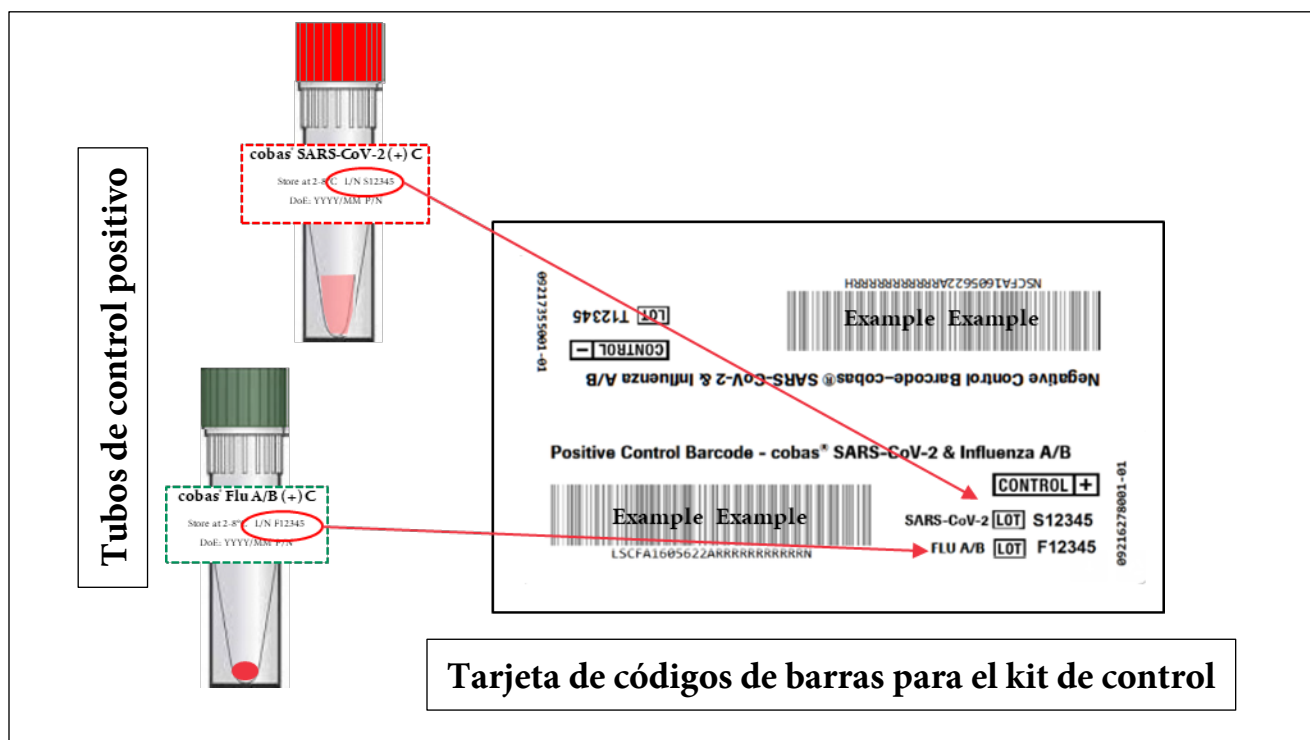
Preparar la muestra de control positivo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y continuar con la validación del lote

Materiales necesarios:

- 1 pipeta de transferencia (utilice únicamente las pipetas de transferencia contenidas en el kit cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B o en el kit de control de calidad)
- 1 control positivo cobas® SARS-CoV-2
- 1 control positivo cobas® Influenza A/B (sedimento que contiene material de control positivo secado en la parte inferior del tubo)

Nota: antes de resuspender el control positivo, el número de lote (L/N) de la etiqueta del tubo de control positivo para cobas® SARS-CoV-2 & cobas® Influenza A/B tiene que coincidir con el número de lote (LOT) de la etiqueta de códigos de barras para el control positivo de la tarjeta de códigos de barras para el kit de control, tal como se muestra en la Ilustración 3. Utilice el código de barras del control positivo de la tarjeta de códigos de barras para el kit de control como ID de la muestra cuando realice el proceso del control positivo.

Ilustración 3: Diagrama esquemático con los tubos de control positivo cobas® SARS-CoV-2 & cobas® Influenza A/B y la tarjeta de códigos de barras para el kit de control



1. Después de abrir la bolsa del control positivo **cobas**® Influenza A/B, deseche el paquete de desecante.
2. Después de abrir la bolsa del control positivo **cobas**® SARS-CoV-2, sujete el tubo en posición vertical y golpéelo suavemente contra una superficie plana para depositar el líquido en la parte inferior del tubo. Compruebe visualmente que el líquido se haya depositado en el fondo del tubo.
3. Utilice la pipeta de transferencia suministrada para transferir aproximadamente 0,2 ml del líquido del control positivo **cobas**® SARS-CoV-2 al tubo del control positivo **cobas**® Influenza A/B.
 - a) Compruebe que el sedimento del control positivo **cobas**® Influenza A/B se encuentra en la parte inferior del tubo antes de añadir el control positivo **cobas**® SARS-CoV-2. No utilice el control positivo **cobas**® Influenza A/B si no se puede ver un sedimento antes de la rehidratación.
 - b) Apriete el bulbo de succión de la pipeta hasta que quede completamente plano. Mientras mantiene el bulbo apretado, introduzca la punta de la pipeta en el líquido justo por debajo de la superficie del líquido del tubo del control positivo **cobas**® SARS-CoV-2.
 - c) Suelte el bulbo lentamente por completo sin sacar la punta de la pipeta de debajo de la superficie del líquido. El líquido empezará a subir por la pipeta. Cuando termine de soltar el bulbo por completo, retire la pipeta del vial del control positivo **cobas**® SARS-CoV-2. Cuando suelte el bulbo de succión, pueden quedar restos de líquido en el tubo.
 - d) Introduzca la pipeta en el tubo del control positivo **cobas**® Influenza A/B hasta que la punta toque la parte inferior del tubo.
 - e) Apriete lentamente el bulbo para vaciar el contenido de la pipeta. Evite la formación de burbujas en la muestra. No suelte el bulbo.
 - f) Con el bulbo de la pipeta apretado, retire la pipeta del tubo. Deseche el tubo del control positivo **cobas**® SARS-CoV-2 y la pipeta de transferencia conforme a las directrices para la eliminación segura de material peligroso de su centro. No reutilice las pipetas de transferencia.
 - g) Tape el tubo del control positivo **cobas**® Influenza A/B. Sujete el tubo de control positivo **cobas**® Influenza A/B por el tapón y baje el líquido con un movimiento rápido y hacia abajo de la muñeca.
4. Deje reposar el tubo de control positivo **cobas**® Influenza A/B durante 5 minutos para que se empiece a disolver el material secado.
5. Cuando el tubo de control positivo haya estado 5 minutos en reposo, utilice otra pipeta de transferencia del kit **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control para pipetear lentamente la muestra arriba y abajo 10 veces para disolver y mezclar la muestra de control positivo. Evite la formación de burbujas. Vuelva a tapar el tubo del control positivo **cobas**® Influenza A/B y deseche la pipeta de transferencia como material biopeligroso.
6. De forma similar, siga los pasos del **8** al **19** del flujo de trabajo **Validación del lote** con el control positivo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B resuspendido en vez del control negativo.
7. Si aparece el mensaje **Resultado del control positivo aceptado**, al finalizar el proceso, seleccione **Confirmar** y luego seleccione **Atrás** para volver al menú principal. Si se rechaza el resultado, repita la prueba del control positivo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Si no logra obtener los resultados esperados tras varios procesos control, póngase en contacto con su representante local de Roche.
8. Seleccione **Menú de ensayos** para comprobar que se ha añadido el lote nuevo.

Transferencia de la información del lote de tubos de ensayo

Cuando finalice el flujo de trabajo “Validación del lote” en un analizador, utilice Advanced Tools para transferir la información de los lotes a otros analizadores de su centro. De este modo, el resto de los analizadores de su centro podrán utilizar este lote de tubos de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B sin necesidad de tener que realizar el procedimiento de validación del lote en cada analizador. Consulte la Guía Advanced Tools específica del software para obtener detalles del funcionamiento.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en pruebas de muestras clínicas

Material necesario para realizar la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

- Bolsa de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B con el tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- 1 pipeta de transferencia
- 1 muestra en medio de recogida

Procedimiento

1. Asegúrese de que el cobas® Liat® Analyzer está encendido.
2. Seleccione **Iniciar ses.** en la pantalla del cobas® Liat® Analyzer.
3. Cuando se le solicite, introduzca el nombre de usuario y seleccione **OK**.
4. Cuando se le solicite, introduzca la contraseña de usuario y seleccione **OK**.

