

cobas[®] eplex
respiratory pathogen panel 2
(panel de patógenos respiratorios 2)
Prospecto

Para uso diagnóstico *in vitro*.
Exclusivamente para uso profesional en laboratorio

P/N: 09556486001



GenMark Diagnostics, Inc.
5964 La Place Court
Carlsbad, CA 92008
EE.UU.
+1 760 448 4300



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Países Bajos

Persona responsable en el Reino Unido

Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 - UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ, Reino Unido

Tabla de contenido

Uso previsto	4
Resumen y explicación de la prueba	4
Resumen de microorganismos detectados	6
Principios tecnológicos.....	8
Material proporcionado	9
Composición de los reactivos	9
Conservación, estabilidad y manipulación de los reactivos	10
Material no proporcionado	10
Equipo	10
Consumibles	10
Advertencias y precauciones	11
Generales.....	11
Seguridad	11
Laboratorio.....	12
Obtención, manipulación y almacenamiento de las muestras.....	13
Procedimiento.....	13
Notas sobre el procedimiento.....	13
Procedimiento detallado.....	14
Control de calidad.....	15
Controles internos.....	15
Controles externos.....	16
Resultados.....	16
Resultados para la influenza A.....	17
Informes de pruebas	18
Informe de detección.....	18
Informe de control externo.....	18
Informe abreviado	18
Limitaciones del procedimiento	18
CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO	20
Rendimiento clínico para el SARS-CoV-2.....	20
Características de rendimiento analítico	21
Paneles RP y RP2 cobas® eplex	21
Límite de detección del SARS-CoV-2.....	21

cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (panel de patógenos respiratorios 2)

Límite de detección para todas las demás dianas del panel RP2	21
Reactividad analítica (inclusividad)	23
Especificidad analítica (reactividad cruzada y exclusividad)	31
Análisis <i>in silico</i> de los ensayos del SARS-CoV-2 del panel RP2 cobas® eplex	32
Especificidad analítica (reactividad cruzada y exclusividad) de otras dianas del panel RP2	33
Reproducibilidad	35
Muestras con microorganismos codetectados	39
Equivalencia entre las matrices de muestra	39
Sustancias interferentes	40
Pruebas complementarias de otras posibles sustancias interferentes	41
Arrastre y contaminación cruzada	41
Resolución de problemas	42
Servicio técnico	43
Glosario de símbolos	43
Bibliografía	44
Revisión del documento	47
Marcas comerciales	47
Información sobre patentes	47

USO PREVISTO

El panel de pruebas de patógenos respiratorios 2 **cobas® eplex** respiratory pathogen panel 2 (panel RP2) es una prueba múltiple de diagnóstico *in vitro* de ácido nucleico prevista para el uso en el sistema **cobas® eplex** para la detección cualitativa e identificación simultánea de múltiples ácidos nucleicos virales y bacterianos respiratorios, incluido el Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), en hisopos nasofaríngeos (HNF) en medios de transporte obtenidos de personas en quienes el profesional de la salud sospecha enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) o infección respiratoria.

Con el panel RP2 **cobas® eplex** se identifican los siguientes tipos y subtipos de virus y bacterias: adenovirus, coronavirus 229E, coronavirus HKU1, coronavirus NL63, coronavirus OC43, coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), bocavirus humano, metapneumovirus humano, rinovirus/enterovirus humano, influenza A, influenza A H1, influenza A H1-2009, influenza A H3, influenza B, virus parainfluenza 1, virus parainfluenza 2, virus parainfluenza 3, virus parainfluenza 4, virus respiratorio sincitial (RSV) A, virus respiratorio sincitial (RSV) B, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

La detección e identificación de ácidos nucleicos virales y bacterianos específicos de personas que presentan signos y síntomas de infección de las vías respiratorias ayuda al diagnóstico de la infección respiratoria cuando se utiliza en conjunto con otra información clínica y epidemiológica.

Los resultados sirven para la detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 y otros patógenos respiratorios que son detectables en muestras obtenidas con hisopo nasofaríngeo (HNF) durante la infección. Los resultados positivos indican infección activa por el patógeno respiratorio identificado; para averiguar el estado de la infección del paciente se precisa una correlación clínica con la historia clínica del paciente y otros datos diagnósticos. Los resultados positivos no descartan una infección bacteriana o una coinfección por otros virus. El agente detectado puede no ser la causa definitiva de la enfermedad.

Los resultados negativos no excluyen una infección respiratoria debida a otros microorganismos no incluidos en el panel y no deben utilizarse como la única base para el diagnóstico, el tratamiento u otras decisiones relacionadas con la atención del paciente. Los resultados positivos no descartan una coinfección por otros microorganismos; el microorganismo o microorganismos detectados por el panel RP2 **cobas® eplex** podrían no ser la causa definitiva de la enfermedad. Para el diagnóstico definitivo de una infección de las vías respiratorias se tendrán en cuenta las pruebas complementarias de laboratorio (p. ej., cultivo de bacterias y virus, inmunofluorescencia y estudio radiológico) y la presentación clínica.

Los resultados positivos no descartan una coinfección por otros microorganismos; el microorganismo o microorganismos detectados por el panel RP2 **cobas® eplex** podrían no ser la causa definitiva de la enfermedad. A veces se necesitan pruebas complementarias de laboratorio (p. ej., cultivo de bacterias y virus, inmunofluorescencia y estudio radiológico) para evaluar a un paciente con una posible COVID-19.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El panel RP2 **cobas® eplex** es una prueba cualitativa automatizada y múltiple de diagnóstico *in vitro* de ácidos nucleicos para la detección e identificación simultánea de múltiples ácidos nucleicos virales y bacterianos respiratorios en muestras de hisopos nasofaríngeos (HNF). La prueba permite detectar 21 dianas virales respiratorias y 3 dianas bacterianas respiratorias, como se resume en la **Tabla 1**. Esta prueba se realiza en el sistema **cobas® eplex**.

Los virus y las bacterias respiratorios producen una amplia variedad de infecciones de las vías respiratorias, como el resfriado común, la gripe y el crup, y representan la causa más habitual de enfermedad aguda. La

enfermedad puede resultar especialmente grave en los niños, las personas inmunodeprimidas y las personas mayores. Las infecciones respiratorias generan más visitas médicas y ausentismo escolar y laboral que cualquier otra enfermedad.¹ Se estima que entre el 10 y el 30 % de los europeos contraen la influenza en un determinado año.² En el mundo, la influenza estacional provoca entre 3 y 5 millones de casos graves y entre 250 000 y 500 000 muertes cada año.³ A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus en Wuhan, China. Este nuevo coronavirus inicialmente se denominó “nuevo coronavirus de 2019” o “2019-nCoV” y la enfermedad pasó a llamarse enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID-19.⁴ Hasta julio de 2020 se habían identificado casos en 188 países de todo el mundo y las cifras ascendían a más de 25 millones de casos y a 851 000 muertes.^{5, 6}

La enfermedad seudogripal es una enfermedad respiratoria inespecífica caracterizada por fiebre, fatiga, tos y otros síntomas. La mayoría de las enfermedades seudogripales no son causadas por virus de la influenza, sino por otros (p. ej., rinovirus, virus respiratorio sincitial, adenovirus y virus parainfluenza).⁷ Entre las causas menos habituales de enfermedad seudogripal se cuentan bacterias como *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.⁷

Tabla 1: Dianas detectadas por el panel RP2 cobas® eplex

Diana	Clasificación (tipo de genoma)	Prevalencia estacional*	Datos demográficos de las personas infectadas con mayor frecuencia
Adenovirus	Adenovirus (ADN)	Finales de invierno a principios de verano ⁸	Todas las edades, inmunocomprometidos ⁹
Coronavirus 229E	Coronavirus (ARN)	Invierno, primavera ¹⁰	Todas las edades ¹⁰
Coronavirus HKU1			
Coronavirus NL63		De abril a junio ¹¹	Todas las edades ¹¹
Coronavirus OC43			
Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio	Coronavirus (ARN)	Desconocida ¹²	No determinada ¹²
SARS-CoV-2	Parvovirus (ADN)	No se identifica temporada alta ¹³	Lactantes, niños ¹³
Bocavirus humano	Paramixovirus (ARN)	Invierno ¹⁴	Niños, personas mayores, personas inmunodeprimidas ¹⁵
Metapneumovirus humano	Picornavirus (ARN)	Otoño, primavera ¹⁶ /verano ¹⁷	Todas las edades, inmunocomprometidos ¹⁶⁻¹⁸
Rinovirus humano/Enterovirus	Ortomixovirus (ARN)	Invierno ³	Todas las edades ³
Influenza A			
Influenza A H1			
Influenza A H1-2009			
Influenza A H3			
Influenza B	Paramixovirus (ARN)	Otoño ¹⁹	Todas las edades ²⁰
Virus parainfluenza 1		Otoño, principios de invierno ¹⁹	
Virus parainfluenza 2		Primavera, verano ¹⁹	
Virus parainfluenza 3		Otoño, principios de invierno ¹⁹	
Virus parainfluenza 4	Paramixovirus	Invierno ^{21, 22}	

Diana	Clasificación (tipo de genoma)	Prevalencia estacional*	Datos demográficos de las personas infectadas con mayor frecuencia
Virus respiratorio sincitial B	(ARN)		Lactantes, niños, personas mayores ^{21, 22}
<i>Bordetella pertussis</i>	Bacteria (ADN)	No hay temporada alta ²³	Todas las edades ²³
<i>Legionella pneumophila</i>	Bacteria (ADN)	No hay temporada alta ^{24, 25}	Adultos mayores, fumadores, personas inmunodeprimidas ^{24, 25}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bacteria (ADN)	Finales de verano, otoño ²⁶	Niños, adultos jóvenes ²⁶

* Basada en las estaciones del hemisferio norte

RESUMEN DE MICROORGANISMOS DETECTADOS

Adenovirus: los adenovirus son virus de ADN sin envoltura que abarcan siete especies humanas (A-G) y más de 60 serotipos.²⁷ Las especies B, C y E de adenovirus se asocian con frecuencia a infecciones de las vías respiratorias altas; las infecciones son habituales en la infancia y los brotes suelen producirse en entornos con aglomeración de personas, como cuarteles.^{9, 28} No se dispone de vacuna para la población general, pero tras la introducción de una vacuna viva oral en el ejército estadounidense en 2011, la incidencia de brotes de adenovirus en esta población disminuyó.^{9, 29} Las infecciones por adenovirus ocasionan en general una enfermedad leve, aunque pueden provocar una enfermedad grave en lactantes o en personas inmunodeprimidas, sobre todo en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.^{9, 27} Además de infecciones respiratorias, los adenovirus también ocasionan gastroenteritis, conjuntivitis y cistitis.^{9, 27}

Coronavirus: existen 6 coronavirus capaces de infectar a la especie humana: 229E y NL63 (coronavirus alfa), OC43, HKU1, SARS-CoV (coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave) y MERS-CoV (coronavirus beta).³⁰ Los coronavirus humanos suelen causar infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas, pero pueden provocar una enfermedad importante en las personas mayores, niños pequeños y personas inmunodeprimidas.³⁰⁻³² Las infecciones por los coronavirus 229E, HKU1, NL63 y OC43 son frecuentes en todo el mundo, y las causadas por SARS-CoV y MERS-CoV son raras. Desde 2004 no se ha notificado ningún caso de SARS (no se incluye en el panel RP cobas® eplex).³³ El MERS-CoV se notificó por primera vez en Arabia Saudita en 2012 y causa una enfermedad grave, con una tasa de mortalidad del 40 %, en personas con enfermedades subyacentes.³⁴

SARS-CoV-2: a finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus en Wuhan, China. Este nuevo coronavirus inicialmente se denominó “nuevo coronavirus de 2019” o “2019-nCoV” y la enfermedad pasó a llamarse enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID-19.⁴ Este nuevo coronavirus se denominó Coronavirus del síndrome respiratorio agudo o SARS-CoV-2 debido a la similitud genética con el virus responsable del brote de 2003.⁴ Hasta julio de 2020 se habían identificado casos en 188 países de todo el mundo y las cifras ascendían a más de 16 millones de casos y a 655 000 muertes.^{5, 6}

Bocavirus humano: el papel del bocavirus humano como patógeno causante de infecciones respiratorias es controvertido. El bocavirus humano se describió por primera vez en 2005 en muestras respiratorias en Suecia y se cree que cumple cierto rol en las infecciones respiratorias, pero, como el virus se detecta a menudo en personas tanto sintomáticas como asintomáticas, sigue cuestionándose su función como agente causal.^{35, 36} En los estudios se han observado tasas de prevalencia altas en muestras respiratorias de niños; sin embargo, el bocavirus se codetecta a menudo con otros virus y está presente de manera prolongada o persistente incluso en sujetos asintomáticos, hecho que dificulta la identificación del agente causal verdadero.^{13, 35} La mayoría de los casos son leves, si bien se han notificado casos de enfermedad respiratoria grave.¹³

Metapneumovirus humano: el metaneumovirus humano es miembro de la familia de virus *Paramyxoviridae* y está estrechamente emparentado con el VRS.¹⁵ El metaneumovirus se ha identificado como un importante patógeno respiratorio para los niños pequeños y es el segundo virus identificado en más ocasiones en las infecciones pediátricas de las vías respiratorias.¹⁵ La enfermedad es más grave en los niños inmunodeprimidos o con trastornos subyacentes, como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o cardiopatías; además, produce una enfermedad más grave en los adultos inmunodeprimidos, en particular en quienes padecen una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cáncer o son receptores de trasplantes.³⁷

Rinovirus humano y enterovirus: los rinovirus y los enterovirus son virus de ARN de la familia *Picornaviridae* estrechamente emparentados entre sí.¹⁸ Existen más de 100 serotipos diferentes que comparten una alta homología de secuencia.³⁸ Los rinovirus causan hasta el 80 % de los resfriados comunes en todo el mundo y son más frecuentes en los niños que en los adultos. Son la causa de un elevado número de infecciones leves de las vías respiratorias altas a lo largo del año, sobre todo durante las estaciones de primavera y otoño.^{16, 39} La mayoría de las infecciones cursan de manera leve, pero el rinovirus se ha asociado a infecciones graves en poblaciones de riesgo, como niños pequeños, personas mayores, pacientes inmunodeprimidos y asmáticos.^{16, 17}

Se conocen 62 enterovirus distintos de los poliovirus que pueden causar enfermedades en el ser humano.¹⁸ Los enterovirus infectan sobre todo el tubo digestivo; no obstante, también pueden producir enfermedades respiratorias, casi siempre leves, como el resfrío común, aunque a veces pueden ocasionar complicaciones graves, en particular en los lactantes.¹⁸ En 2014, un brote por enterovirus D68 (EV-D68) provocó infecciones respiratorias graves, incluso mortales en algunos casos.⁴⁰

Influzavirus: se conocen tres tipos de influzavirus: A, B y C.³ En el hemisferio norte, los virus de la influenza A y B circulan durante los meses de invierno y provocan epidemias estacionales casi todos los años; el virus de la influenza C es menos común y no se cree que produzca epidemias.^{3,41} Los virus de la influenza A y B mutan y el impacto de la influenza varía de un año a otro dependiendo de la gravedad de los cambios y de la efectividad de las vacunas de la influenza.⁴² Los dos subtipos de influenza A más frecuentes que infectan a los seres humanos son H1N1 (incluida la variante H1N1 pandémica de 2009) y H3N2, y su prevalencia varía cada año.⁴¹ Otros subtipos raros de influenza A que infectan asimismo a los seres humanos, como H5N1 (influenza aviar) y H3N2v, pueden causar enfermedades graves y, en algunos casos, la muerte.⁴³ La influenza se contagia con facilidad de una persona a otra, y los lactantes y los niños de más edad, las personas mayores y las personas inmunodeprimidas o con comorbilidades del tipo de enfermedades cardíacas o pulmonares, corren más riesgo de complicación.⁴⁴

Influenza A 2009 H1N1: durante la temporada de influenza entre 2009 y 2010, una nueva cepa de influenza A, conocida ahora como H1N1 2009, se convirtió en el virus circulante dominante y representó alrededor del 95 % de las influencias notificadas.⁴⁵ Esta cepa reemplazó al virus H1N1 que circulaba anteriormente entre los humanos y es frecuente tanto en Europa como en los EE. UU.^{3, 41}

Virus parainfluenza: los virus parainfluenza son miembros de la familia de paramixovirus y suelen causar infecciones respiratorias en los niños.⁴⁶ La prevalencia de los virus parainfluenza es estacional y varía según el tipo; la mayoría de las infecciones son leves y autolimitadas, pero el virus parainfluenza puede causar una neumonía potencialmente mortal en personas inmunodeprimidas, como quienes padecen fibrosis quística o son receptores de trasplantes.⁴⁷

Virus respiratorio sincitial: el VRS es la causa más habitual de infección respiratoria de origen viral en pediatría.¹⁵ La infección por VRS puede producirse a cualquier edad y el riesgo de complicaciones y enfermedad grave se eleva entre los más pequeños, en particular los prematuros, las personas mayores y cualquier otra con un sistema inmunitario debilitado.⁴⁸ Se conocen dos tipos de virus respiratorio sincitial: A y B. Se cree que las infecciones por el VRS A son más graves que las causadas por el VRS B.^{22, 49}

Bordetella pertussis: la tos ferina es una enfermedad respiratoria aguda muy contagiosa causada por la bacteria gramnegativa *Bordetella pertussis*.²³ La tos ferina se caracteriza por una tos intensa e incontrolable que dificulta la respiración; cuando la persona intenta respirar, emite un silbido (estridor).⁵⁰ Los niños experimentan la mortalidad más alta por tos ferina; en los adultos, suele ser una infección leve y posiblemente infravalorada, ya que no suelen manifestar la tos característica.⁵¹ Los casos de tos ferina han aumentado hace poco, sobre todo en niños pequeños y adolescentes; tal aumento se atribuye a factores diversos, como la mejora del diagnóstico y la disminución de la inmunidad.⁵⁰ A pesar de la elevada cobertura mundial de vacunación (82 %) entre los lactantes, se estima que en 2008 hubo unos 16 millones de casos de tos ferina en el mundo y murieron 195 000 niños a causa de esta enfermedad.⁵² La infección por *B. pertussis* es de declaración obligatoria en EE. UU. y en todos los Estados miembros de la UE y del EEE.^{53, 54}

Legionella pneumophila: *Legionella pneumophila* es una bacteria presente de forma natural en aguas dulces, como lagos, ríos y aguas termales, de todo el mundo.^{24, 55} Además, prolifera con facilidad en fuentes de agua cálidas y artificiales como jacuzzis, torres de refrigeración y cañerías.^{24, 55} La infección tiene lugar por inhalación de aerosoles de agua con *L. pneumophila*; el contagio interpersonal es poco frecuente, pero ocurre. La legionelosis, o infección por *Legionella*, puede ocasionar la enfermedad del legionario (forma grave de neumonía) o la fiebre de Pontiac, que es la forma leve.²⁴ La legionelosis es mortal en un 10 % de los casos, pero se puede tratar con antibióticos; el tratamiento antibiótico de la fiebre de Pontiac no tiene un efecto beneficioso.^{24, 25} Los factores de riesgo para la legionelosis son la enfermedad pulmonar crónica, el tabaquismo, la diabetes, la dependencia del alcohol o drogas y la administración de medicamentos que alteran el sistema inmunitario.⁵⁶ La infección por *L. pneumophila* es de declaración obligatoria en EE. UU. y en todos los Estados miembros de la UE y del EEE.^{57, 58}

Mycoplasma pneumoniae: *Mycoplasma pneumoniae* es una bacteria carente de pared celular y una de las causas principales de enfermedad respiratoria.²⁶ *M. pneumoniae* se contagia de una persona a otra a través de las gotitas respiratorias y es una causa habitual de neumonía atípica o errante.⁵⁹ *M. pneumoniae* por lo general no se detecta, pero se estima que interviene en hasta el 30 % de las infecciones respiratorias.²⁶ La infección suele provocar una enfermedad leve, del tipo de traqueobronquitis o resfriado, y es más frecuente en jóvenes y escolares.^{26, 59} Los brotes de *M. pneumoniae* ocurren sobre todo en entornos con aglomeración de personas, como escuelas, residencias universitarias, cuarteles y residencias para mayores.⁵⁹

PRINCIPIOS TECNOLÓGICOS

El sistema **cobas® eplex** automatiza todos los aspectos de las pruebas de ácidos nucleicos (incluidas la extracción, la amplificación y la detección) y combina la electrohumectación y la tecnología eSensor en un cartucho de un solo uso. La tecnología eSensor se basa en los principios de la hibridación competitiva del ADN y la detección electroquímica, que es altamente específica y no depende de la detección fluorescente u óptica.

La electrohumectación o microfluídica digital utiliza campos eléctricos para la manipulación directa de gotas individuales sobre la superficie de una placa de circuitos impresos (PCB) con revestimiento hidrófobo. La muestra y los reactivos se mueven de forma programable en el cartucho eplex para completar todos los pasos del procesamiento de la muestra, desde la extracción del ácido nucleico hasta la detección.

Se carga una muestra en el cartucho **cobas® eplex** y los ácidos nucleicos de la muestra se extraen y purifican mediante una extracción en fase sólida magnética. En el caso de las dianas de ARN, se realiza un paso de transcripción inversa para generar ADN complementario a partir del ARN y luego una PCR para amplificar las dianas. La digestión con exonucleasas crea un ADN monocatenario que se prepara para su detección con eSensor.

El ADN diana se mezcla con sondas indicadoras marcadas con ferroceno, complementarias de las dianas específicas del panel. El ADN diana se hibrida con su sonda indicadora complementaria y con las sondas de

cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (panel de patógenos respiratorios 2)

captura, que se unen a los electrodos enchapados en oro, como se muestra a continuación en la **Figura 1**. La presencia de cada diana se determina mediante voltamperometría, que genera señales eléctricas específicas a partir de la sonda indicadora marcada con ferroceno.

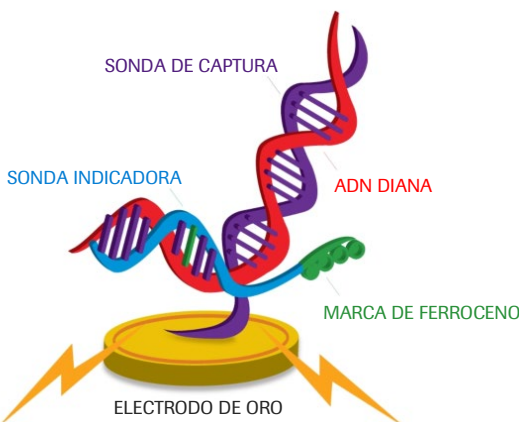


Ilustración 1: Complejo de hibridación Las sondas de captura específicas de la diana se unen a los electrodos de oro del microchip eSensor en el cartucho **cobas® eplex**. El ADN diana amplificado se hibrida con la sonda de captura y con una sonda indicadora complementaria marcada con ferroceno. El análisis electroquímico determina la presencia o ausencia de dianas mediante voltamperometría.

MATERIAL PROPORCIONADO

Tabla 2: Contenido del kit del panel de patógenos respiratorios **cobas® eplex** respiratory pathogen panel 2

Producto	Número del material	Componentes (cantidad)	Conservación
cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (panel de patógenos respiratorios 2)	9556486001	Cartucho del cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (12)	2-8 °C (hasta la fecha de vencimiento impresa) o 30 días a 25 °C (los cartuchos deben utilizarse antes de los 30 días desde la fecha en que se inicia la conservación a 25 °C)

Las hojas de datos de seguridad (SDS) de todos los reactivos provistos en este kit pueden obtenerse en: <https://navifyportal.roche.com>. Para recibir copias en papel, acuda a la filial local: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

COMPOSICIÓN DE LOS REACTIVOS

Tabla 3: Composición de los reactivos de los cartuchos del panel RP2 **cobas® eplex**

Composición de los reactivos de los cartuchos del panel RP2 cobas® eplex	
Ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES)	NaH ₂ PO ₄ /NaHPO ₄
6-mercapto-1-hexanol	NaN ₃
Acetonitrilo	PEG 8000
Cloruro de calcio	Rojo de fenol
Cisteamina HCl	Polidimetilsiloxano, Terminado con trimetil, 5cSt

Composición de los reactivos de los cartuchos del panel RP2 cobas® eplex	
Dynol 604	Inhibidor de la ribonucleasa
EDTA	SDS, pH ajustado con HCl
EGTA	Perclorato de sodio
Etanol	Trioleato de sorbitano
Glicerol	Agua purificada con el sistema Super Q
Hidrocloreuro de guanidina	Trehalosa
Dodecilsulfato de litio	Tris-HCl
Cloruro de magnesio (MgCl ₂)	Tween 20
MTG, pH ajustado con hidróxido de sodio + Tween 20	Urea
NaCl	

CONSERVACIÓN, ESTABILIDAD Y MANIPULACIÓN DE LOS REACTIVOS

- Conserve los componentes del kit del panel RP2 **cobas® eplex** a 2-8 °C. Alternativamente, los cartuchos pueden almacenarse a 25 °C hasta un máximo de 30 días. Los cartuchos deben utilizarse dentro de los 30 días de iniciarse la conservación a 25 °C y se deberán considerar vencidos una vez transcurridos los 30 días de conservación a 25 °C. Los usuarios no deben volver a conservar el kit en frío después de conservarlo a 25 °C.
- No utilice los componentes del kit del panel RP2 **cobas® eplex** después de la fecha de vencimiento.
- No abra la bolsa del cartucho hasta que esté listo para realizar la prueba.

MATERIAL NO PROPORCIONADO

Equipo

- Sistema y software **cobas® eplex**
- Pipetas calibradas para dispensar 200 µl
- Agitador vórtex
- Impresora (opcional): consulte el manual del usuario de **cobas® eplex** para conocer las directivas de compatibilidad

Consumibles

- Puntas de pipeta, resistentes a aerosoles, sin RNasa/DNasa
- Guantes de laboratorio sin talco desechables
- Lejía al 10 % para aplicar sobre las superficies que correspondan
- Etanol o alcohol isopropílico al 70 %

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

- Para diagnóstico *in vitro* por parte de profesionales de laboratorio.
- Un profesional de la salud capacitado deberá interpretar cuidadosamente los resultados del panel RP2 **cobas® eplex** junto con los signos y síntomas del paciente y los resultados de otras pruebas de diagnóstico.
- Los resultados positivos no descartan una coinfección por otros virus o bacterias. El agente detectado puede no ser la causa definitiva de la enfermedad. Para el diagnóstico definitivo de una infección respiratoria se tendrán en cuenta las pruebas complementarias de laboratorio (p. ej., cultivo de bacterias y virus, inmunofluorescencia y estudio radiológico) y la presentación clínica.
- No reutilice los componentes del kit del panel RP2 **cobas® eplex**.
- No utilice los reactivos después de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta.
- No utilice un reactivo dañado.
- Siga el procedimiento descrito en este prospecto. Lea todas las instrucciones antes de comenzar la prueba. Toda desviación de los procedimientos y directivas indicados puede alterar el rendimiento óptimo de la prueba.
- Todo material de origen humano se considerará potencialmente infeccioso y se manipulará tomando las precauciones universales.
- Se recomienda el uso de puntas de pipeta estériles, desechables y sin nucleasas. Para garantizar un rendimiento óptimo de la prueba, utilice únicamente los consumibles suministrados o especificados.
- Informe a su autoridad competente local y al fabricante sobre cualquier incidente serio que pueda ocurrir al utilizar este ensayo.