Nota: es posible que se le solicite confirmación de lectura del manual de usuario (es decir, la Guía del usuario del cobas® Liat® System).

5. En el menú principal, seleccione **Procesar ensayo**.
6. Abra una bolsa de tubo de ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y saque el tubo de ensayo. Cuando se le solicite **Escanear ID del tubo Liat**, seleccione **Escanear** y coloque el tubo de ensayo SARS-CoV-2 & Influenza A/B horizontalmente en la mesa de debajo del lector de códigos de barras de modo que la luz roja de escaneo cubra por completo el código de barras.
7. Cuando aparezca el mensaje **Escanear ID muestra**, seleccione **Escanear** para escanear el código de barras de la muestra. Si no se puede escanear la muestra, seleccione **Introducir** para introducir manualmente el ID de la muestra.
 - a. **Nota:** si se ha activado la verificación del paciente, el analizador mostrará el estado de la verificación.
 - i. Si la verificación del paciente es correcta, el analizador puede pedir confirmación de la información introducida antes de continuar con la ejecución del ensayo.
 - ii. Si la verificación del paciente falla, el analizador puede una notificación para informar de que la verificación ha fallado:
 1. Es posible que requiera una confirmación antes de continuar con la ejecución del ensayo, o bien
 2. Si no puede continuar con el ensayo, póngase en contacto con el administrador del laboratorio.

8. Retire con cuidado una pipeta de transferencia del paquete de pipetas de transferencia **cobas**® evitando tocar las otras pipetas del paquete. Vuelva a cerrar el paquete.
9. Cuando se le solicite añadir la muestra, utilice la pipeta de transferencia suministrada en el kit del ensayo para transferir la muestra. Apriete con firmeza el bulbo de succión de la pipeta hasta que quede completamente plano y, a continuación, inserte la punta de la pipeta en el líquido y succione la muestra soltando el bulbo lentamente.
10. Retire cuidadosamente el tapón del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e inserte la pipeta en la abertura. Coloque la punta de la pipeta cerca del fondo del segmento abierto.
11. Apriete lentamente el bulbo para vaciar el contenido de la pipeta en el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. No suelte el bulbo mientras la pipeta esté en el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Nota: *no perfora el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ni la membrana del fondo del compartimento para la muestra. Si se daña alguno de estos elementos, es necesario desechar el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y la pipeta de transferencia y volver a realizar el procedimiento de la prueba con una pipeta y un tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B nuevos.*

12. Vuelva a taponar el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y deseche la pipeta de transferencia como material biopeligroso.

Nota: *evite la contaminación de los guantes, el equipo y las superficies de trabajo con los residuos de la pipeta.*

13. Seleccione **Escanear** para volver a escanear el código de barras del mismo tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. La puerta para carga de tubos situada en la parte superior del **cobas**® Liat® Analyzer se abrirá automáticamente.
14. Retire la funda del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e inserte inmediatamente el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en el **cobas**® Liat® Analyzer hasta que se escuche un clic indicativo de que el tubo está en su sitio.

Nota: *el tubo de ensayo SARS-CoV-2 & Influenza A/B solo encaja de una forma: el lateral con ranuras del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B debe estar orientado hacia la izquierda y el tapón en la parte superior.*

15. Si no carga el tubo de ensayo antes de que se cierre la puerta, vuelva a escanear el código de barras del tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y vuelva a cargar el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. En cuanto el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B esté colocado correctamente, el **cobas**® Liat® Analyzer cerrará automáticamente la puerta y dará comienzo el análisis.
16. Durante el análisis, el **cobas**® Liat® Analyzer muestra el progreso del análisis y el tiempo restante estimado. Cuando finaliza la prueba, el **cobas**® Liat® Analyzer muestra el mensaje “Retire el tubo de ensayo despacio y con cuidado.” y abre automáticamente la puerta para carga de tubos. Levante poco a poco el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para extraerlo del **cobas**® Liat® Analyzer. Deseche el tubo de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B usado como material biopeligroso.
17. Seleccione **Informe** para visualizar el informe de resultados. Si es preciso, seleccione **Imprimir** para imprimir el informe.
18. Seleccione **Atrás** y, a continuación, **Principal** para volver al menú principal y realizar el siguiente análisis.

Realización de procesos de control adicionales

De acuerdo con los requisitos locales, estatales, federales y/o de organismos de acreditación, deberían realizarse procesos de control adicionales con un lote de tubos de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B que ya se haya añadido mediante el flujo de trabajo “Validación del lote”. Utilice el kit de control de calidad **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para uso en el **cobas**® Liat® System para llevar a cabo estos procesos.

Material necesario para la realización de los procesos de control adicionales

- Tubos de ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- 1 pipeta de transferencia
- Controles positivos y/o control negativo **cobas**® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- Códigos de barras correspondientes para los controles positivos y/o el control negativo **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Procedimiento

Siga el procedimiento descrito en el apartado “**cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en pruebas de muestras clínicas” para realizar procesos de control adicionales. En el paso 7, asegúrese de utilizar los códigos de barras de control suministrados que se incluyen en el kit de control **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para escanearlos como códigos de barras de ID de muestra. Puede encontrar información para la interpretación de los resultados de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B cuando se realizan controles positivos o controles negativos **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B adicionales en el apartado “Interpretación de los resultados” (de la Tabla 6 a la Tabla 8). El uso de códigos de barras distintos de los suministrados puede provocar resultados de control incorrectos.

Resultados

Control de calidad e interpretación de los resultados

Tabla 6: Interpretación de los resultados de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B al ejecutar el procedimiento “Validación del lote”

Pantalla del analizador cobas® Liat®	Interpretación
Control neg. válido	Control neg. válido El control es negativo para la presencia de ARN del virus SARS-CoV-2, Influenza tipo A e Influenza tipo B.
Ctrol. neg. no válido. Repita proceso.	Ctrol. neg. no válido El resultado no es válido. El control negativo debe volver a analizarse para obtener un resultado válido. Repita el proceso.
Control pos. válido	Control pos. válido El control es positivo para la presencia de ARN del virus SARS-CoV-2, Influenza tipo A e Influenza tipo B.
Ctrol. pos. no válido. Repita proceso.	Ctrol. pos. no válido El resultado no es válido. El control positivo debe volver a analizarse para obtener resultados válidos. Repita el proceso.

Nota: si la serie de repetición sigue siendo no válida, póngase en contacto con su representante local de Roche.

Tabla 7: Interpretación de los resultados de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para la ejecución de una muestra

Informe de resultados		Interpretación
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 No detectado	Prueba negativa para SARS-CoV-2 (ARN de SARS-CoV-2 no detectado)
	SARS-CoV-2 Detectado	Prueba positiva para SARS-CoV-2 (ARN de SARS-CoV-2 presente)
	SARS-CoV-2 No válido	Es imposible determinar la presencia o ausencia de SARS-CoV-2. Si está indicado clínicamente, repita el ensayo con la misma muestra o, si es posible, obtenga una muestra nueva para el análisis.
Influenza A	Influenza A No detectado	Prueba para Influenza A negativa (no se ha detectado ARN de Influenza A)
	Influenza A Detectado	Prueba para Influenza A positiva (se ha detectado ARN de Influenza A)
	Influenza A No válido	Es imposible determinar la presencia o ausencia de Influenza A. Si está indicado clínicamente, repita el ensayo con la misma muestra o, si es posible, obtenga una muestra nueva para el análisis.
Influenza B	Influenza B No detectado	Prueba para Influenza B negativa (no se ha detectado ARN de Influenza B)
	Influenza B Detectado	Prueba para Influenza B positiva (se ha detectado ARN de Influenza B)
	Influenza B No válido	Es imposible determinar la presencia o ausencia de Influenza B. Si está indicado clínicamente, repita el ensayo con la misma muestra o, si es posible, obtenga una muestra nueva para el análisis.
Ensayo no válido.		Es imposible determinar la presencia o ausencia de SARS-CoV-2, Influenza A, e Influenza B. Repita el ensayo con la misma muestra o, si es posible, obtenga una muestra nueva para el análisis.
[Error]. Ensayo anulado		Es imposible determinar la presencia o ausencia de SARS-CoV-2, Influenza A, e Influenza B. Repita el ensayo con la misma muestra o, si es posible, obtenga una muestra nueva para el análisis.