Seguridad

- Respete las precauciones universales para manipular todas las muestras y materiales de desecho como si fueran capaces de transmitir agentes infecciosos. Respete las directivas de seguridad, como las indicadas en *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (Bioseguridad en laboratorios de microbiología y biomedicina) de los CDC/NIH, el documento M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections* (Protección de los trabajadores de laboratorio frente a las infecciones laborales) del CLSI u otras directivas que correspondan.
- No coma, fume, beba ni se aplique cosméticos o manipule lentes de contacto en las áreas de manipulación de reactivos o muestras humanas.
- Para manipular los reactivos siga los procedimientos habituales de seguridad en el laboratorio (p. ej., no pipetee con la boca, lleve indumentaria y gafas protectoras adecuadas).
- Para manipular las muestras biológicas siga los procedimientos de seguridad de su institución.
- Si sospecha una infección por un nuevo influenza virus A sobre la base de los criterios de detección clínica y epidemiológica actualmente recomendados por las autoridades de salud pública, las muestras se obtendrán con las precauciones pertinentes de control de infecciones por nuevos influenza virus virulentos y se enviarán al departamento estatal o local de salud para su análisis. En estos casos no se procederá al cultivo viral, a menos que se disponga de un establecimiento con un nivel de bioseguridad (BSL) de 3+ para la recepción y el cultivo de las muestras.
- Deseche los materiales utilizados en esta prueba, incluidos los reactivos, las muestras y los viales usados, según las regulaciones federales, estatales y locales.
- No introduzca los dedos ni otros objetos dentro de los compartimentos del sistema **cobas® eplex**.
- Lávese bien las manos con agua y jabón después de manipular los reactivos. Lave la ropa contaminada antes de reutilizarla.

cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (panel de patógenos respiratorios 2)

- No pinche ni perfore los blísteres para reactivos del cartucho **cobas® eplex**. Los reactivos pueden irritar la piel, los ojos y las vías respiratorias. Nocivo por ingestión o inhalación. Contiene líquidos oxidantes.
- El cartucho del panel RP2 **cobas® eplex** contiene sustancias químicas clasificadas como peligrosas. Repase la ficha de datos de seguridad (SDS) antes de su uso y, en caso de exposición, consulte la SDS para obtener más información. Las hojas de datos de seguridad (SDS) están disponibles a solicitud con su representante local de Roche o pueden consultarse en eLabDoc.
- Respete las directivas de seguridad como, por ejemplo, el uso de equipo de protección adecuado, incluidos batas de laboratorio o de quirófano, guantes, gafas protectoras, y una cabina de bioseguridad como se indica en *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (BMBL, Bioseguridad en laboratorios de microbiología y biomedicina), 5.ª edición <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
- Si sospecha una infección por el SARS-CoV-2 sobre la base de los criterios actuales de detección clínica y epidemiológica recomendados por las autoridades de salud pública, las muestras se obtendrán con las precauciones pertinentes para el control de la infección.
- Antes de procesar una muestra, descontamine bien el laboratorio y todo el equipo con lejía al 10 %, seguido de etanol o alcohol isopropílico al 70 % (o equivalente).
- Limpie de inmediato con hipoclorito de sodio al 0,5-1 % (p/v) (lejía al 20 % v/v) cualquier salpicadura que contenga material potencialmente infeccioso.
- Las características de rendimiento se han establecido con muestras de hisopos nasofaríngeos extraídas por profesionales de la salud de pacientes con sospecha de enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19) o de infección respiratoria.
- Las muestras se deben procesar en una cabina de bioseguridad de clase II (o superior).
- Para reducir el riesgo de contaminación entre muestras, cámbiese de guantes después de dispensar la muestra en el cartucho.
- La muestra se puede contaminar si se carga en una zona donde se generan amplicones de PCR de patógenos respiratorios. No cargue la muestra en zonas potencialmente contaminadas con el amplicón de PCR.

Laboratorio

- La muestra se puede contaminar si el personal del laboratorio que la procesa se infecta por patógenos respiratorios frecuentes. Para evitarlo, las muestras se procesarán en cabinas de bioseguridad. Si no se utiliza una cabina de bioseguridad, al procesar las muestras se usará una pantalla antisalpicaduras o una mascarilla.
- Para preparar la muestra no se podrá usar una cabina de bioseguridad utilizada para el cultivo de virus o bacterias.
- Durante la prueba, cámbiese con frecuencia los guantes para reducir el riesgo de contaminación.
- Descontamine bien el laboratorio y todo el equipo con lejía al 10 %, seguido de etanol o alcohol isopropílico al 70 % (o equivalente).
- La muestra se puede contaminar si se carga en una zona donde se generan amplicones de PCR de patógenos respiratorios. No cargue la muestra en zonas potencialmente contaminadas con el amplicón de PCR.

OBTENCIÓN, MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Consulte los procedimientos hospitalarios y las instrucciones de uso del fabricante del hisopo/kit de obtención de muestras para la correcta obtención de la muestra con un hisopo nasofaríngeo.

Según la Organización Mundial de la Salud, para la obtención de una muestra con hisopo nasofaríngeo deben realizarse los pasos siguientes⁶⁰:

- El paciente inclinará su cabeza ligeramente hacia atrás y luego el hisopo se deslizará recto por dentro de la fosa nasal.
- En los adultos, el hisopo se introducirá al menos 5-6 cm por la base de la fosa nasal para alcanzar la fosa auditiva y asegurarse de que llegue a la faringe posterior. (Para el muestreo, NO utilice hisopos rígidos, sino únicamente hisopos con un vástago flexible.)
- Mantenga el hisopo en la nasofaringe durante unos segundos.
- Retírelo lentamente con un movimiento de rotación.
- Coloque el hisopo en un medio de transporte viral (VTM) o en un medio de transporte diseñado para la identificación viral con los métodos de diagnóstico molecular. Consulte la **Tabla 37**, Sustancias interferentes, y la **Tabla 38**, Obtención y medios de transporte probados para interferencia, para conocer los hisopos y medios de obtención compatibles con el panel RP2 cobas® eplex.
- **Nota:** el muestreo nasofaríngeo es un proceso invasivo que puede angustiar mucho al paciente.

En los sitios web de los fabricantes de los kits de obtención de muestras con hisopo más utilizados, p. ej., BD, Remel y Copan, se ofrecen guías adicionales con gráficos y videos para la obtención correcta de la muestra con un hisopo nasofaríngeo.

Obtención de muestras con hisopo nasofaríngeo: la obtención de la muestra con hisopo nasofaríngeo se realizará con la técnica habitual y la muestra se introducirá en un medio de transporte viral.

Volumen medio de la muestra: para la prueba se necesitan 200 µl de una muestra extraída con hisopo nasofaríngeo e introducida en un medio de transporte viral.

Transporte y conservación: las muestras clínicas se pueden conservar a temperatura ambiente (15-30 °C) durante un máximo de 12 horas o refrigerarse a entre 2 y 8 °C durante un máximo de 10 días después de su obtención en un medio de transporte viral. Las muestras también se pueden conservar a -20 °C o -80 °C durante 30 meses y someterse hasta a 2 ciclos de congelación/descongelación.

PROCEDIMIENTO

Notas sobre el procedimiento

- Todas las muestras congeladas se deberán descongelar por completo antes de la prueba.
- Las muestras deben haberse obtenido con un hisopo nasofaríngeo y hallarse en un medio de transporte.
- Los reactivos y el cartucho pueden utilizarse inmediatamente después de retirarlos de los 2-8 °C. No es necesario equilibrarlos a temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Alternativamente, los cartuchos pueden almacenarse a 25 °C hasta un máximo de 30 días. Los cartuchos deben utilizarse dentro de los 30 días de iniciarse la conservación a 25 °C y se deberán considerar vencidos una vez transcurridos los 30 días de conservación a 25 °C. Los usuarios no deben volver a conservar el kit en frío después de conservarlo a 25 °C.
- El cartucho, una vez extraído de la bolsa metalizada, se utilizará en un plazo de 2 horas. No abra la bolsa del cartucho hasta que la muestra esté lista para la prueba.
- La muestra, una vez cargada en el cartucho del panel RP2 ePlex cobas® eplex, se analizará cuanto antes o en un plazo de 2 horas.
- No reutilice los cartuchos.

cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (panel de patógenos respiratorios 2)

- Utilice una punta de pipeta nueva y estéril para dispensar cada muestra.
- No introduzca un cartucho húmedo en el sistema **cobas® eplex**. Si detecta líquido en el exterior del cartucho de prueba, utilice una toallita Kimwipe™ para eliminar el líquido antes de insertarlo en el compartimento **cobas® eplex**.
- Las muestras deben transferirse al cartucho del panel RP2 **cobas® eplex** en un entorno limpio, sin amplicones.
- Las muestras, los consumibles y las áreas del laboratorio deben protegerse de los aerosoles o de la contaminación directa por el amplicón. Descontamine las áreas del laboratorio y el equipo en uso con lejía al 10 % seguido de etanol o alcohol isopropílico al 70 % (o equivalente).
- Durante la prueba, cámbiese con frecuencia los guantes para reducir el riesgo de contaminación.
- Las muestras deben procesarse en cabinas de bioseguridad. Si no se utiliza una cabina de bioseguridad, al procesar las muestras se usará una pantalla antisalpicaduras o una mascarilla.
- Deseche los materiales utilizados en esta prueba, incluidos los reactivos, las muestras y los viales usados, según las regulaciones.

Procedimiento detallado

1. Descontamine la zona utilizada para preparar el panel RP2 **cobas® eplex** con lejía al 10 %, seguido de etanol o alcohol isopropílico al 70 % (o equivalente).
2. Extraiga del embalaje del kit una bolsa con el cartucho del panel RP2 **cobas® eplex**.
3. Abra la bolsa con el cartucho del panel RP2.
4. Escriba la ID de acceso o pegue una etiqueta de código de barras con la ID de acceso al cartucho del panel RP2.
5. Agite la muestra en un vórtex durante 3-5 segundos.
6. Utilice una pipeta calibrada para aspirar 200 µl de muestra y dispénsela luego en el puerto de carga de la muestra del cartucho del panel RP2 **cobas® eplex**.
7. Cierre el puerto de carga de la muestra deslizando la tapa sobre el puerto y presionando con fuerza la tapa para sellar de una manera segura el puerto de entrega de muestras.
NOTA: cuando cierre la tapa, pueden aparecer burbujas.
8. Escanee el cartucho del panel RP2 con el lector de códigos de barras provisto con el sistema **cobas® eplex**.
NOTA: si no utiliza una etiqueta de código de barras con la ID de acceso, introduzca a mano con el teclado de la pantalla la ID de acceso y escanee el código de barras del cartucho cuando lo indique el sistema **cobas® eplex**.
NOTA: el lector de códigos de barras leerá tanto el código de barras con la ID de acceso (si el operador lo ha pegado al cartucho) como el código de barras 2D impreso en la etiqueta del cartucho; sin embargo, el lector de códigos de barras emitirá solo un pitido para indicar que ha leído ambos códigos de barras.
9. Inserte el cartucho del panel RP2 en cualquier compartimento libre, indicado por un LED blanco parpadeante. La prueba se iniciará automáticamente cuando el cartucho se haya introducido en el compartimento y se haya terminado la inspección preliminar (inicialización del cartucho), que se indicará mediante un LED azul.

CONTROL DE CALIDAD

Controles internos

Cada cartucho contiene controles internos que supervisan el rendimiento de cada paso del proceso de prueba. Un control de ADN verifica la extracción, la amplificación y la detección de dianas de ADN y los controles de ARN verifican la amplificación y la detección de dianas de ARN.

Cada reacción de amplificación en el cartucho tiene al menos un control interno y, en cada reacción, el control interno o una diana deben generar una señal superior al umbral definido para que el resultado de la prueba sea válido. Los resultados del control interno son interpretados por el software **cobas® eplex** y se visualizan en los informes del panel RP2 como control interno con un resultado PASS, FAIL, N/A o INVALID. La **Tabla 4** contiene información sobre la interpretación de los resultados del control interno.

Tabla 4: Resultados de control interno

Resultado de control interno	Explicación	Acción
PASS	El control interno o una diana de cada reacción de amplificación ha generado una señal por encima del umbral. La prueba se completó y los controles internos resultaron satisfactorios, lo cual indica que se generaron resultados válidos.	Todos los resultados se visualizan en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba es válida, notifique los resultados.
FAIL	Ni el control interno ni ninguna diana generaron una señal superior al umbral en al menos una reacción de amplificación. La prueba se completó pero no se detectó al menos un control interno, es decir, los resultados no son válidos.	No se visualiza ningún resultado en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba no es válida, repita la prueba con un cartucho nuevo.
N/A	El control interno de cada reacción de amplificación no generó una señal superior al umbral, pero una diana de cada reacción de amplificación generó una señal superior al umbral. La prueba se completó y los controles internos no resultaron satisfactorios; sin embargo la detección de una señal superior al umbral para una diana en cada reacción de amplificación indica que se generaron resultados válidos.	Todos los resultados se visualizan en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba es válida, notifique los resultados.
INVALID	Durante el procesamiento se ha producido un error que impidió el análisis de los datos de la señal. La prueba no se ha completado de manera satisfactoria y sus resultados no son válidos. El motivo probablemente sea un error del instrumento o del software.	No se visualiza ningún resultado en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba no es válida, repita la prueba con un cartucho nuevo.

Controles externos

Los controles externos positivos y negativos se deben analizar cada vez que se utilice un nuevo lote de reactivos o cada mes (lo que ocurra antes). El medio de transporte viral se puede utilizar como control negativo. Como control positivo externo se pueden utilizar muestras positivas previamente caracterizadas o un medio de transporte viral al que se le añadieron microorganismos bien caracterizados. Los controles externos deben analizarse según los protocolos del laboratorio y los organismos responsables de la acreditación, si corresponde.

RESULTADOS

Tabla 5: Interpretación de los resultados del informe de detección de RP2 cobas® eplex

Resultado diana	Explicación	Acción
Detected	La prueba se completó de forma satisfactoria, la diana ha generado una señal superior al umbral definido y el control interno se ha notificado como PASS.	Todos los resultados se visualizan en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba es válida, notifique los resultados.
Multiple Targets Detected	La prueba se completó de forma satisfactoria, múltiples dianas han generado una señal superior al umbral definido y el control interno se ha notificado como PASS.	Todos los resultados se visualizan en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba es válida, notifique los resultados. La detección de más de 3 patógenos puede indicar contaminación. Se recomienda volver a analizar la muestra para confirmar los resultados.
Not Detected	La prueba se completó de forma satisfactoria, la diana no generó una señal superior al umbral definido y el control interno se notificó como PASS.	Todos los resultados se visualizan en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba es válida, notifique los resultados.
Invalid	La prueba no se ha completado de manera satisfactoria y sus resultados no son válidos. El motivo suele ser un error del instrumento o del software, o un fallo del control interno.	No se visualiza ningún resultado en el informe de detección (Detection Report) del panel RP2. La prueba no es válida, repita la prueba.

Resultados para la influenza A

El panel RP2 **cobas® eplex** detecta la influenza A y los subtipos H1, H1-2009 y H3 mediante ensayos exclusivos de cada diana. La interpretación de los resultados de influenza A se describen en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Resultados para influenza A

Resultados para influenza A y subtipos	Explicación	Resultados del informe	Acción recomendada
Influenza A Detectada; al menos un subtipo (H1, H1-2009 o H3) notificado como detectado	Este es un resultado esperado.	Resultado notificado como influenza A y subtipo de influenza A detectado.	Ninguna
Influenza A Detectada; todos los subtipos (H1, H1-2009 y H3) notificado como no detectado	Los títulos bajos del virus pueden hacer que se detecte la influenza A y ningún subtipo. La detección del virus de la influenza A sin ningún subtipo puede indicar la presencia de una cepa nueva.	El resultado se notifica como influenza A detectada. Ningún subtipo de influenza A detectada. Se recomienda volver a analizar esta muestra para confirmar la influenza A (subtipo). Consulte el prospecto para obtener más información.	Si necesita subtipificar el virus, repita la prueba.
Influenza A Detectada y más de un subtipo (H1, H1-2009 o H3) notificado como detectado	La muestra está coinfectada por múltiples subtipos de influenza. La infección por múltiples subtipos de influenza es posible, aunque poco frecuente. Una vacuna viva intranasal multivalente contra influenzavirus puede causar resultados falsos positivos para influenza A, A/H1, A/H3, A/H1-2009 y/o B. Se ha producido una contaminación.	Resultado notificado como influenza A y múltiples subtipos detectados.	Se recomienda repetir la prueba para confirmar el resultado.
Influenza A no detectada; al menos un subtipo (H1, H1-2009 o H3) notificado como detectado	Los títulos bajos del virus pueden hacer que se detecte un subtipo de influenza A sin la matriz de influenza A. La detección del subtipo de influenza A sin la matriz de influenza A también puede indicar la presencia de una cepa nueva.	Influenza A (subtipo) detectada. Se recomienda volver a analizar esta muestra para confirmar la influenza A (subtipo). Consulte el prospecto para obtener más información.	Vuelva a realizar la prueba para confirmar el resultado. Si la prueba repetida confirma el resultado original, el subtipo de influenza A se considera positivo.

INFORMES DE PRUEBAS

El sistema **cobas® eplex** ofrece varios informes diferentes. Los resultados se proporcionan en formato imprimible y se pueden visualizar en la pantalla o exportar para realizar análisis adicionales. Los informes se pueden personalizar con información específica de la cuenta, como la dirección, el logotipo y los pies de página propios de la institución. Para obtener más información sobre los informes **cobas® eplex**, consulte el Manual del usuario de **cobas® eplex**.

Informe de detección

El informe de detección del panel RP2 incluye los resultados de cada muestra que se procesa en el sistema **cobas® eplex**.

La sección de resumen indica el resultado global de la prueba y enumera todas las dianas detectadas en esa muestra. La sección de resultados contiene una lista de todas las dianas del panel con el resultado de cada una. Los resultados de cada diana se notifican como “Detected”, “Not Detected” o “Invalid” (se muestran como una **x** roja); los resultados del control interno se notifican como PASS, FAIL, INVALID o N/A.

Informe de control externo

El informe de control externo del panel RP2 **cobas® eplex** se genera para un control externo que se haya predefinido en el software **cobas® eplex** RP. Para obtener más información sobre la definición de controles externos en el sistema **cobas® eplex**, consulte el Manual de asistencia al usuario de **cobas® eplex**.

La sección de resumen indica el resultado general (estado PASS o FAIL) y enumera todas las dianas detectadas para ese control externo. La sección de resultados contiene una lista de todas las dianas del panel con el resultado, el resultado esperado, y el estado de válido o fallido de cada una. Los resultados se notifican como Detected, Not Detected o Invalid (se muestran como una **x** roja). El resultado de una diana se notifica como PASS si el resultado real coincide con el esperado (según se define para ese control); el resultado de una diana se notifica como FAIL si el resultado real no coincide con el esperado. Si los resultados reales de cada diana coinciden con los esperados para cada diana (todos los resultados de las dianas se notifican como PASS), el resultado general del control externo se notifica como PASS en la sección de resumen. Si el resultado real de alguna diana no coincide con el esperado, el resultado general del control externo se notifica como FAIL en la sección de resumen.

Informe abreviado

El informe abreviado permite al operador aplicar criterios de búsqueda para crear informes personalizados con las dianas, fechas, intervalos de fechas, muestras, controles externos, compartimentos de pruebas u operadores especificados. Para obtener más información sobre la creación de informes abreviados, consulte el manual del usuario de **cobas® eplex**.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Este producto solo puede utilizarse con el sistema **cobas® eplex**.
- Dada la semejanza genética entre rinovirus/enterovirus y poliovirus humanos, el panel RP2 **cobas® eplex** no los diferencia de manera confiable. Si sospecha una infección por poliovirus, el resultado Detected de la prueba de rinovirus/enterovirus humanos en el panel RP2 **cobas® eplex** se confirmará con un método alternativo (p. ej., cultivo celular).

- Dada la semejanza genética entre rinovirus y enterovirus humanos, el panel RP2 **cobas[®] eplex** no los diferencia de manera confiable. Si se requiere diferenciación, se puede hacer seguimiento de un resultado positivo para rinovirus/enterovirus humano a través del uso de un método alternativo.
- El panel RP2 **cobas[®] eplex** ha mostrado reactividad cruzada con el SARS-CoV-1 en títulos altos.
- Esta es una prueba cualitativa y no proporciona un valor cuantitativo del microorganismo detectado.
- El rendimiento de la prueba se ha evaluado para su uso exclusivo con muestras humanas.
- Esta prueba no se ha validado para el análisis de muestras distintas a las obtenidas con hisopos nasofaríngeos.
- No se ha establecido el rendimiento de esta prueba en personas inmunodeprimidas.
- El rendimiento de esta prueba no se ha establecido en el caso de los pacientes sin una sospecha de enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19) o de infección respiratoria establecida por el profesional de la salud.
- Los resultados de esta prueba se deben correlacionar con la historia clínica, los datos epidemiológicos y otros datos del paciente de los que disponga el clínico.
- No se ha evaluado el efecto del tratamiento antibiótico en el rendimiento de la prueba.
- Las dianas (ácidos nucleicos virales y bacterianos) pueden persistir *in vivo*, con independencia de la viabilidad viral o bacteriana. La detección de la(s) diana(s) no significa que los virus o bacterias correspondientes sean infecciosos o representen los agentes causales de los síntomas clínicos.
- La detección del ácido nucleico viral o bacteriano depende de la obtención, manipulación, transporte, conservación y preparación adecuados de la muestra. El incumplimiento de los procedimientos adecuados en cualquiera de estos pasos puede provocar resultados erróneos. Existe riesgo de que se obtengan valores falsos negativos como consecuencia de la obtención, el transporte o la manipulación inadecuados de la muestra.
- Existe riesgo de que se obtengan valores falsos negativos debido a la presencia de variantes de secuencia en las dianas virales o bacterianas analizadas, la presencia de inhibidores, un error técnico, la mezcla de muestras o una infección causada por un microorganismo no detectado por el panel. Los resultados de la prueba pueden verse afectados por el tratamiento antibacteriano o antiviral concomitante o por unos niveles de virus o bacterias en la muestra inferiores al límite de detección de la prueba. Un resultado de dianas no detectadas en el panel RP2 **cobas[®] eplex** no debe utilizarse como la única base para el diagnóstico, el tratamiento u otras decisiones asistenciales.
- Un resultado de dianas no detectadas en el panel RP2 **cobas[®] eplex** en el contexto de una enfermedad respiratoria puede deberse a una infección por patógenos no detectados con esta prueba o a una infección de las vías respiratorias bajas no detectada con la muestra de un hisopo nasofaríngeo.
- Si se detectan cuatro o más microorganismos en una muestra, se recomienda repetir la prueba para confirmar el resultado polimicrobiano.
- Los reactivos de subtipificación de influenza A del panel RP2 **cobas[®] eplex** tienen como diana exclusiva el gen de hemaglutinina de la influenza A. El panel RP2 **cobas[®] eplex** no detecta ni diferencia el gen de neuraminidasa de la influenza A.
- El rendimiento de esta prueba no se ha evaluado para monitorear el tratamiento de una infección por cualquiera de los microorganismos del panel.
- Los valores predictivos positivos y negativos dependen mucho de la prevalencia. La probabilidad de obtener resultados falsos negativos en la prueba es mayor durante la fase de máxima actividad, cuando la prevalencia de la enfermedad es alta. La probabilidad de obtener resultados falsos positivos es mayor durante los períodos de prevalencia moderada o baja.
- El rendimiento clínico se estableció cuando la influenza A H3 y A H1-2009 eran los virus circulantes de influenza A que predominaban. Si surgen otros virus de influenza A, el rendimiento puede cambiar.
- Las características de rendimiento para influenza A H1 se establecieron únicamente con muestras clínicas artificiales.

cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (panel de patógenos respiratorios 2)

- El efecto de las sustancias interferentes solo se ha evaluado para las que figuran en este prospecto. Las interferencias debidas a sustancias distintas de las descritas en la sección “Sustancias interferentes” pueden generar resultados erróneos.
- En concentraciones de la muestra superiores al 1,0 % (p/v), se comprobó que la tobramicina inhibía el rendimiento del ensayo.
- En concentraciones de la muestra superiores al 1,0 % (v/v), se comprobó que la fenilefrina HCl inhibía el rendimiento del ensayo.
- El rendimiento de esta prueba no se ha evaluado específicamente con muestras de sujetos recién vacunados contra la influenza. La administración reciente de una vacuna viva intranasal contra el virus de la influenza puede generar resultados falsos positivos para influenza A, A/H1, A/H3, A/H1-2009 y/o B.
- El panel RP2 **cobas® eplex** no diferencia las variantes virales, como H3N2v, de los virus de la influenza A estacionales. Si el clínico sospecha una infección por una variante viral, debe dirigirse a su servicio estatal o local de salud para organizar el transporte de las muestras y solicitar un diagnóstico oportuno a un laboratorio estatal de salud pública.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Rendimiento clínico para el SARS-CoV-2

Las características de rendimiento del panel RP2 **cobas® eplex** para la detección del SARS-CoV-2 se establecieron utilizando muestras clínicas previamente congeladas (hisopos nasofaríngeos [HNF]) obtenidas de pacientes estadounidenses.

Durante el estudio de evaluación clínica con el panel RP2 **cobas® eplex** se analizaron en total 189 muestras del primer grupo: 174 HNF (60 positivos conocidos para el SARS-CoV-2, 114 del estudio clínico inicial del panel RP) y 15 muestras artificiales. Se consideraron evaluables las muestras con resultados finales válidos y un resultado de la referencia. No se pudieron evaluar, y se excluyeron del análisis, cuatro muestras (1 con positividad conocida para el SARS-CoV-2 y 3 del estudio clínico inicial del panel RP) porque no contaban con resultados finales válidos del panel RP2 **cobas® eplex**.

Los métodos comparativos para la diana del SARS-CoV-2 fueron pruebas de diagnóstico molecular de la COVID-19 que contaban con una autorización para uso urgente de la FDA en EE. UU. Con estos métodos se analizaron solo las 60 muestras de HNF con positividad conocida para el SARS-CoV-2. No se aplicó ningún método comparativo a la diana del SARS-CoV-2 en las 114 muestras de HNF restantes del estudio clínico inicial. Estas muestras se consideraron negativas para el SARS-CoV-2 porque se habían obtenido antes de 2017. El método comparativo aplicado a las otras dianas del panel RP2 era el panel RP **cobas® eplex**. Solo se analizaron con este método las 114 muestras de HNF del estudio clínico inicial del panel RP.