Tabla 8: Interpretación de los resultados al ejecutar controles adicionales después de seguir el procedimiento “Validación del lote”**Control positivo**

Pantalla del analizador cobas® Liat®	Interpretación
Control pos. válido	Control pos. válido El control es positivo para la presencia del ARN del virus SARS-CoV-2, virus Influenza tipo A y el virus Influenza tipo B.
Ctrol. pos. no válido	Ctrol. pos. no válido El resultado no es válido. El control positivo debe volver a analizarse para obtener resultados válidos. Repita el proceso.

Nota: si la serie de repetición sigue siendo no válida, póngase en contacto con su representante local de Roche.

Control negativo

Pantalla del analizador cobas® Liat®	Interpretación
Control neg. válido	Control neg. válido El control es negativo para la presencia de ARN del virus SARS-CoV-2, Influenza tipo A e Influenza tipo B.
Ctrol. neg. no válido	Ctrol. neg. no válido El resultado no es válido. El control negativo debe volver a analizarse para obtener un resultado válido. Repita el proceso.

Nota: si la serie de repetición sigue siendo no válida, póngase en contacto con su representante local de Roche.

Limitaciones del procedimiento

- La prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ha sido evaluada únicamente para su uso junto con el kit de control de calidad cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y las presentes Instrucciones de uso. Las modificaciones que se realicen en los procedimientos pueden alterar el rendimiento de la prueba.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. No cabe esperar un porcentaje de concordancia del 100 % entre los resultados debido a las diferencias entre tecnologías indicadas anteriormente. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.
- Esta prueba está diseñada para la detección del ARN del SARS-CoV-2 y del virus de la Influenza A y la Influenza B en muestras de exudados nasofaríngeos y torundas nasales obtenidas en un sistema de medio de transporte universal (UTM) de Copan, un sistema de transporte universal de virus (UVT) de BD™, el medio Thermo Fisher™ Scientific Remel™ o la solución de suero salino al 0,9 %. La realización de la prueba en otros tipos de muestras o medios puede generar resultados inexactos.
- Como sucede con otras pruebas, los resultados negativos no excluyen la infección por SARS-CoV-2, Influenza A o Influenza B y no deberían utilizarse como criterio único para el tratamiento o para la toma de decisiones sobre la gestión del paciente.
- Pueden producirse resultados negativos falsos si una muestra se obtiene, transporta o manipula de manera incorrecta, si la cantidad de ARN no es suficiente para la detección o si uno o más virus diana inhiben la amplificación de otras dianas.
- Pueden producirse resultados no válidos si no hay volumen de muestra suficiente o si la muestra contiene sustancias inhibidoras que eviten la extracción y/o amplificación y detección de los ácidos nucleicos de la diana.

- Las mutaciones en las regiones diana cubiertas por la prueba cobas® SARS-CoV-2 Influenza A e Influenza B pueden afectar a la unión de cebadores y/o sondas e impedir la detección de la presencia del virus.
- Pueden obtenerse resultados falsos negativos o no válidos debido a la interferencia. La prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B incluye el control interno para permitir la identificación de muestras que contienen sustancias que podrían interferir con el aislamiento de ácidos nucleicos y la amplificación mediante PCR.
- Los resultados de diversos estudios analíticos revelan una posible inhibición competitiva en muestras con Influenza de título más bajo que también contienen SARS-CoV-2 con un título más alto. Debe considerarse una investigación adicional de los resultados negativos para la Influenza en caso de sospecha de coinfección y detección de Influenza, ya que requeriría un cambio en el procedimiento clínico.

Rendimiento no clínico — SARS-CoV-2

Características clave de rendimiento

El ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ha sido desarrollado sustituyendo básicamente los cebadores y sondas de RSV por los necesarios para detectar las dianas de SARS-CoV-2 en el ensayo cobas® Influenza A/B & RSV actual. Los estudios originales del ensayo cobas® Influenza A/B & RSV siguen siendo relevantes para el rendimiento de las dianas de Influenza A/B del ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Sensibilidad analítica

Los estudios del límite de detección (LoD) determinan la concentración detectable más abajo del SARS-CoV-2 a la que un porcentaje igual o superior al 95 % de todas las réplicas (positivos verdaderos) genera un resultado positivo para la prueba.

Para determinar el LoD para el SARS-CoV-2, se diluyó un cultivo de virus inactivado de un aislado de un paciente de EE. UU. (USA-WA1/2020, número de lote 324047, 3,16E+06 TCID₅₀/ml, ZeptoMetrix, NY, EE. UU.) en una matriz de exudados nasofaríngeos negativos con pooles. Se analizaron cinco niveles de concentración con 20 réplicas excepto el nivel de concentración más alto, que se analizó con 10 réplicas. En el estudio se utilizaron tres lotes de tubos de ensayo (aproximadamente el mismo número de réplicas por lote) y dos series de dilución independientes (igual número de réplicas por serie de dilución).

Tal como se muestra en la Tabla 9, el nivel de concentración con las tasas de positividad observadas iguales o superiores al 95 % fue de 0,012 TCID₅₀/ml (12 copias/ml) para SARS-CoV-2. Como se muestra en la Tabla 10, la tasa de positividad del 95 % prevista para el análisis Probit fue del 0,010 TCID₅₀/ml para SARS-CoV-2.

Tabla 9: Determinación del LoD mediante la cepa USA-WA1/2020

Cepa	Concentración [TCID ₅₀ /ml]	Concentración [copias/ml]	Total de resultados válidos	Tasa de positividad [%]	Ct medio*
USA-WA1/2020 (concentración de stock 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,048	49	10	100	32,6
	0,024	24	20	100	33,5
	0,012	12	20	100	35,2
	0,006	6	20	70	35,9
	0,003	3	20	25	36,7

* Los cálculos solo incluyen resultados positivos.

Tabla 10: Tasas de positividad del 95 % esperadas según el análisis Probit con la cepa USA-WA1/2020

Cepa	Tasa de positividad del 95 % esperada según el análisis Probit [TCID ₅₀ /ml]
USA-WA1/2020 (concentración de stock 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,010 IC del 95 % (0,007-0,018)

Reactividad/Inclusividad

El análisis *in silico* concluyó que la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B es capaz de detectar todas las secuencias de SARS-CoV-2 analizadas en bases de datos NCBI y GISAID mediante un diseño de diana dual (Tabla 11). Menos del 1,44 % de las secuencias analizadas presentaron desapareamientos no significativos en el gen RdRp, y de estas el 100 % tenía un apareamiento perfecto en el gen N. En cambio, menos del 0,69 % de las secuencias analizadas presentaron desapareamientos no significativos en el gen N, y de estas el 100 % tenía un apareamiento perfecto en el gen RdRp. Se identificó una secuencia con tres desapareamientos próximos al extremo 5' de la región de unión a la sonda del conjunto de detección del gen N. Esta secuencia presentaba un apareamiento perfecto del 100 % para el conjunto de detección de RdRp, por lo que no se prevé ningún impacto en el rendimiento del ensayo.

Tabla 11: Análisis *in silico* de inclusividad para SARS-CoV-2

Diana	Gen RdRp (ORF1ab)				Gen N			
Base de datos	NCBI		GISAID		NCBI		GISAID	
Número de secuencias	3552	100 %	27350	100 %	3342	100 %	27175	100 %
Secuencias con mutación	51	1,44 %	119	0,44 %	23	0,69 %	142	0,52 %
No detección prevista	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1	0,004 %

Reactividad cruzada – Análisis *in silico*

El análisis *in silico* para determinar las posibles reacciones cruzadas con todos los microorganismos incluidos en la Tabla 12 se llevó a cabo asignando los cebadores y las sondas de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B a las secuencias disponibles de la base de datos de NCBI. El porcentaje de homología de las secuencias que se alinearon parcialmente con los cebadores y las sondas de las dianas N y RdRp de SARS-CoV-2 se muestra en la tabla siguiente. Si alguno de los dos cebadores se había asignado a una secuencia de cadenas opuestas no muy alejadas, se marcaron las posibles amplificaciones. De acuerdo con este análisis *in silico*, no se espera una posible reactividad cruzada no deseada excepto para el SARS-CoV-1, que se analiza adicionalmente tal como se muestra en la Tabla 13.