El porcentaje de concordancia de positivos (PCP) se calculó dividiendo el número de resultados verdaderos positivos (VP) por la suma de los resultados VP y los falsos negativos (FN), mientras que el porcentaje de concordancia de negativos (PCN) se calculó dividiendo el número de resultados verdaderos negativos (VN) por la suma de los resultados VN y de los falsos positivos (FP). Un resultado VP es aquel cuyo resultado detectado en el panel RP2 **cobas® eplex** coincide con el del método comparativo, mientras que un resultado VN es aquel cuyo resultado negativo del panel RP2 **cobas® eplex** coincide con un resultado negativo del método comparativo. Asimismo, se calculó el intervalo bilateral de confianza del 95 %. Los resultados se muestran en la **Tabla 7** a continuación.

Tabla 7: Porcentaje de concordancia de positivos (PCP) y porcentaje de concordancia de negativos (PCN) para el SARS-CoV-2 en el estudio clínico del panel RP2 cobas® eplex

Microorganismo	Concordancia de % positivos		Concordancia de % negativos	
	VP/VP+FN	PPA (IC del 95 %)	VN/VN+FP	NPA (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	59/59	100 (93,9-100)	111/111	100 (96,7-100)

IC = intervalo de confianza, FN = falso negativo, FP = falso positivo, VN = verdadero negativo, VP = verdadero positivo

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO ANALÍTICO

Paneles RP y RP2 cobas® eplex

El panel RP2 cobas® eplex se creó incorporando al panel existente de patógenos respiratorios cobas® eplex (panel RP) los reactivos necesarios para detectar las dianas del SARS-CoV-2 de la prueba del SARS-CoV-2. Los ensayos para la detección del SARS-CoV-2 se añadieron a combinaciones de PCR que contenían otras dianas. Las dianas que se coamplifican ahora con el SARS-CoV-2 son la influenza A, A H1, A H1-2009, A H3 y B y el adenovirus; los ensayos de todas las demás dianas no se modificaron. Se realizaron estudios para comprobar que las características de rendimiento del panel RP no se modificaban tras agregar los ensayos del SARS-CoV-2. Los estudios adicionales en respaldo de la adición del SARS-CoV-2 se adjuntan en las secciones siguientes. Los estudios originales con el panel RP siguen resultando pertinentes para el panel RP2.

Límite de detección del SARS-CoV-2

El límite de detección (LoD) o sensibilidad analítica para el SARS-CoV-2 se identificó y verificó empleando material de referencia cuantificado. En el estudio se prepararon diluciones seriadas en una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos en VTM) y se analizaron al menos 20 réplicas de cada concentración. El límite de detección se definió como la concentración más baja que permite detectar el SARS-CoV-2 en el 95 % de las ocasiones, como mínimo. El LoD confirmado para la detección del SARS-CoV-2 se muestra en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Resumen de los resultados del LoD del SARS-CoV-2

Diana	Cepa	Concentración en el LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	1×10^{-2} TCID ₅₀ /ml ^a

^a Se comprobó que la concentración en el LoD para la detección del SARS-CoV-2 era de 0,01 TCID₅₀/ml que corresponde a 250 copias genómicas por mililitro, según la PCR digital en gotas.

Límite de detección para todas las demás dianas del panel RP2

El límite de detección (LoD) o sensibilidad analítica para cada diana viral y bacteriana se identificó y verificó en el panel RP2 cobas® eplex empleando cepas de referencia cuantificadas o transcritos sintéticos. Se prepararon diluciones seriadas en una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos en VTM) con uno o más microorganismos por serie y se analizaron al menos 20 réplicas por diana. El límite de detección se definió como la concentración mínima detectada de cada diana en ≥ 95 % de las ocasiones. El LoD confirmado para cada microorganismo del panel RP2 cobas® eplex se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Resumen de los resultados del LoD

Diana	Cepa	Concentración en el LoD
Adenovirus	Tipo 1 (C)	1×10^3 TCID ₅₀ /ml
	Tipo 4 (E)	2×10^0 TCID ₅₀ /ml
	Tipo 7 (B)	2×10^0 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus 229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus HKU1	HKU1 ^a	5×10^4 copias/ml
Coronavirus NL63	NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml
Coronavirus OC43	OC43	5×10^2 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio	MERS-CoV ^b	1×10^4 copias/ml
Bocavirus humano	Plásmido de bocavirus ^c	1×10^4 copias/ml
Metapneumovirus humano	A1 IA3-2002	2×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	A2 IA14-2003 ^d	2×10^3 TCID ₅₀ /ml
	B1 Peru2-2002	2×10^2 TCID ₅₀ /ml
	B2 Peru1-2002	$2,25 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml
Rinovirus humano/Enterovirus	Enterovirus tipo 68 (2007)	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	Rinovirus 1A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml
	Rinovirus B14	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	Rinovirus C ^a	1×10^5 copias/ml
Influenza A	H1N1 Brisbane/59/07	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Influenza A H1	H1N1 Brisbane/59/07	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Influenza A H1-2009	NY/01/2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Influenza A H3	A/Perth/16/2009	1×10^1 TCID ₅₀ /ml
	A/Texas/50/2012	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	A/Victoria/361/2011	5×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	H3N2 Brisbane/10/07	5×10^1 TCID ₅₀ /ml
Influenza B (linaje Victoria)	B/Brisbane/60/2008	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	B/Montana/5/2012	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	B/Nevada/03/2011	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
Influenza B (linaje Yamagata)	B/Florida/02/06	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	B/Massachusetts/02/2012	1×10^2 TCID ₅₀ /ml
	B/Texas/06/2011	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	B/Wisconsin/01/2010	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenza 1	Aislado clínico	4×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenza 2	Aislado clínico	5×10^1 TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenza 3	Aislado clínico	5×10^0 TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenza 4	Tipo 4a	3×10^1 TCID ₅₀ /ml
Virus respiratorio sincitial A	Aislado 2006	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml
Virus respiratorio sincitial B	CH93(18)-18	2×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	5×10^4 UFC/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	3×10^1 UFC/ml

cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (panel de patógenos respiratorios 2)

Diana	Cepa	Concentración en el LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa FH del agente de Eaton [NCTC 10119]	3 × 10 ² UCC/ml

^a Para determinar el LoD, se utilizaron muestras clínicas confirmadas como positivas para el coronavirus HKU1 y el rinovirus humano C mediante secuenciación bidireccional y cuantificadas mediante RT-PCR en tiempo real.

^b Transcrito sintético de ARN utilizado para determinar el LoD.

^c ADN plasmídico utilizado para determinar el LoD.

^d En su comunicación del 9 de julio de 2020, el fabricante indicaba que la cepa de metaneumovirus humano vendida como IA14-2003 era en realidad del tipo B.

Reactividad analítica (inclusividad)

Reactividad de los ensayos del SARS-CoV-2

La inclusividad se evaluó utilizando 7,5 × 10² copias/ml del ARN del SARS-CoV-2 (Hong Kong/VM20001061/2020). Todas las réplicas se detectaron de la manera esperada, como se ilustra en la **Tabla 10**.

Tabla 10: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del SARS-CoV-2

Diana	Material analizado	Concentración
SARS-CoV-2	Hong Kong/VM20001061/2020 (BEI Resource - ARN aislado)	7,5 × 10 ² copias/ml

Resultados previstos de reactividad (inclusividad) (*in silico*) para el SARS-CoV-2

Se realizó un análisis *in silico* de secuencias de la GISAID a fin de evaluar la capacidad del panel RP2 **cobas® eplex** para detectar las cepas más recientes de la COVID-19. Los resultados de estos análisis revelan que las secuencias del panel RP2 detectarán todas las variantes en circulación. Para conocer la información más reciente sobre la detección de cepas del SARS-CoV-2 actualmente en circulación, acuda a la filial local: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

Inclusividad de todas las demás dianas del RP2

Se evaluó un panel de 115 cepas/aislados representativos de la diversidad genética, temporal y geográfica de cada diana del panel RP2 **cobas® eplex** para demostrar la reactividad analítica. Cada cepa se analizó por triplicado en concentración de 3 × LoD en una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos); si no se detectaba el microorganismo en esta concentración, se realizaban pruebas con concentraciones más altas. Se realizó un análisis *in silico* adicional de un subgrupo de microorganismos del panel RP2 **cobas® eplex**.

Las 115 cepas/aislados analizados para la inclusividad se detectaron con el panel RP2 **cobas® eplex**. Los resultados de la reactividad analítica se muestran en las **Tabla 11** a **Tabla 24**.

Tabla 11: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del adenovirus

Nota: las especies B, C y E de adenovirus se asocian a infección respiratoria, mientras que las especies A, D y F no suelen hacerlo.

Especies de adenovirus	Serotipo	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
A	Tipo 31	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
B	Tipo 3	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 11	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	De Wit Tipo 14	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Ch.79 Tipo 16	2×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	Tipo 21	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Compton Tipo 34	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Holden Tipo 35	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Wan Tipo 50	2×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
C	Tipo 2	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 5	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 6	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
D	Tipo 26	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 37	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
F	Tipo 40 Dugan	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 41/cepa Tak	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×

^a El análisis *in silico* reveló una homología satisfactoria con los cebadores y las sondas. La menor sensibilidad probablemente se deba a una estimación incorrecta del material genético presente en el cultivo de esta cepa o de la cepa de referencia (el valor de TCID₅₀ se basa únicamente en las partículas virales infecciosas).

^b El análisis *in silico* reveló que la menor sensibilidad podría obedecer a la presencia de secuencias no complementarias en los cebadores y/o las sondas del ensayo.

Tabla 12: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del coronavirus

Subtipo de coronavirus	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /ml	1×
HKU1	Muestra clínica ^a	5×10^4 copias/ml	1×
NL63	NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1×
OC43	OC43	5×10^2 TCID ₅₀ /ml	1×
MERS	MERS (IVT)	1×10^4 copias/ml	1×

^a Para determinar el LoD, se utilizó una muestra clínica confirmada como positiva para el coronavirus HKU1 mediante secuenciación bidireccional y cuantificada mediante RT-PCR en tiempo real.

Tabla 13: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del bocavirus humano

Subtipo de bocavirus	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
A1	Plásmido	1×10^4 copias/ml	1×

Tabla 14: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del metaneumovirus humano

Subtipo de metaneumovirus	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
B2	Peru6-2003 G, B2	$6,75 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×

Tabla 15: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del rinovirus/enterovirus humano

Rinovirus/enterovirus	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
Rinovirus humano	Tipo A2	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A7	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Tipo A16	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A18	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	Tipo A34	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A57	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A77	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	277G	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo B3	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Tipo B17	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Tipo B42	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo B83	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo B84	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	FO2-2547	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Enterovirus	Tipo 71	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
Coxsackievirus	A9	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A10	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A21	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A24	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B2	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	B3	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B4	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B5	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
Echovirus	9	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	E6	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
	25	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	30	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
Poliovirus	1	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a

^a El análisis *in silico* reveló que la menor sensibilidad podría obedecer a la presencia de secuencias no complementarias en los cebadores y/o las sondas del ensayo.

^b El análisis *in silico* reveló una homología satisfactoria con los cebadores y las sondas. La menor sensibilidad probablemente se deba a una estimación incorrecta del material genético presente en el cultivo de esta cepa o de la cepa de referencia (el valor de TCID₅₀ se basa únicamente en las partículas virales infecciosas).

Tabla 16: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) para influenza A

Nota: debido a los diferentes ensayos para la matriz de influenza A y los subtipos de influenza A del panel RP cobas® eplex, si se observan LoD diferentes para la inclusividad de la matriz de influenza A frente al de un subtipo, dichas diferencias se señalan en la columna “Múltiplo del LoD detectado”.

Subtipo de influenza A	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
Influenza A H1	A/New Caledonia/20/1999	3×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b
	A/PR/8/34	9×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3 × (matriz de influenza A) Subtipo H1 no detectado ^a
	A/Solomon Islands/3/2006	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
	A/Taiwan/42/06	3×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b

Subtipo de influenza A	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
Influenza A H3	A/Port Chalmers/1/73	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Nanchang/933/95		
	A/Victoria/3/75		
	A/Wisconsin/67/05		
Influenza A 2009 H1N1	A/California/7/2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Mexico/4108/09	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	A/NY/02/2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Swine NY/03/2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

^a El análisis *in silico* reveló poca homología entre esta secuencia de la cepa de influenza no contemporánea y las secuencias del cebador H1.

^b Para la matriz de influenza A, el análisis *in silico* reveló una homología satisfactoria con los cebadores y las sondas. La menor sensibilidad probablemente se deba a una estimación incorrecta del material genético presente en el cultivo de esta cepa o de la cepa de referencia (el valor de TCID₅₀ se basa únicamente en las partículas virales infecciosas). Para el subtipo H1, el análisis *in silico* reveló que la menor sensibilidad podría obedecer a la presencia de secuencias no complementarias en los cebadores y/o las sondas del ensayo.

Tabla 17: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) de las cepas de influenza A cuyos títulos se analizaron con métodos diferentes a los de la cepa de referencia

Subtipo de influenza A	Cepa	Concentración
Influenza A H1	A/FM/1/47	$2,81 \times 10^4$ CEID ₅₀ /ml
	A/NWS/33	$7,40 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml (matriz de influenza A) Subtipo H1 no detectado ^c
Influenza A H3	A/Hong Kong/8/68	$1,58 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml
Influenza A H1N1	A/Virginia/ATCC1/2009	$2,90 \times 10^0$ UFP/ml
	A/Virginia/ATCC2/2009	$6,10 \times 10^2$ UFP/ml
	A/Virginia/ATCC3/2009	$1,80 \times 10^3$ UFP/ml
Influenza A H5N8	A/Gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 BPL	$1,58 \times 10^3$ EID ₅₀ /ml (matriz de influenza A) Ningún subtipo detectado ^a
Influenza A H5N2	A/Northern Pintail/Washington/40964/2014 BPL	$2,51 \times 10^3$ EID ₅₀ /ml (matriz de influenza A) Ningún subtipo detectado ^a
Influenza A H7N9	A/ANHUI/1/2013	$7,94 \times 10^3$ EID ₅₀ /ml (matriz de influenza A) Subtipo no detectado ^b
Influenza A H3N2v	A/Indiana/21/2012	$2,51 \times 10^4$ EID ₅₀ /ml (matriz de influenza A y subtipo H3)

^a No se espera la detección del subtipo H5.