Tabla 12: Organismos con homología con el SARS-CoV-2 N y los cebadores y las sondas RdRp

Cepa	Porcentaje de homología con N			Porcentaje de homología con RdRp		
	Cebador en sentido directo	Sonda	Cebador en sentido inverso	Cebador en sentido directo	Sonda	Cebador en sentido inverso
Coronavirus humano HKU1	-	-	-	-	-	81,50 %
SARS-coronavirus (SARS-CoV-1)	100,00 %	81,48 %	94,74 %	95,80 %	87,50 %	96,30 %
Coronavirus MERS	80,00 %	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	95,00 %	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	80,00 %	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	80,00 %	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	83,30 %	-	-
<i>Candida albicans</i>	90,00 %	-	-	83,30 %	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	85,00 %	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus salivarius</i>	-	-	89,47 %	-	-	-
Coronavirus humano 229E/OC43/NL63	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
Adenovirus (p. ej., C1 Ad. 71)	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
Metapneumovirus humano (hMPV)	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
Influenza A (todas las secuencias disponibles)	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
Influenza B (todas las secuencias disponibles)	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
Enterovirus (p. ej., EV68)	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
Virus respiratorio sincitial (RSV)	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
Rinovirus	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
<i>Bordetella pertussis</i>	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ninguna alineación detectada*			Ninguna alineación detectada*		

* Los cebadores y las sondas de las dianas N y RdRp de SARS-CoV-2 se sometieron al análisis BLAST con relación a todas las secuencias exclusivas con un valor de corte ≥ 80 %. En la tabla se muestran las identidades ≥ 80 %.

Reactividad cruzada – Análisis en laboratorio húmedo

Reactividad cruzada con SARS-CoV-1

La reactividad cruzada con SARS-CoV-1 se evaluó mediante el análisis del virus completo SARS-CoV-1 inactivado. Se diluyó un cultivo de SARS-CoV-1 con irradiación gamma (cepa Urbani, número de lote 58542036, BEI Resources, VA, EE. UU.) en exudados nasofaríngeos negativos con pools en UTM a una concentración de $1,0E+05$ UFP/ml. Como se muestra en la Tabla 13, el SARS-CoV-1 no interfirió con el rendimiento del ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Tabla 13: Reactividad cruzada del SARS-CoV-2 con el SARS-CoV-1

Concentraciones analizadas de SARS-CoV-1	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B			
	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	IPC
	Resultado	Resultado	Resultado	Ct
1,00E+05 UFP/ml	No detectado	No detectado	No detectado	31,6

Reactividad cruzada/Interferencia microbiana con otros microorganismos

La reactividad cruzada con otros microorganismos distintos de SARS-CoV-2/Influenza se evaluó con relación a un panel compuesto por 24 microorganismos. Las bacterias y la *Candida albicans* se analizaron con una concentración de $\geq 10^6$ unidades/ml. Los virus se analizaron con una concentración de $\geq 10^5$ unidades/ml, o con la concentración disponible más elevada. Como matrices de muestra se utilizaron exudados nasofaríngeos clínicos negativos con pools en UTM con o sin presencia de SARS-CoV-2 e Influenza A/B con una concentración $3 \times \text{LoD}$. No se observó reactividad cruzada ni interferencia microbiana para los microorganismos con las concentraciones analizadas.

Tabla 14: Organismos de posible reacción cruzada y concentraciones analizadas

Organismo de posible reacción cruzada	Concentración analizada*
Adenovirus	1,00E+05
Coronavirus humano 229E	1,00E+05
Coronavirus humano HKU1	1,00E+05
Coronavirus humano OC43	1,00E+05
Enterovirus humano D	1,00E+05
Metapneumovirus humano 27	1,00E+05
Rinovirus humano B	1,00E+05
Coronavirus MERS	1,00E+05
Virus de la parainfluenza tipo 1	1,00E+05
Virus de la parainfluenza tipo 2	1,00E+05
Virus de la parainfluenza tipo 3	1,00E+05
Virus de la parainfluenza tipo 4A	1,00E+05
Virus respiratorio sincitial (cepa A2)	1,00E+05
Coronavirus humano NL63	2,55E+04
<i>Bordetella pertussis</i>	1,00E+06
<i>Candida albicans</i>	1,00E+06
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06
<i>Legionella pneumophila</i>	1,00E+06
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,00E+06
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,00E+06
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7,90E+04
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5,00E+03

* CE/ml, UFC/ml, UI/ml, TCID₅₀/ml, partículas/ml, copias/ml o UFP/ml

Coinfección (infección competitiva)

La inhibición competitiva del ensayo cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B se evaluó realizando una serie de experimentos de dilución con muestras coinfectadas que incluían una diana del panel con concentración alta y otras dianas con concentración baja. El objetivo de estos experimentos era identificar concentraciones en las que la presencia de la diana en concentración alta inhibiera por competición la detección de las dianas en concentración baja. Las concentraciones bajas se definieron como $\sim 3 \times \text{LoD}$. Las dianas en concentraciones altas se definieron como títulos altos (Ct 20-24) o muy altos (Ct 12-16). Las muestras se analizaron en una serie de diluciones hasta que las dianas en concentraciones bajas se detectaron en la tasa de positividad del 100 %.

El SARS-CoV-2 inactivado (USA-WA1/2020), el cultivo de Influenza A (Brisbane/59/07) y el cultivo de Influenza B (Florida/04/06 y Colorado/06/2017) se prepararon en exudados nasofaríngeos negativos con pooles en una matriz de muestras en medio UTM. Se analizaron tres réplicas por condición. Las concentraciones analizadas en los experimentos de dilución en las que no se observó inhibición competitiva se presentan tanto en ID₅₀/ml como en copias/ml.

Puesto que la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B detecta ácidos nucleicos, los títulos virales también se presentan en copias/ml. La concentración de cada stock de virus en copias/ml se cuantificó mediante RT-ddPCR (PCR digital en gota con transcriptasa inversa) en un ensayo sencillo (singleplex) de diana única con cebadores para PCR específicos de la diana y conjuntos de sondas diseñados para amplificar de forma independiente la Influenza A, la Influenza B o el SARS-CoV-2 mediante el One-Step RT-ddPCR Advanced Kit for Probes (Bio Rad, n.º de ref. 1864021).

En la tabla siguiente (Tabla 15) encontrará un resumen de los resultados de las pruebas. La concentración de cada diana alta mostrada a continuación implica la obtención de una tasa de positividad del 100 % con concentraciones bajas de la diana a $3 \times \text{LoD}$.

Tabla 15: Inhibición competitiva - estudio de coinfección simulada de dianas de Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2

Cepa del virus usada para la diana con concentración alta	Concentración alta de la diana analizada			Concentración baja de la diana ($3 \times \text{LoD}$) detectada con concentración alta de la diana presente					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	Copias/ml	Valor de Ct medio	ID ₅₀ /ml	Copias/ml	ID ₅₀ /ml	Copias/ml	ID ₅₀ /ml	Copias/ml
A/Brisbane/59/07	1,40E+04	8,34E+08	12	N/A	N/A	1,20E-02	4,85E+02	3,60E-02	3,60E+01
B/Florida/04/06	2,00E+01	8,09E+05	21	3,00E-03	1,79E+02	N/A	N/A	3,60E-02	3,60E+01
B/Colorado/06/2017	7,00E+03	8,54E+05	20	N/A	N/A	N/A	N/A	3,60E-02	3,60E+01
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	3,60E+01	3,65E+04	24	3,00E-03	1,79E+02	1,20E-02	4,85E+02	N/A	N/A

N/A = no analizado

Se realizaron pruebas de inhibición competitiva adicionales estableciendo las concentraciones altas de la diana en los niveles observados en > 95 % de las muestras clínicas positivas para las dianas de la Influenza B y el SARS-CoV-2. En presencia de estas concentraciones muy altas de la diana, se consiguió la detección de dianas adicionales en la muestra para el SARS-CoV-2 a $4,50\text{E}-01$ ID₅₀/ml, para la Influenza A a $8,00\text{E}-01$ ID₅₀/ml y para la Influenza B a $3,20\text{E}+00$ ID₅₀/ml (Tabla 16).

Tabla 16: Inhibición competitiva con concentraciones muy altas de la diana - estudio de coinfección simulada de dianas de Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2

Cepa del virus usada para la diana con concentración muy alta	Concentración muy alta de la diana analizada			Concentración de la diana detectada con concentración muy alta de la diana presente					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	Copias/ml	Valor de Ct medio	ID ₅₀ /ml	Copias/ml	ID ₅₀ /ml	Copias/ml	ID ₅₀ /ml	Copias/ml
B/Florida/04/06	1,00E+03	4,04E+07	15	N/A	N/A	N/A	N/A	4,50E-01	4,56E+02
B/Colorado/06/2017	3,20E+05	3,94E+07	15	N/A	N/A	N/A	N/A	4,50E-01	4,56E+02
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	5,00E+03	5,07E+06	16	8,00E-01	4,77E+04	3,20E+00	1,29E+05	N/A	N/A

N/A = no analizado

Evaluación del rendimiento clínico – SARS-CoV-2

El rendimiento clínico de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para la detección del SARS-CoV-2 se evaluó por separado con muestras clínicas retrospectivas y prospectivas de individuos con sospecha de infección viral respiratoria compatible con COVID-19.

Evaluación del rendimiento clínico con muestras clínicas retrospectivas

El rendimiento clínico de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para la detección del SARS-CoV-2 se evaluó utilizando 56 muestras clínicas nasofaríngeas remanentes positivas para el SARS-CoV-2 conocidas y 231 muestras clínicas negativas recogidas antes de la pandemia de COVID-19 (una combinación de muestras de exudados nasofaríngeos y torundas nasales) en medio UTM de pacientes con sospecha de infección respiratoria. El análisis de las muestras clínicas retrospectivas se realizó con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y un ensayo de RT-PCR para SARS-CoV-2 de alta sensibilidad autorizado por la FDA.

Como se muestra en la Tabla 17, las 56 muestras positivas para SARS-CoV-2 resultaron positivas tanto con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en el cobas® Liat® System como con la prueba comparativa.

Como se muestra en la Tabla 17, 229 muestras negativas válidas resultaron negativas para SARS-CoV-2 tanto con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B como con el ensayo de comparación. Cinco de las 231 muestras clínicas negativas generaron un resultado inicial no válido con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B: 3 muestras que generaron resultados válidos en la repetición del análisis se incluyeron en el análisis y 2 muestras que generaron resultados no válidos repetidos se excluyeron del análisis, lo que supone 229 muestras negativas válidas. Una muestra negativa resultó positiva para influenza A con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B; el resultado se confirmó con un ensayo molecular para influenza autorizado por la FDA.

En el caso de las muestras retrospectivas, los resultados de la evaluación del rendimiento clínico demostraron una concordancia de positividad del 100 % y una concordancia de negatividad del 100 % con relación al ensayo de comparación.

Tabla 17: Comparación del rendimiento clínico con un ensayo RT-PCR para SARS-CoV-2 autorizado por la FDA – Muestras retrospectivas

		Ensayo de comparación para SARS-CoV-2	
		Positiva	Negativa
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en el cobas® Liat® System	Positiva	56	0
	Negativa	0	229*

* En el análisis no se incluyeron 2 muestras no válidas repetidas.

CPP 100 % (IC del 95 %: 93,6-100 %)

CPN 100 % (IC del 95 %: 98,4-100 %)

Evaluación del rendimiento clínico con muestras clínicas prospectivas

El rendimiento clínico de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B para la detección de SARS-CoV-2 se evaluó con pares de muestras clínicas de exudado nasofaríngeo (ENF) y torundas nasales (NS) obtenidas prospectivamente en medio UTM de pacientes con sospecha de infección respiratoria; las muestras NS estaban formadas por muestras obtenidas por el personal sanitario o por el propio paciente. El análisis de las muestras clínicas prospectivas se realizó con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y se compararon los resultados de las muestras ENF con un ensayo de RT-PCR multiplex de alta sensibilidad autorizado por la FDA (método de referencia).

No se detectaron coinfecciones con SARS-CoV-2 e influenza A/B. Ninguna de las muestras analizadas en la evaluación del rendimiento resultaron positivas para influenza A o influenza B con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Para las muestras prospectivas, se inscribió un total de 963 sujetos en el estudio. 2 de ellos no reunieron los criterios de elegibilidad. Además, se excluyeron 26 muestras ENF debido a resultados no válidos o por falta de resultados del analizador o el método de referencia. Por lo tanto, se trabajó con un total de 935 muestras ENF que podían ser evaluadas con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y el método de referencia y que se incluyeron en el análisis del rendimiento. Además, un total de 930 pares de muestras NS resultaron evaluables para el análisis con la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y el método de referencia.

Como se muestra en la Tabla 18 para muestras ENF prospectivas, la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B demostró una concordancia de positividad del 95,2 % y una concordancia de negatividad del 99,6 % en comparación con el método de referencia para la detección de SARS-CoV-2.

Tabla 18: Comparación del rendimiento clínico con el método de referencia – Muestras ENF prospectivas

		Método de referencia Resultado para SARS-CoV-2	
		Positiva	Negativa
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en el cobas® Liat® System Exudado nasofaríngeo (ENF)	Positiva	79	3 ^a
	Negativa	4 ^a	849

CPP 95,2 % (IC del 95 %: 88,3-98,1 %)

CPN 99,6 % (IC del 95 %: 99,0-99,9 %)

^a Siete resultados discordantes entre muestras ENF analizadas con la prueba **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** y el método de referencia mostraron valores de Ct tardíos, indicativos de muestras de sujetos con cargas virales próximas o por debajo del límite de detección de ambos ensayos.

Como se muestra en la Tabla 19 para las muestras NS prospectivas, la prueba **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** demostró una concordancia de positividad del 96,4 % y una concordancia de negatividad del 99,5 % en comparación con los resultados de los pares de muestras ENF del método de referencia para la detección de SARS-CoV-2.

Tabla 19: Comparación del rendimiento clínico con el método de referencia – Muestras NS prospectivas

		Método de referencia Resultado para SARS-CoV-2	
		Positiva	Negativa
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en el cobas® Liat® System Torunda nasal (NS)	Positiva	80	4 ^a
	Negativa	3 ^a	843

CPP 96,4 % (IC del 95 %: 89,9-98,8 %)

CPN 99,5 % (IC del 95 %: 98,8-99,8 %)

^a Siete resultados discordantes entre pares de muestras NS y ENF analizadas con la prueba **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** y el método de referencia mostraron valores de Ct tardíos, indicativos de muestras de sujetos con cargas virales próximas o por debajo del límite de detección de ambos ensayos.

Rendimiento no clínico — Influenza A/B

Sensibilidad analítica

El límite de detección (LoD) se evaluó con 3 cepas de Influenza A y 2 cepas de Influenza B. El LoD se determinó mediante estudios de dilución en los que se utilizaron estos valores de virus. Los virus se añadieron a una matriz de muestras de exudados nasofaríngeos (ENF) negativas en UTM. El LoD se determinó en 2×10^{-3} - 2×10^{-2} TCID₅₀/ml para las cepas de Influenza A y en 2×10^{-3} - 4×10^{-3} TCID₅₀/ml para las cepas de Influenza B (Tabla 20).

Tabla 20: Determinación del LoD para las cepas de Influenza A e Influenza B

Cepa del virus	LoD (TCID ₅₀ /ml)
A/Brisbane/10/07	$2,0 \times 10^{-2}$
A/Brisbane/59/07	$2,0 \times 10^{-3}$
A/NY/01/2009	$2,0 \times 10^{-2}$
B/Florida/04/06	$2,0 \times 10^{-3}$
B/Malaysia/2506/04	$4,0 \times 10^{-3}$

Nota: se evaluó la sensibilidad analítica de la prueba cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y resultó ser equivalente a la de la prueba cobas® Influenza A/B & RSV utilizando cultivos de A/Brisbane/59/07 y B/Florida/04/06 (datos nos mostrados).

Reproducibilidad

El estudio de reproducibilidad determina la variabilidad total del ensayo para detectar la Influenza A/B entre usuarios, centros de estudio, días de análisis, analizadores y lotes de tubos de ensayo. La reproducibilidad se evaluó en 3 centros. Dos usuarios en cada uno de los 3 centros analizaron un panel de reproducibilidad de 10 miembros por triplicado en 5 días diferentes, con un total de ~900 procesos (10 miembros del panel × 3 réplicas × 2 usuarios × 5 días × 3 centros). Se utilizaron nueve analizadores y 3 lotes de tubos de ensayo. El panel de reproducibilidad incluye un negativo alto, un positivo bajo y un positivo medio para cada diana de Influenza A y B, además de una muestra negativa. Para un virus determinado, el resultado esperado para el miembro del panel negativo verdadero y negativo alto es “No detectado”, mientras que el resultado esperado para el miembro del panel positivo bajo y positivo moderado es “Detectado”. En la Tabla 21 y la Tabla 22 se muestra el porcentaje de concordancia con resultado esperado, el valor Ct medio y el % de CV del valor Ct de cada centro.