^b No se espera la detección del subtipo H7.

^c El análisis *in silico* reveló poca homología entre esta secuencia de la cepa no contemporánea del virus de la gripe y las secuencias de la sonda indicadora/sonda de captura H1.

NOTA: CEID₅₀/ml = dosis infecciosa de embrión de pollo; EID₅₀/ml = dosis infecciosa de huevo; UFP/ml = análisis cuantitativo de unidades formadoras de placas

Reactividad analítica suplementaria (inclusividad) de la influenza

Se realizó un análisis *in silico* de las cepas de influenza humana, aviar y porcina no disponibles para su análisis con el panel RP cobas® eplex. Basándose en la alineación de las secuencias de GenBank con los cebadores, las sondas de captura y las sondas indicadoras presentes en el panel RP cobas® eplex, se efectuó un análisis bioinformático para obtener un resultado simulado en función del número y la ubicación de las secuencias no complementarias.

Tabla 18: Resultados simulados de reactividad (inclusividad) (*in silico*) para influenza A

Subtipo de influenza A	Hospedador	Cepa	ID de GenBank	Resultado simulado del cobas® eplex
H2N2	Humano	A/Albany/20/1957(H2N2)	CY022014	Influenza A
		Kilbourne F38: A/Korea/426/68 (HA, NA) x A/Puerto Rico/8/34	CY037296	Influenza A
	Aviar	A/chicken/New York/13828-3/1995(H2N2)	CY014822	Influenza A
		A/Japan/305/1957(H2N2)	CY014977	Influenza A
		A/Korea/426/1968(H2N2)	CY031596	Influenza A
H4N6		A/Blue-winged teal/Minnesota/Sg-00043/2007(H4N6)	CY063978	Influenza A
H5N1	Aviar	A/Peregrine falcon/Aomori/7/2011	AB629716	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/239022/2010	CY061305	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/193936/2009	GU272009	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/1/2009	HM172150	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/8/2008	GU182162	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/106181/2008	GU083632	Influenza A
		A/Chicken/Primorsky/85/2008	FJ654298	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/82613/2008	GU083648	Influenza A
		A/Duck/France/080036/2008	CY046185	Influenza A
		A/Duck/Vietnam/G12/2008	AB593450	Influenza A
		A/Chicken/Thailand/PC-340/2008	EU620664	Influenza A
		A/Great egret/Hong Kong/807/2008	CY036240	Influenza A
		A/Rook/Rostov-on-Don/26/2007(H5N1)	EU814504	Influenza A
		A/Turkey/VA/505477-18/2007(H5N1)	GU186510	Influenza A
	A/Chicken/Bangladesh/1151-10/2010(H5N1)	HQ156766	Influenza A	
	Humano	A/Bangladesh/3233/2011	CY088772	Influenza A
		A/Cambodia/R0405050/2007(H5N1)	HQ200572	Influenza A
		A/Cambodia/S1211394/2008	HQ200597	Influenza A
		A/Hong Kong/486/97(H5N1)	AF255368	Influenza A
	Porcina	A/Swine/East Java/UT6010/2007(H5N1)	HM440124	Influenza A
H5N2	Aviar	A/Duck/Pennsylvania/10218/1984(H5N2)	AB286120	Influenza A
		A/American black duck/Illinois/08OS2688/2008	CY079453	Influenza A
		A/American green-winged teal/California/HKWF609/2007	CY033447	Influenza A
		A/Canada goose/New York/475813-2/2007	GQ923358	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Saskatchewan/22542/2007	CY047705	Influenza A
		A/Chicken/Taiwan/A703-1/2008	AB507267	Influenza A
		A/Duck/France/080032/2008	CY046177	Influenza A
		A/Duck/New York/481172/2007	GQ117202	Influenza A
		A/Gadwall/Altai/1202/2007	CY049759	Influenza A
		A/Mallard/Louisiana/476670-4/2007	GQ923390	Influenza A
		A/Waterfowl/Colorado/476466-2/2007	GQ923374	Influenza A

Subtipo de influenza A	Hospedador	Cepa	ID de GenBank	Resultado simulado del cobas® eplex
H5N3	Aviar	A/Duck/Singapore/F119/3/1997(H5N3)	GU052803	Influenza A
H6N1		A/Duck/PA/486/1969(H6N1)	EU743287	Influenza A
H6N2		A/Mallard/Czech Republic/15902-17K/2009(H6N2)	HQ244433	Influenza A
H7N2	Aviar	A/Chicken/Hebei/1/2002	AY724263	Influenza A
		A/Chicken/PA/149092-1/02	AY241609	Influenza A
		A/Chicken/NJ/294508-12/2004	EU743254	Influenza A
		A/Chicken/New York/23165-6/2005	CY031077	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/23165-13/2005	CY033226	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/87493-3/2005	CY034791	Influenza A
		A/Mallard/Netherlands/29/2006	CY043833	Influenza A
	A/Northern shoveler/California/JN1447/2007	CY076873	Influenza A	
H7N3	Humano	A/New York/107/2003(H7N2)	EU587373	Influenza A
		A/Canada/rv504/2004(H7N3)	CY015007	Influenza A
H7N7	Aviar	A/American green-winged teal/Mississippi/09OS046/2009	CY079309	Influenza A
		A/Chicken/Germany/R28/03	AJ619676	Influenza A
		A/Chicken/Netherlands/1/03	AY340091	Influenza A
		A/Mallard/California/HKWF1971/2007	CY033383	Influenza A
		A/Mallard/Korea/GH171/2007	FJ959087	Influenza A
		A/Mute swan/Hungary/5973/2007	GQ240816	Influenza A
		A/Northern shoveler/Mississippi/09OS643/2009	CY079413	Influenza A
	Humano	A/Netherlands/219/03(H7N7)	AY340089	Influenza A
H7N9	Humano	A/Shanghai/1/2013(H7N9)	EPI439493	Influenza A
	Aviar	A/Northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011(H7N9)	CY133650	Influenza A
		A/Ruddy turnstone/Delaware Bay/220/1995(H7N9)	CY127254	Influenza A
		A/Turkey/Minnesota/1/1988(H7N9)	CY014787	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Ohio/566/2006(H7N9)	CY024819	Influenza A
H9N2	Humano	A/Hong Kong/1073/99(H9N2)	AJ278647	Influenza A
		A/Turkey/Wisconsin/1/1966(H9N2)	CY014664	Influenza A
H10N7	Aviar	A/chicken/Germany/N/1949(H10N7)	GQ176135	Influenza A
H11N9		A/Duck/Memphis/546/1974(H11N9)	GQ257441	Influenza A
H1N1	Porcina	A/Swine/Wisconsin/1/1971(H1N1)	CY022414	Influenza A
	Humano	A/California/UR06-0393/2007(H1N1)	CY026540 CY026539	Influenza A H1
A/New York/297/2003(H1N2)		CY002664 CY002665	Influenza A H1	
H1N1 (2009)		A/Aalborg/INS133/2009(H1N1)	CY063606 CY063607	Influenza A H1-2009
		A/South Carolina/02/2010(H1N1)	KC781370 KC781372	Influenza A H1-2009

Subtipo de influenza A	Hospedador	Cepa	ID de GenBank	Resultado simulado del cobas® eplex
H1N2	Porcina	A/Swine/Hong Kong/NS857/2001(H1N2)	GQ229350	Influenza A
		A/Swine/Sweden/1021/2009(H1N2)	GQ495135	Influenza A
H3N1	Aviar	A/Blue-winged teal/ALB/452/1983(H3N1)	CY004635	Influenza A
H3N2v	Humano	A/Iowa/07/2011(H3N2)	JQ070760	Influenza A H3
			JQ290177	
		A/Iowa/08/2011(H3N2)	JQ070768	Influenza A H3
			JQ290167	
		A/Iowa/09/2011(H3N2)	JQ070776	Influenza A H3
			JQ290183	
		A/Indiana/08/2011(H3N2)	JQ070800	Influenza A H3
			JQ070795	
		A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866181	Influenza A H3
			JN866186	
		A/Maine/07/2011(H3N2)	JN992746	Influenza A
		A/Pennsylvania/09/2011(H3N2)	JN655534	Influenza A
		A/Pennsylvania/11/2011(H3N2)	JN655540	Influenza A
		A/Pennsylvania/10/2011(H3N2)	JN655550	Influenza A
	A/West Virginia/06/2011(H3N2)	JQ290159	Influenza A H3	
		JQ290164		
	A/West Virginia/07/2011(H3N2)	JQ348839	Influenza A	
	A/Indiana/10/2011(H3N2)	KJ942592	Influenza A H3	
		JQ070787		
	A/Boston/38/2008(H3N2)	CY044580	Influenza A H3	
		CY044581		
	Porcina	A/swine/NY/A01104005/2011(H3N2v)	JN940422	Influenza A H3
JN866181			Influenza A H3	
JN866186			Influenza A H3	
JN655558			Influenza A H3	
JN638733				
Aviar	A/American black duck/North Carolina/675-075/2004(H3N2)	GU051135	Influenza A	
		GU051136	Influenza A	
H3N5	A/Mallard/Netherlands/2/1999(H3N5)	CY060261	Influenza A	
		CY060264	Influenza A	
H3N6	Aviar	A/American black duck/New Brunswick/25182/2007(H3N6)	CY047696	Influenza A
			CY047697	Influenza A
H3N7	A/Northern shoveler/California/HKWF1367/2007(H3N7)	CY033372	Influenza A	
			CY033375	Influenza A
H3N8	A/American black duck/Washington/699/1978(H3N8)	GU052300	Influenza A H3	
		GU052299		

Tabla 19: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) para influenza B

Subtipo de influenza B	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
Influenza B (linaje Yamagata)	B/Lee/40	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	B/Allen/45	1×10^0 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	B/Maryland/1/59	$3,38 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	n.a. (cepa titulada de manera diferente a partir de la cepa de referencia)
	B/Taiwan/2/62	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	1000× ^a
Influenza B (linaje Victoria)	B/Hong Kong/5/72	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b
	B/Malaysia/2506/04	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
Influenza B (linaje desconocido)	B/GL/1739/54	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

^a No se dispone de datos de la secuencia. La menor sensibilidad podría obedecer a la presencia de secuencias no complementarias en los cebadores y/o las sondas del ensayo. Además, la sensibilidad reducida probablemente se deba a una estimación incorrecta del material genético presente en el cultivo de esta cepa o de la cepa de referencia (el valor de TCID₅₀/ml se basa únicamente en las partículas virales infecciosas).

^b El análisis *in silico* reveló que la menor sensibilidad podría obedecer a la presencia de secuencias no complementarias en los cebadores y/o las sondas del ensayo.

Tabla 20: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del virus parainfluenza

Subtipo de parainfluenza	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
Virus parainfluenza 1	C35	$1,2 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Virus parainfluenza 2	Greer	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×
Virus parainfluenza 3	C-243	5×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
Virus parainfluenza 4	4b	9×10^1 TCID ₅₀ /ml	3×

^a El análisis *in silico* reveló que la menor sensibilidad podría obedecer a la presencia de secuencias no complementarias en los cebadores y/o las sondas del ensayo.

Tabla 21: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) del virus respiratorio sincitial

Subtipo del VRS	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
Virus respiratorio sincitial A	A2	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Long	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Virus respiratorio sincitial B	9320	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	Wash/18537/62	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	WV/14617/85	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

Tabla 22: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) de *Bordetella pertussis*

<i>Bordetella pertussis</i>	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
<i>Bordetella pertussis</i>	5 [17921]	$1,5 \times 10^5$ UFC/ml	3×
	5374 [3747]		3×
	589		3×
	F		3×
	PT9/28G [W28]		3×
	Tohama I		3×

Tabla 23: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) de *Legionella pneumophila*

<i>Legionella pneumophila</i>	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
<i>Legionella pneumophila</i>	11EJ	3 × 10 ³ UFC/ml	10×
	Chicago 8 [NCTC 11984]	3 × 10 ⁵ UFC/ml	1000×
	FAUC 19	3 × 10 ⁴ UFC/ml	100×
	Reims 97 II no. 1	3 × 10 ⁴ UFC/ml	100×
	RIO	3 × 10 ⁴ UFC/ml	100×

Tabla 24: Resultados de reactividad analítica (inclusividad) de *Mycoplasma pneumoniae*

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa	Concentración	Múltiplo del LoD detectado
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	[Bru]	9 × 10 ² UCC/ml	3×
	M129-B170	9 × 10 ² UCC/ml	3×
	M129-B7	9 × 10 ² UCC/ml	3×
	[M52]	9 × 10 ² UCC/ml	3×
	[Mac]	9 × 10 ² UCC/ml	3×
	Mutante 22	3 × 10 ⁴ UCC/ml	100× ^a
	PI 1428	3 × 10 ⁴ UCC/ml	100× ^b

^a No se dispone de datos de la secuencia. La menor sensibilidad podría obedecer a la presencia de secuencias no complementarias en los cebadores y/o las sondas del ensayo. Además, la sensibilidad reducida probablemente se deba a una estimación incorrecta del material genético presente en el cultivo de esta cepa o de la cepa de referencia (el valor de UCC/ml se basa únicamente en las bacterias vivas).