Tabla 21: Reproducibilidad para Influenza A

Muestra	Centro 1			Centro 2			Centro 3			Total	
	Concordancia con resultado esperado	Ct medio	% CV de Ct	Concordancia con resultado esperado	Promedio Ct	% CV de Ct	Concordancia con resultado esperado	Promedio Ct	% CV de Ct	Concordancia con resultado esperado	IC al 95 %
Negativo	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0- 100,0 %
Negativo alto para Influenza A*	29/30	37,0	-	30/30	-	-	29/30	35,7	-	88/90 (97,8 %)	92,3- 99,4 %
Positivo bajo para Influenza A*	30/30	32,7	2,9 %	30/30	32,1	1,6 %	30/30	32,3	1,6 %	90/90 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Positivo moderado para Influenza A*	30/30	30,4	1,0 %	30/30	30,0	1,2 %	30/30	30,1	0,9 %	90/90 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Negativo alto para Influenza B*	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0- 100,0 %
Positivo bajo para Influenza B*	30/30	-	-	30/30	-	-	29/29 [†]	-	-	89/89 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Positivo moderado para Influenza B*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Concordancia total	209/210 (99,5 %)			212/212 (100,0 %)			208/209 (99,5 %)			629/631 (99,7 %)	98,9- 100,0 %

[†] Una de las 30 réplicas bajo positivo para Influenza B generó un resultado “Ensayo no válido. Repita el ensayo” y no se repitió el análisis.

* Guía para el personal del sector y de la FDA para establecer las características de rendimiento de los dispositivos in vitro para la detección o detección y diferenciación de los virus de la influenza. Documento publicado el 15 de julio de 2011.

Tabla 22: Reproducibilidad para Influenza B

Muestra	Centro 1			Centro 2			Centro 3			Total	
	Concordancia con resultado esperado	Promedio Ct	% CV de Ct	Concordancia con resultado esperado	Promedio Ct	% CV de Ct	Concordancia con resultado esperado	Promedio Ct	% CV de Ct	Concordancia con resultado esperado	IC al 95 %
Negativo	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0- 100,0 %
Negativo alto para Influenza A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Positivo bajo para Influenza A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Positivo moderado para Influenza A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Negativo alto para Influenza B*	29/30	35,1	-	31/31	-	-	30/30	-	-	90/91 (98,9 %)	94,0- 99,8%
Positivo bajo para Influenza B*	30/30	31,9	1,8 %	30/30	31,6	1,4 %	29/29 [†]	31,6	1,5 %	89/89 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Positivo moderado para Influenza B*	30/30	30,8	1,3 %	30/30	30,4	1,4 %	30/30	30,5	1,3 %	90/90 (100,0 %)	95,9- 100,0 %
Concordancia total	209/210 (99,5 %)			212/212 (100,0 %)			208/209 (99,5 %)			629/631 (99,7 %)	98,9- 100,0 %

[†] Una de las 30 réplicas bajo positivo para Influenza B generó un resultado “Ensayo no válido. Repita el ensayo” y no se repitió el análisis.

* Guía para el personal del sector y de la FDA para establecer las características de rendimiento de los dispositivos in vitro para la detección o detección y diferenciación de los virus de la influenza. Documento publicado el 15 de julio de 2011.

Reactividad/Inclusividad

El estudio de reactividad evalúa la posibilidad de detectar cepas de Influenza representativas de la diversidad temporal y geográfica. La reactividad/inclusividad se evaluó con 28 cepas de Influenza A y 15 de Influenza B. Las cepas de Influenza A incluyeron 14 cepas de Influenza A/H1 (incluidas 3 cepas H1N1 pdm09), 12 cepas de Influenza A/H3 (incluida 1 cepa H3N2v), 1 cepa de Influenza A/H7N9 y 1 cepa recombinante de Influenza A/H5N1. Las cepas de Influenza B incluyeron cepas de los tipos de linaje Victoria y Yamagata. Todas las cepas se detectaron a las concentraciones analizadas (Tabla 23).

Tabla 23: Resultados del análisis de las cepas de Influenza A e Influenza B

Cepa del virus	Tipo/Subtipo	Concentración de la prueba	Resultado para Influenza A	Resultado para Influenza B
A/Aichi/2/68	Virus de la Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/Alice	Virus de la Influenza A/H3N2	$5,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/Anhui/1/2013	Influenza A, H7N9 (linaje de Eurasia)	$1,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Brisbane/10/07	Virus de la Influenza A/H3N2	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Brisbane/59/07	Virus de la Influenza A/H1N1	$2,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Cambodia/X0810301/2013(H5N1)-PR8-IDCDC-RG34B	Influenza A/H5N1 recombinante	$2,5 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/Denver/1/57	Virus de la Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/FM/1/47	Virus de la Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/H3/Perth/16/09	Virus de la Influenza A/H3N2	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Hong Kong/8/68	Virus de la Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Indiana/8/2011	Influenza A/H3N2v	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Mal/302/54	Virus de la Influenza A/H1N1	$4,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/MRC2	Influenza A/H3	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/New Caledonia/20/99	Virus de la Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/New Jersey/8/76	Virus de la Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/NY/01/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/NY/02/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2,5 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/NY/03/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Port Chalmers/1/73	Virus de la Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/PR/8/34	Virus de la Influenza A/H1N1	$5,0 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Solomon Island/3/2006	Virus de la Influenza A/H1N1	$5,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Swine/1976/31	Virus de la Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/Swine/Iowa/15/30	Virus de la Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/Texas/50/2012	Virus de la Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Victoria/3/75	Virus de la Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	-
A/Victoria/361/2011	Virus de la Influenza A/H3N2	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A>Weiss/43	Virus de la Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	+	-
A/Wisconsin/67/05	Virus de la Influenza A/H3N2	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	-
B/Allen/45	Influenza B	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Brisbane/60/2008	Influenza B (linaje Victoria)	$1,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Florida/04/06	Influenza B (linaje Yamagata)	$2,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Florida/07/04	Influenza B (linaje Yamagata)	$5,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/GL/1739/54	Influenza B	$2,0 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/HongKong/5/72	Influenza B	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Lee/40	Influenza B	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Malaysia/2506/04	Influenza B (linaje Victoria)	$4,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Maryland/1/59	Influenza B	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Mass/3/66	Influenza B	$1,0 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Massachusetts/2/2012	Influenza B (linaje Yamagata)	$5,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Nevada/03/2011	Influenza B (linaje Victoria)	$2,5 \times 10^{-1}$ CEID ₅₀ /ml	-	+

Cepa del virus	Tipo/Subtipo	Concentración de la prueba	Resultado para Influenza A	Resultado para Influenza B
B/Taiwan/2/62	Influenza B	$2,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Texas/6/2011	Influenza B (linaje Yamagata)	$1,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	-	+
B/Wisconsin/1/2010	Influenza B (linaje Yamagata)	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	-	+

Reactividad cruzada

El estudio de reactividad cruzada evalúa la posible reactividad cruzada con microorganismos diferentes a la Influenza y que pueden estar presentes en muestras de exudado nasofaríngeo. La reactividad cruzada se evaluó con un panel compuesto por ADN genómico humano y 35 microorganismos. Las bacterias y la *Candida albicans* se analizaron con una concentración de $\geq 10^6$ UFC/ml. Los virus se analizaron con una concentración de $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml o con la concentración disponible más elevada. No se observó reactividad cruzada para el ADN genómico humano o los microorganismos con la concentración analizada (Tabla 24).

Tabla 24: Resultados del análisis de la reactividad cruzada para Influenza A/B

Microorganismo	Concentración de la prueba	Resultado para Influenza A	Resultado para Influenza B
Adenovirus tipo 1	$9,0 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Adenovirus tipo 7	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Citomegalovirus	$4,5 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Virus de Epstein-Barr	$2,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Virus del herpes simple	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Coronavirus humano 229E	$8,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Coronavirus humano OC43	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Enterovirus humano 68	$1,0 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Metapneumovirus humano	$7,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Parainfluenza humana tipo 1	$3,7 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Parainfluenza humana tipo 2	$7,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Parainfluenza humana tipo 3	$4,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Rinovirus humano tipo 1A	$8,0 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Sarampión	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Virus de las paperas	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	-	-
Virus de la varicela zóster	$4,4 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	$2,2 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Candida albicans</i>	$4,2 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	-	-
<i>Corynebacterium sp</i>	$3,6 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Escherichia coli</i>	$1,9 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	$2,3 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Lactobacillus sp</i>	$1,9 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	$6,7 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$2,5 \times 10^6$ UFC/ml	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	$2,8 \times 10^6$ copias/ml [†]	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	$2,9 \times 10^6$ copias/ml [†]	-	-

Microorganismo	Concentración de la prueba	Resultado para Influenza A	Resultado para Influenza B
<i>Neisseria elongata</i>	2,0×10 ⁶ UFC/ml	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,2×10 ⁶ UFC/ml	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,3×10 ⁶ UFC/ml	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4×10 ⁶ UFC/ml	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,9×10 ⁶ UFC/ml	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8×10 ⁶ UFC/ml	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5×10 ⁶ UFC/ml	-	-
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,3×10 ⁶ UFC/ml	-	-
ADN genómico humano	1,0×10 ⁴ copias/ml	-	-

† Las pruebas se realizaron con ADN genómico debido a las dificultades de propagación de estas bacterias.

Microorganismos interferentes

El estudio de microorganismos interferentes evalúa si los microorganismos distintos de la Influenza que pueden estar presentes en las muestras de exudado nasofaríngeo pueden interferir en la detección de Influenza A o Influenza B. El panel compuesto por ADN genómico humano y 35 microorganismos utilizado en el estudio de reactividad cruzada se analizó para la detección de posibles interferencias. Las bacterias y la *Candida albicans* se analizaron con una concentración de $\geq 10^6$ UFC/ml y los virus se analizaron con una concentración de $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml o la concentración más alta disponible, en presencia de 1 cepa de Influenza A y 1 cepa de Influenza B a una concentración de $\sim 3 \times \text{LoD}$ en una matriz de ENF negativas en UTM. Los resultados demuestran que la presencia de ADN genómico humano o de los microorganismos en las concentraciones analizadas no interfieren en la detección de Influenza A o Influenza B (Tabla 25).

Tabla 25: Resultados del estudio de microorganismos interferentes en la detección de Influenza A/B

Microorganismo	Concentración de la prueba	1 cepa de Influenza A y 1 cepa de Influenza B a $\sim 3 \times \text{LoD}$	
		Resultado para Influenza A	Resultado para Influenza B
Adenovirus tipo 1	9,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Adenovirus tipo 7	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Citomegalovirus	4,5×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Virus de Epstein-Barr	2,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Virus del herpes simple	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Coronavirus humano 229E	8,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Coronavirus humano OC43	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Enterovirus humano 68	1,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Metapneumovirus humano	7,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Parainfluenza humana tipo 1	3,7×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Parainfluenza humana tipo 2	7,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Parainfluenza humana tipo 3	4,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Rinovirus humano tipo 1A	8,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Sarampión	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Virus de las paperas	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Virus de la varicela zóster	4,4×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+

Microorganismo	Concentración de la prueba	1 cepa de Influenza A y 1 cepa de Influenza B a $\sim 3 \times \text{LoD}$	
		Resultado para Influenza A	Resultado para Influenza B
<i>Bordetella pertussis</i>	$2,2 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Candida albicans</i>	$4,2 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	+	+
<i>Corynebacterium sp</i>	$3,6 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Escherichia coli</i>	$1,9 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	$2,3 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Lactobacillus sp</i>	$1,9 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Legionella pneumophila</i>	$6,7 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$2,5 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	$2,8 \times 10^6$ copias/ml [†]	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	$2,9 \times 10^6$ copias/ml [†]	+	+
<i>Neisseria elongata</i>	$2,0 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	$2,2 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$2,3 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	$2,4 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$1,9 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$1,8 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	$2,5 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
<i>Streptococcus salivarius</i>	$4,3 \times 10^6$ UFC/ml	+	+
ADN genómico humano	$1,0 \times 10^4$ copias/ml	+	+

[†] Las pruebas se realizaron con ADN genómico debido a las dificultades de propagación de estas bacterias.

Sustancias interferentes

Se evaluaron las posibles sustancias interferentes que podrían encontrarse en las muestras respiratorias. Se analizaron concentraciones relevantes médica y/o fisiológicamente de posibles sustancias interferentes con 2 cepas de Influenza A y 2 cepas de Influenza B con una concentración de $\sim 3 \times \text{LoD}$. Como se muestra en la Tabla 26, las sustancias en las concentraciones analizadas no interfirieron en la detección de Influenza A ni Influenza B.

Tabla 26: Resultados del estudio de sustancias interferentes en la detección de Influenza A/B

Possible sustancia interferente	Ingrediente activo	Concentración
Mucina: glándula submaxilar de bovino, tipo I-S	Proteína de mucina purificada	5 mg/ml
Sangre	-	5 % (v/v)
Aerosol nasal — Afrin	Oximetazolina	5 % (v/v)
Corticosteroides nasales — Veramyst	Fluticasona	5 % (v/v)
Gel nasal — Zicam	Galphimia glauca, histamina hydrochloricum, Luffa operculata, Sulphur	5 % (v/v)
Pastillas para el dolor de garganta, anestésico y analgésico oral — Cepacol	Benzocaína, mentol	5 mg/ml
Antibiótico, ungüento nasal — Bactroban	Mupirocina	5 mg/ml
Medicamento antiviral — Relenza	Zanamivir	5 mg/ml
Medicamento antiviral — Tamiflu	Oseltamivir	7,5 mg/ml
Antimicrobiano sistémico	Tobramicina	4 µg/ml

Estudios clínicos — Influenza A/B

El rendimiento clínico del ensayo se evaluó en 12 centros sanitarios con certificado de exención CLIA. Las muestras de exudados nasofaríngeos (ENF) prospectivas se obtuvieron de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria en EE. UU. durante las temporadas de gripe de 2013-2014 y 2014-2015, y se analizaron prospectivamente en los centros de estudio. Además, se obtuvieron muestras ENF retrospectivas de 2 laboratorios de referencia y se distribuyeron a 3 de los 12 centros participantes, donde se analizaron. El análisis de las muestras retrospectivas se realizó en la carga de trabajo diaria de estos centros.

Cada muestra de paciente se analizó con la prueba para Influenza A/B y una prueba de laboratorio de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real multiplex autorizada por la FDA (prueba comparativa). Se compararon los resultados de Influenza A/B con los resultados de la prueba comparativa. En el análisis de rendimiento se incluyó un total de 1.350 muestras ENF prospectivas y 292 muestras ENF retrospectivas.

Para las muestras prospectivas, se inscribió un total de 1.421 sujetos en el estudio. 41 muestras de estos sujetos no reunieron los criterios de elegibilidad. Además, se excluyeron 17 y 13 muestras debido a resultados no válidos del analizador y las pruebas comparativas, respectivamente. Así, en el análisis de rendimiento se incluyeron un total de 1.350 muestras de exudado nasofaríngeo (ENF) prospectivas (Tabla 27 y Tabla 28). En comparación con la prueba comparativa, el ensayo presentó una concordancia de positividad del 98,3 % y 95,2 % para Influenza A e Influenza B, respectivamente, y una concordancia de negatividad del 96,0 % y 99,4 % para Influenza A e Influenza B, respectivamente.

Tabla 27: Rendimiento clínico con muestras ENF prospectivas — Influenza A

		Prueba comparativa				%	IC al 95 %
		Positivo	Negativo	Total			
Liat	Positivo	172	47 ^a	219	Concordancia de positividad	98,3 %	(95,1-99,4 %)
	Negativo	3	1128	1131			
Total		175	1175	1350	Concordancia de negatividad	96,0 %	(94,7-97,0 %)

^a Cuarenta y una muestras positivas según cobas® Influenza A/B pero negativas mediante RT-PCR en laboratorio se analizaron mediante PCR/secuenciación. De ellas, 18 resultaron positivas y 23 resultaron negativas mediante PCR/secuenciación.

Tabla 28: Rendimiento clínico con muestras ENF prospectivas — Influenza B

		Prueba comparativa				%	IC al 95 %
		Positivo	Negativo	Total			
Liat	Positivo	40	8 ^a	48	Concordancia de positividad	95,2 %	(84,2-98,7 %)
	Negativo	2	1300	1302			
Total		42	1308	1350	Concordancia de negatividad	99,4 %	(98,8-99,7 %)

^a Seis muestras positivas para cobas® Influenza A/B pero negativas mediante RT-PCR en laboratorio se analizaron mediante PCR/secuenciación. De ellas, 5 resultaron positivas y 1 resultó negativa mediante PCR/secuenciación.