^b El análisis *in silico* reveló una homología satisfactoria con los cebadores y las sondas. La sensibilidad reducida probablemente se deba a una estimación incorrecta del material genético presente en el cultivo de esta cepa o de la cepa de referencia (el valor de UCC/ml se basa únicamente en las bacterias vivas).

Especificidad analítica (reactividad cruzada y exclusividad)

Reactividad cruzada de los ensayos del SARS-CoV-2

La reactividad cruzada de los ensayos del SARS-CoV-2 con microorganismos que probablemente estuvieran circulando en ese momento y otros patógenos de la misma familia genética se evaluó mediante un análisis tanto *in silico* como de analitos cuantificados. Cuando no se disponía de cultivos con un título alto, se utilizaron constructos sintéticos de los analitos (SARS-CoV-1, MERS-CoV y coronavirus HKU1). Se analizaron por triplicado un conjunto de dos a cuatro analitos. Los analitos virales se diluyeron para analizar concentraciones de 1 × 10⁴ a 1 × 10⁶ TCID₅₀/ml. Los analitos bacterianos y fúngicos se diluyeron hasta una concentración analítica de 1 × 10⁷ a 1 × 10⁸ UFC/ml. Los constructos sintéticos se analizaron en una concentración de 1 × 10⁵ a 1 × 10⁶ copias/ml. El virus parainfluenza 3 fue una muestra clínica utilizada como diluyente para generar una mezcla viral y, por lo tanto, no se proporciona una concentración viral. Los resultados de las pruebas de reactividad cruzada se resumen a continuación en la **Tabla 25**. El panel RP2 **cobas® eplex** ha mostrado reactividad cruzada con el SARS-CoV-1 en títulos altos.

Tabla 25: Reactividad cruzada de los ensayos del SARS-CoV-2 con microorganismos incluidos y no incluidos en el panel

Virus/bacteria	Cepa	Concentración	Reactividad cruzada
Adenovirus C	1	1 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml	No observada
Coronavirus	229E	1 × 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	No observada
Coronavirus	HKU1 ^a	1 × 10 ⁵ copias/ml	No observada
Coronavirus	NL63	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Coronavirus	OC43	1 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	No observada

Virus/bacteria	Cepa	Concentración	Reactividad cruzada
Coronavirus	MERS-CoV ^b	1 × 10 ⁵ copias/ml	No observada
Coronavirus	SARS-CoV-1 ^a	1 × 10 ⁶ copias/ml	Observada
Bocavirus humano	HBoV1 ^b	1 × 10 ⁶ copias/ml	No observada
Echovirus	30	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Enterovirus	68	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Influenza A	H1N1/NY01/2009	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	No observada
Influenza B	Yamagata B/Florida/02/06	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	No observada
Metapneumovirus humano	B2 Peru1-2002	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Parainfluenza	1	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Parainfluenza	2	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Parainfluenza	3	n.a.	No observada
Parainfluenza	4a	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Virus respiratorio sincitial A	2006	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Rinovirus humano	B14	1 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	No observada
<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC53894	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Candida albicans</i>	ATCC24433	1 × 10 ⁷ UFC/ml	No observada
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC53281	1 × 10 ⁷ UFC/ml	No observada
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC43065	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Legionella pneumophila</i>	ATCC35096	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC25177	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC23246	1 × 10 ⁷ UFC/ml	No observada
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ATCC29085	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Neisseria meningitidis</i>	NCTC10026	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC BAA-1744	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC25923	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC700567	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Staphylococcus salivarius</i>	ATCC25975	1 × 10 ⁷ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49136	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC49399	1 × 10 ⁸ UFC/ml	No observada
Muestra combinada de hisopos nasales	Muestra clínica humana	n.a.	No observada

^a Transcrito *in vitro*

^b Plásmido

Análisis *in silico* de los ensayos del SARS-CoV-2 del panel RP2 cobas® eplex

Para evaluar la reactividad cruzada, se realizó un análisis *in silico* de las regiones génicas incluidas como diana en el panel RP2 cobas® eplex. Roche realizó una búsqueda con BLAST® de cebadores con la base de datos del NCBI para todas las bacterias, virus de ARN de polaridad negativa (Negarnaviricota), picornavirus, adenovirus, coronavirus humanos comunes, MERS, *Candida albicans* y *Pneumocystis*. Las búsquedas con BLAST no revelaron ninguna reactividad cruzada, a excepción del coronavirus del SARS, que pertenece al mismo subgénero (Sarbecovirus) que el SARS-CoV-2.

Especificidad analítica (reactividad cruzada y exclusividad) de otras dianas del panel RP2

El diseño del panel RP2 cobas® eplex incorpora pruebas para la detección del SARS-CoV-2 sin modificar los diseños originales de los ensayos del panel RP cobas® eplex. Se analizaron las dianas originales del panel RP afectadas por la adición de los ensayos del SARS-CoV-2 (influenza A, A H1, A H1-2009, A H3 y B, y adenovirus) y no se observó reactividad cruzada. Por tanto, las declaraciones sobre reactividad cruzada del panel RP cobas® eplex son aplicables al panel RP2.

La reactividad cruzada de cada diana viral y bacteriana del panel RP cobas® eplex se evaluó con concentraciones altas (1×10^5 TCID₅₀/ml para los virus, 1×10^6 UFC/ml o UCC/ml para las cepas bacterianas o 1×10^6 copias/ml para transcritos *in vitro*) de cepas cuantificadas y diluidas en medios de transporte. El transcrito *in vitro* para el coronavirus HKU1 fue diluido en PBS. Se analizaron cepas adicionales de influenza A en las siguientes concentraciones: influenza A H7N9 en $7,94 \times 10^5$ EID₅₀/ml, influenza A H3N2v en $2,51 \times 10^5$ EID₅₀/ml, influenza A H5N2 en $2,51 \times 10^5$ EID₅₀/ml, influenza A H5N8 en $1,58 \times 10^5$ EID₅₀/ml. La **Tabla 26** resume los resultados de las cepas virales y bacterianas analizadas. No se observó reactividad cruzada entre ninguno de los virus o bacterias del panel.

Tabla 26: Reactividad cruzada con los microorganismos diana del panel RP cobas® eplex

Diana	Cepa	Concentración	Resultados de reactividad cruzada
Adenovirus A	Tipo 31	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Adenovirus B	Tipo 7A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Adenovirus C	Tipo 1	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Adenovirus D	Tipo 9	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Adenovirus E	Tipo 4	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Adenovirus F	Tipo 41	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Coronavirus	229E	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Coronavirus	Transcrito <i>in vitro</i> de HKU1	1×10^6 copias/ml	No observada
Coronavirus	NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Coronavirus	Transcrito <i>in vitro</i> de MERS	1×10^6 copias/ml	No observada
Coronavirus	OC43	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Enterovirus	Tipo 68 (aislado de 2007)	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Bocavirus humano	Plásmido de bocavirus	1×10^6 copias/ml	No observada
Metapneumovirus humano	B1	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Rinovirus humano	1A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Influenza A	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
H1	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
H1-2009	A/NY/01/2009	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
H3	A/Brisbane/10/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Influenza B	B/Florida/02/06	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Virus parainfluenza 1	C35	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Virus parainfluenza 2	Tipo 2	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Virus parainfluenza 3	Tipo 3	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
Virus parainfluenza 4	Tipo 4a	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
VRS A	Aislado 2006	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada
VRS B	CH93(18)-18	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	No observada

Diana	Cepa	Concentración	Resultados de reactividad cruzada
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa FH del agente de Eaton [NCTC 10119]	1 × 10 ⁶ UCC/ml	No observada

La reactividad cruzada de los virus, bacterias y hongos que no representan dianas del panel RP cobas® eplex se evaluó en concentraciones elevadas (1 × 10⁵ TCID₅₀/ml para los virus, 1 × 10⁶ UFC/ml o UFP/ml para las cepas bacterianas o fúngicas) diluyendo cepas cuantificadas en medios de transporte. El virus de la varicela zóster no se diluyó y se analizó en el título de 8,9 × 10³ TCID₅₀/ml. La **Tabla 27** resume los resultados de las cepas analizadas. No se observó reactividad cruzada de ninguno de los virus, bacterias u hongos no incluidos en el panel RP cobas® eplex.

Tabla 27: Reactividad cruzada con microorganismos no detectados por el panel RP cobas® eplex (exclusividad)

Diana	Cepa	Concentración	Resultados de reactividad cruzada
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC® 19606	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Bordetella parapertussis</i>	ATCC 15311	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	AR-39	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC 13812	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
Citomegalovirus	AD 169	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
Virus de Epstein-Barr	Cepa B95-8	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 10279	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 43065	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
Virus del herpes simple	Aislado 2	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 51504	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 314	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Lactobacillus plantarum</i>	ATCC 8014	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
Sarampión	n.a.	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 23246	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
Paperas	Aislado 2	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	No observada
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC 25177	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 13077	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Neisseria sicca</i>	ATCC 29193	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	ATCC 33277	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 33420	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 13880	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	NRS384	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	ATCC 25923	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SERM)	ATCC 35983	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SESM)	ATCC 49134	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada

Diana	Cepa	Concentración	Resultados de reactividad cruzada
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC 29970	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12401	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 35666	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus mitis</i>	ATCC 15914	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 12384	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
<i>Streptococcus salivarius</i>	ATCC 13419	1 × 10 ⁶ UFC/ml	No observada
Virus de la varicela zóster	82	8,9 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml	No observada

Reproducibilidad

Con el panel RP **cobas® eplex** se llevó a cabo un estudio multicéntrico de reproducibilidad, entre centros, entre lotes, entre días y entre operadores, los elementos principales de variabilidad, para evaluar la concordancia con los resultados esperados. Las pruebas se realizaron en 3 centros (2 externos, 1 interno) con un sistema **cobas® eplex** por centro dotado de 3 o 4 torres. Dos operadores realizaron las pruebas en cada centro durante 6 días (5 días no consecutivos) con 3 lotes diferentes de cartuchos del panel RP. Se analizó por triplicado un panel de reproducibilidad, compuesto por 3 miembros del panel con 7 microorganismos (que representaban 8 dianas del panel RP) en 3 concentraciones distintas (positiva moderada: 3 × LoD, positiva baja: 1 × LoD y negativa). Los 7 microorganismos virales/bacterianos analizados abarcaban adenovirus, coronavirus OC43, metaneumovirus humano, influenza A H3, virus parainfluenza 1, VRS A y *Bordetella pertussis*; los microorganismos se diluyeron en una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos). Las muestras negativas contenían únicamente la matriz clínica natural. Cada muestra simulada se dividió en porciones alícuotas y se almacenó en el congelador (-70 °C) antes del análisis. Cada operador analizó 9 muestras (análisis triplicado de 3 integrantes del panel de reproducibilidad) cada día; cada integrante del panel se analizó 108 veces (3 réplicas × 3 centros × 2 operadores × 3 lotes × 2 días de análisis/operador/lote), lo cual supone un mínimo de 324 análisis.

El porcentaje de concordancia (IC del 95 %) con los resultados esperados fue del 100 % para las 8 dianas de los paneles positivo moderado y negativo y del 100 % para 6 de las 8 dianas del panel positivo bajo (coronavirus OC43, metaneumovirus humano, influenza A, influenza A H3, virus de parainfluenza 1 y VRS A); el porcentaje de concordancia fue del 91,6 % para los adenovirus y del 99,1 % para *B. pertussis*. Los resultados resumidos de las 8 dianas del panel RP **cobas® eplex** que corresponden a los 7 microorganismos del panel de reproducibilidad se proporcionan a continuación en las **Tabla 28 - Tabla 35**.

Tabla 28: Porcentaje de concordancia para adenovirus

Concentración de adenovirus	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 6 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 2 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	34/36	94,4	(81,9-98,5)
	3	28/35	80,0	(64,1-90,0)
	Total	98/107	91,6	(84,8-95,5)

Concentración de adenovirus	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

IC = intervalo de confianza

Tabla 29: Porcentaje de concordancia para el coronavirus OC43 (CoV OC43)

Concentración de CoV OC43	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 1,5 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Total	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

Tabla 30: Porcentaje de concordancia para el metaneumovirus humano (hMPV)

Concentración de hMPV	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 6,75 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 2,25 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Total	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

Tabla 31: Porcentaje de concordancia para influenza A

Concentración de influenza A	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 1,5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Total	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

Tabla 32: Porcentaje de concordancia para influenza A H3

Concentración de influenza A H3	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 1,5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Total	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

Tabla 33: Porcentaje de concordancia para el virus parainfluenza (PIV) 1

Concentración de PIV 1	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 1,2 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 4 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Total	107/107	100	(96,5-100)

Concentración de PIV 1	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

Tabla 34: Porcentaje de concordancia para el virus respiratorio sincitial (VRS) A

Concentración de VRS A	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 4,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 1,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Total	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

Tabla 35: Porcentaje de concordancia para *Bordetella pertussis*

Concentración de <i>B. pertussis</i>	Centro	Concordancia con resultados esperados		
		Concordante / N	%	IC del 95 %
Positiva moderada 3 × LoD 1,5 × 10 ⁵ UFC/ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)
Positiva baja 1 × LoD 5 × 10 ⁴ UFC/ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	35/36	97,2	(85,8-99,5)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Total	106/107	99,1	(94,9-99,8)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Total	108/108	100	(96,6-100)

Muestras con microorganismos codetectados

La detección de más de un microorganismo viral y/o bacteriano de relevancia clínica en una muestra se evaluó con el panel RP **cobas® eplex** utilizando una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos), a la que se añadieron dos microorganismos del panel RP: uno en una concentración baja ($1-3 \times \text{LoD}$) y otro en una concentración alta ($1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$ para los virus y $1 \times 10^6 \text{ UFC}/\text{ml}$ para las bacterias). La **Tabla 36** contiene los resultados de las pruebas de codetección que revelaron la capacidad del panel RP **cobas® eplex** para detectar 2 microorganismos en una muestra en concentración tanto alta como baja, según se indica en la tabla.