Para las muestras retrospectivas, se analizó un total de 300 muestras en los centros clínicos. De estas, se excluyeron 5 y 3 muestras debido a resultados no válidos del sistema y a las pruebas comparativas, respectivamente. Así, en el análisis de rendimiento se incluyeron un total de 292 muestras de exudado nasofaríngeo (ENF) retrospectivas (Tabla 29 y Tabla 30). Con relación a la prueba comparativa, se obtuvo una concordancia de positividad del 98,7 % y 99,0 % para Influenza A e Influenza B, respectivamente, y una concordancia de negatividad del 99,1 % y 99,5 % para Influenza A e Influenza B, respectivamente.

Tabla 29: Rendimiento clínico con muestras ENF retrospectivas — Influenza A

		Prueba comparativa			%	IC al 95 %
		Positivo	Negativo	Total		
Liat	Positivo	76	2 ^a	78	Concordancia de positividad	98,7 % (93,0-99,8 %)
	Negativo	1	213	214		
	Total	77	215	292	Concordancia de negatividad	99,1 % (96,7-99,7 %)

^a Una muestra positiva para cobas® Influenza A/B pero negativa mediante RT-PCR en laboratorio se analizó mediante PCR/secuenciación. Esta muestra resultó negativa mediante PCR/secuenciación.

Tabla 30: Rendimiento clínico con muestras ENF retrospectivas — Influenza B

		Prueba comparativa			%	IC al 95 %
		Positivo	Negativo	Total		
Liat	Positivo	97	1	98	Concordancia de positividad	99,0 % (94,4-99,8 %)
	Negativo	1	193	194		
	Total	98	194	292	Concordancia de negatividad	99,5 % (97,1-99,9 %)

Durante el análisis de las muestras prospectivas y retrospectivas del estudio clínico, la tasa de resultados no válidos iniciales del ensayo fue del 1,8 % (29/1.656 muestras, IC al 95 %: 1,2-2,5 %). De estas 29 muestras con resultados no válidos iniciales, 5 muestras tuvieron 2 análisis no válidos o cancelados, 16 muestras tuvieron 1 análisis no válido y no se repitieron debido a la inexistencia de muestras residuales y 8 muestras tuvieron un análisis no válido inicial y una repetición de la prueba por las instrucciones de uso del producto con un resultado válido.

Después de añadir las dianas del ensayo para el SARS-CoV-2, se realizó un estudio utilizando muestras clínicas retrospectivas en bancos para demostrar que la sensibilidad y la inclusividad de las dianas existentes de la Influenza A y B permanecían inalteradas. Para realizar este estudio, se analizaron 11 muestras de exudados nasofaríngeos procedentes de pacientes con infección confirmada por Influenza A (n = 5) o Influenza B (n = 6) en paralelo con las pruebas cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B y cobas® Influenza A/B & RSV. En este estudio también se analizó el panel de virus de la Influenza humana CDC 2019, incluidas dos cepas adicionales de la Influenza A (H1N1 cepa Brisbane/02/2018 y H3N2 cepa Perth/16/2009) y dos cepas de la Influenza B (Victoria linaje Colorado/06/2017 y Yamagata linaje Phuket/3073/2013). Los rangos de Ct de la muestra incluida en el estudio oscilaron entre 17,3 y 36,0. La concordancia de ambas secuencias de pruebas con resultados esperados fue del 100 % (15/15).

Códigos de error

El informe de resultados puede contener códigos de error como los descritos en la Tabla 31, según los posibles errores de la serie. Si tiene alguna pregunta, póngase en contacto con su representante del servicio técnico de Roche.

Tabla 31: Códigos de error y definiciones

Resumen de códigos de error			
Códigos de error	Muestra	Control negativo	Control positivo
g0*	El IPC está fuera de rango. Repita el proceso.	El IPC está fuera de rango. Repita el proceso.	El IPC está fuera de rango. Repita el proceso.
g1			
g2			
g3			
g4			
x4	Una o más dianas están fuera de rango. Repita el proceso.	N/A	N/A
FP	N/A	Una o más dianas están fuera de rango. Repita el proceso.	N/A
b1	N/A	N/A	La diana está fuera de rango. Repita el proceso.
b2			
b4			
a1	N/A	N/A	La diana está fuera de rango. Repita el proceso.
a2			
a4			
r1	N/A	N/A	La diana está fuera de rango. Repita el proceso.
r2			
r3			
r4			

Nota: * el código de error g0 no aparece para el control positivo.

Información adicional












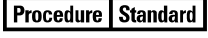








































Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Muestras de exudados nasofaríngeos y torundas nasales obtenidas en el sistema UTM de Copan, el sistema UVT de BD™ o el Thermo Fisher™ Remel (M4®, M4RT®, M5®, M6®) y suero salino al 0,9%.
Cantidad mínima de muestra necesaria	Aproximadamente 0,2 ml
Duración de la prueba	Los resultados están disponibles al cabo de aproximadamente 20 minutos tras la carga de la muestra en el instrumento.

Símbolos

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

Tabla 32: Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de diagnóstico mediante PCR de Roche

 Age/DOB Edad o fecha de nacimiento	 Dispositivo no apto para pruebas cerca del paciente	 QS IU/PCR UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.
 SW Software auxiliar	 Dispositivo no apto para autoexamen	 SN Número de serie
 Assigned Range [copies/mL] Intervalo asignado (copias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)</i>	 Site Centro
 Assigned Range [IU/mL] Intervalo asignado (UI/ml)	 No deben reutilizarse	 Procedure Standard Procedimiento estándar
 EC REP Representante autorizado en la Comunidad Europea	 Mujeres	 STERILE EO Esterilizado con óxido de etileno
 BARCODE Hoja de datos del código de barras	 Para evaluación del rendimiento IVD únicamente	 Almacenar en la oscuridad
 LOT Código de serie	 GTIN Global Trade Item Number (número mundial de un artículo comercial)	 Límite de temperatura
 Riesgo biológico	 Importador	 TDF Archivo de definición de pruebas
 REF Número de catálogo	 IVD Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado hacia arriba
 Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> .	 LLR Límite inferior del intervalo asignado	 Procedure UltraSensitive Procedimiento ultrasensible
 Collect Date Fecha de recogida	 Hombres	 UDI Identificación exclusiva del dispositivo
 Consulte las instrucciones de uso	 Fabricante	 ULR Límite superior del intervalo asignado
 Suficiente para <n> pruebas	 CONTROL - Control negativo	 Urine Fill Line Línea de llenado de orina
 CONTENT Contenido del kit	 Sin esterilizar	 Rx Only Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.
 CONTROL Control	 Nombre del paciente	 Fecha de caducidad
 Fecha de fabricación	 Número del paciente	
 Dispositivo para pruebas cerca del paciente	 Abrir aquí	
 Dispositivo para autoexamen	 CONTROL + Control positivo	
	 QS copies / PCR Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.	

Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su afiliada local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabla 33: Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Fabricado en los EE. UU.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas comerciales y patentes

Consulte <http://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Bibliografia

1. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-9. PMID: 32235945.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. PMID: 32007143.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. PMID: 31978945.
4. World Health Organization. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary. Updated April 19, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html.
6. Faust JS, Del Rio C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med*. 2020. PMID: 32407441.
7. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382:692-4. PMID: 31978293.
8. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020. PMID: 32196707.
9. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J*. 2020;55. PMID: 32269086.
10. Basile K, Kok J, Dwyer DE. Point-of-care diagnostics for respiratory viral infections. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:75-83. PMID: 29251007.
11. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48. PMID: 28869984.
12. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 3:S139-70. PMID: 24200831.
13. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated May 5, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated on May 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html>.
17. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim Guidance. May 13, 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)).

Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 3.0 04/2022	<p>Se ha añadido el apartado Evaluación del rendimiento clínico con muestras clínicas prospectivas y se han clarificado las muestras utilizadas para la evaluación clínica con muestras retrospectivas.</p> <p>Se ha eliminado la referencia a la versión 3.2 del programa.</p> <p>Se ha actualizado la nota a pie de página de la Tabla 12 para reflejar el método de alineación usado.</p> <p>Se ha actualizado la página de símbolos armonizados.</p> <p>Se han actualizado los Operadores Económicos.</p> <p>Se ha actualizado el apartado Marcas registradas y patentes.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>
Doc Rev. 4.0 11/2022	<p>Se han actualizado las pipetas de transferencia incluidas en el kit cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B por los paquetes de pipetas de transferencia cobas® (P/N 09329676001).</p> <p>Se ha incluido la declaración "Fabricado en".</p> <p>Se ha actualizado el apartado Marcas registradas y patentes, incluido el enlace.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>