Tabla 36: Detección de coinfecciones

Microorganismo 1	Título alto	Microorganismo 2	Título bajo	Múltiplo del LoD
Influenza A H3	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Adenovirus B	$2 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Adenovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H3	$5 \times 10^1 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Influenza A H3	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	VRS A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
VRS A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H3	$5 \times 10^1 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	VRS B	$6 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	3 ×
VRS B	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$1 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Rinovirus	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Rinovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$3 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	3 ×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Virus parainfluenza 3	$5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Virus parainfluenza 3	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$1 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	<i>Bordetella pertussis</i>	$1,5 \times 10^5 \text{ UFC}/\text{ml}$	3 ×
<i>B. pertussis</i>	$1 \times 10^6 \text{ UFC}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$1 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Rinovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	VRS A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
VRS A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Rinovirus	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Coronavirus NL63	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	VRS A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
VRS A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Coronavirus NL63	$7,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Metapneumovirus humano	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Adenovirus	$2 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Adenovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Metapneumovirus humano	$2,25 \times 10^2 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
Adenovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	VRS A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
VRS A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Adenovirus	$2 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
<i>B. pertussis</i>	$1 \times 10^6 \text{ UFC}/\text{ml}$	VRS A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1 ×
VRS A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	<i>B. pertussis</i>	$5 \times 10^4 \text{ UFC}/\text{ml}$	1 ×

Equivalencia entre las matrices de muestra

Todos los estudios analíticos, en los que se utilizaron cultivos virales y bacterianos en una concentración cercana al LoD, se llevaron a cabo añadiendo los cultivos virales y bacterianos a una combinación de HNF negativos utilizada como matriz de muestra. En los estudios analíticos, en los que se utilizaron cultivos virales y bacterianos en una concentración de al menos $10 \times \text{LoD}$ o más, los cultivos virales y bacterianos se introdujeron por comodidad en los medios de transporte MicroTest™ M5® de Remel en lugar de en la combinación de HNF negativos. Se realizó un estudio de la equivalencia entre las matrices de muestra para probar la equivalencia entre la matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos) y las muestras nasofaríngeas clínicas obtenidas en medios de transporte virales para dianas con una concentración próxima a $10 \times \text{LoD}$. Las cepas virales y bacterianas cuantificadas y representativas se diluyeron en una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos) y en los medios de transporte viral. No se apreciaron diferencias a la hora de detectar las dianas en la matriz clínica natural frente a los medios de transporte viral.

Sustancias interferentes

Se evaluaron por separado las sustancias halladas con frecuencia en las muestras respiratorias, las sustancias que se podrían introducir al obtener la muestra o los medicamentos administrados habitualmente para combatir la congestión, las alergias o los síntomas del asma que podrían interferir en el panel RP cobas® eplex. Para simular las muestras clínicas, las cepas virales y bacterianas cuantificadas y representativas se diluyeron hasta $1 \times \text{LoD}$ en una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos) y se analizaron por triplicado. Como control se utilizó una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos) sin adición de ningún microorganismo. Todas las sustancias y microorganismos cuya interferencia se analizó resultaron compatibles con el panel RP cobas® eplex. No se detectó ninguna posible sustancia interferente que inhibiera el panel RP cobas® eplex en las concentraciones indicadas en la **Tabla 37**.

Tabla 37: Lista de sustancias utilizadas en las pruebas

Posible sustancia interferente	Principio activo	Concentración evaluada
Matriz de muestra de control ^a	UVT de Becton Dickinson	n.a.
Medio de transporte ^a	eSwab (medio líquido Amies) de Copan	n.a.
Medio de transporte viral ^a	MicroTest M4	n.a.
	MicroTest M4-RT	n.a.
	MicroTest M5	n.a.
	MicroTest M6	n.a.
Hisopos flocados	Minipunta en UVT de Copan	n.a.
	Punta regular en UVT de Copan	n.a.
Sangre (humana)	Sangre	2 % v/v
	ADNg humano	50 ng/rxn
Pastillas para el dolor de garganta, anestésico y analgésico oral	Benzocaína, mentol	26 % p/v
Mucina	Proteína de mucina purificada	1 % p/v
Aerosoles o gotas nasales	Fenilefrina, HCl (Neo-Syneprine®) ^b	1,0 % v/v
	Oximetazolina, HCl (Afrin®)	1 % v/v
	Cloruro sódico	0,8 % p/v
Antibacteriano, sistémico	Tobramicina ^c	1 % p/v
Antibiótico, ungüento nasal	Mupirocina	2 % p/v
Corticoides nasales	Beclometasona	1,5 % p/v
	Dexametasona	1,5 % p/v
	Fluticasona	1,5 % p/v
	Budesónida (Rhinocort®)	0,9 % v/v
	Triamcinolona (Nasacort®)	1,5 % p/v
	Fluticasona (Flonase®)	1,5 % p/v
ZICAM®, gel nasal antialérgico	<i>Luffa operculata</i>	1 % v/v
	Azufre	
	<i>Galphimia glauca</i>	
	<i>Histaminum hydrochloricum</i>	
Medicamentos antivirales	Zanamivir	550 ng/ml
	Oseltamivir	142 ng/ml
Virus	Citomegalovirus	1×10^5 TCID ₅₀ /ml

Possible substance interferente	Principio activo	Concentración evaluada
Bacterias	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 × 10 ⁶ UFC/ml
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Neisseria meningitidis</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

^a El análisis de los medios se realizó añadiendo un HNF negativo obtenido en el medio especificado y diluyéndolo en la matriz clínica natural.

^b En concentraciones de la muestra superiores al 1,0 % (v/v), se comprobó que la fenilefrina HCl inhibía el rendimiento del ensayo.

^c En concentraciones de la muestra superiores al 1 % (p/v), se comprobó que la tobramicina inhibía el rendimiento del ensayo.

Pruebas complementarias de otras posibles sustancias interferentes

Se realizaron pruebas adicionales de desempeño con posibles sustancias interferentes utilizadas de manera habitual para la obtención y el transporte de muestras. Para simular las muestras clínicas, las cepas virales y bacterianas cuantificadas y representativas se diluyeron hasta una concentración próxima al LoD en una matriz clínica natural (muestras combinadas de hisopos nasofaríngeos negativos) y se analizaron 20 réplicas de cada sustancia. Como control se utilizaron microorganismos en la matriz clínica natural preparados en medios de transporte viral. Todos los medios de obtención/transporte (enumerados en la **Tabla 38**) cuya interferencia se analizó resultaron compatibles con el panel RP **cobas® eplex**.

Tabla 38: Medios de obtención y transporte utilizados en las pruebas de interferencia

Possible substance interferente	Resultado
1 × PBS	Ninguna interferencia observada
Solución salina al 0,9 %	Ninguna interferencia observada
Medios de transporte molecular PrimeStore®	Ninguna interferencia observada

Arrastre y contaminación cruzada

La tasa de arrastre/contaminación cruzada del panel RP **cobas® eplex** y del sistema **cobas® eplex** se evaluó en un enfoque de tablero de ajedrez mediante el análisis de muestras positivas y negativas intercaladas en todos los compartimentos de un sistema **cobas® eplex** de cuatro torres en 5 series separadas en 5 días distintos. El virus parainfluenza 3 cuantificado se preparó en un medio de transporte viral en una concentración alta (1 × 10⁵ TCID₅₀/ml, 20 000 × LoD) para simular un resultado positivo alto de trascendencia clínica y se analizó como microorganismo diana representativo. Los medios de transporte se utilizaron para representar las muestras negativas. En cada ciclo de análisis se evaluaron 24 cartuchos del panel RP **cobas® eplex**. El 100 % de las muestras positivas para el virus parainfluenza 3 generó un resultado “Detected” y el 100 % de las muestras negativas para el virus parainfluenza 3, un resultado “No Target Detected”; es decir, no se observó arrastre ni contaminación cruzada dentro de un mismo compartimento o entre compartimentos diferentes con el panel RP **cobas® eplex** al realizar pruebas consecutivas o en compartimentos adyacentes.

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Tabla 39: Tabla de solución de problemas

Para obtener una lista completa de todos los mensajes de error de **cobas® eplex**, consulte el manual de asistencia al usuario de **cobas® eplex**.

Error	Mensajes de error	Descripción	Recomendaciones para repetir la prueba
No se inició la prueba	Cartridge failure The cartridge initialization test failed Cartridge not present Bay heater failure Unknown error Bay main / fluid motor failure Bay over pressured Bay temperature out of range The system was unable to read the cartridge Cartridge inserted doesn't match the serial number of the cartridge scanned The system is not ready to accept the cartridge The system failed to prepare the cartridge for processing	<p>Error que ocurre durante las inspecciones preliminares (inicialización del cartucho) del cartucho tras insertarlo en el compartimento. La inicialización del cartucho tiene lugar cuando se inserta por primera vez el cartucho en el compartimento y tarda unos 90 segundos.</p> <p>Una vez finalizada la inicialización del cartucho, el cartucho no se puede reiniciar, pero sí antes de alcanzar este punto.</p> <p>Para comprobar si la inicialización del cartucho ha terminado, examine la etiqueta del cartucho cuando lo extraiga. Si la etiqueta del cartucho RP se encuentra perforada, la inicialización se ha iniciado y el cartucho no se puede volver a analizar. Si la etiqueta no está perforada, siga la recomendación correspondiente.</p>	<ol style="list-style-type: none"> Extraiga el cartucho del compartimento. <ol style="list-style-type: none"> Reinicie el compartimento para eliminar el error. Reinicie el cartucho en cualquier compartimento libre. Si el cartucho no se puede analizar al segundo intento y vuelve a generar un error durante la inicialización previa, el problema reside en el cartucho. Este cartucho debe desecharse conforme a los procedimientos del laboratorio y la muestra debe repetirse utilizando un cartucho nuevo. El compartimento o compartimentos se deben reiniciar para borrar los errores. Dirjase al servicio técnico para informarles del problema. <p>Si el compartimento continúa en estado de error (parpadea en rojo) después de retirar el cartucho, se debe reiniciar el compartimento a través del menú "Bay Configuration" antes de utilizarlo para analizar cartuchos.</p>
No finalizó la prueba	Bay heater failure Bay main / fluid motor failure Bay voltage failure Bay sub-system communication timeout Cartridge failure Bay over pressured Bay auto-calibration failure Bay temperature out of range The system was unable to eject the cartridge from the bay	<p>Este tipo de error ocurre durante el análisis, después de que se haya terminado la inspección preliminar (inicialización del cartucho), e impide procesar el cartucho hasta el final.</p>	<p>Los reactivos se han consumido y el cartucho no se puede reutilizar. Dirjase al servicio técnico y repita el análisis de la muestra con un cartucho nuevo.</p> <p>Si el compartimento continúa en estado de error (parpadea en rojo) después de retirar el cartucho, se debe reiniciar el compartimento a través del menú "Bay Configuration" antes de utilizarlo para analizar cartuchos.</p>
No válido		<p>Este error impide que se generen resultados válidos. Se generará un informe de la prueba, pero ninguna diana ni control interno resultarán válidos.</p>	<p>Los reactivos se han consumido y el cartucho no se puede reutilizar. Dirjase al servicio técnico y repita el análisis de la muestra con un cartucho nuevo.</p>

Servicio técnico

Para el servicio técnico (asistencia), acuda a la filial local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

GLOSARIO DE SÍMBOLOS

Símbolo	Descripción	Símbolo	Descripción
	Código de lote		Fecha de caducidad AAAA-MM-DD
	Precaución		Número de serie
	Cantidad suficiente para <n> análisis		Número de catálogo
	Conformidad de la Unión Europea		Riesgos biológicos
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Límite superior de temperatura
	Consultar las instrucciones de uso		Límite inferior de temperatura
	Representante autorizado en la Unión Europea		Rango de temperatura
	Fabricante		Produce irritación, sensibilización dérmica, toxicidad aguda (nocivo), efectos narcóticos, irritación de las vías respiratorias
	Número de lote del cartucho		Oxidantes
	Conformidad evaluada en Reino Unido		Uso único
	Identificador único del producto		Número de identificación comercial global
	Importador		Número de pieza de Roche

BIBLIOGRAFÍA

1. John Hopkins Medicine. Upper respiratory infection (URI or common cold). Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/upper-respiratory-infection-uri-or-common-cold>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza. Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>.
3. World Health Organization. Influenza (seasonal). Published: 3 Oct 2023; Accessed: 27 Aug 2024. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
4. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Accessed: 6 Sept 2024. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
5. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Last updated: 10 Mar 2023; Accessed: 6 Sept 2024. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
6. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic [coronavirus tracker]. Last updated: 13 Apr 2024; Accessed: 6 Sept 2024. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
7. Mossad SB. Upper respiratory tract infections. Published: Aug 2013; Accessed: 27 Aug 2024. <https://teachmemedicine.org/cleveland-clinic-upper-respiratory-tract-infections/>.
8. University of Rochester Medical Center. Adenovirus infections in children. Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=90&contentid=p02508>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. About adenovirus. Updated: 14 May 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/adenovirus/about/index.html>.
10. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2940-7. PMID: 20554810.
11. Sharif-Yakan A, Kanj SS. Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, transmission, treatment, and perspectives. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004457. PMID: 25474536.
12. Centers for Disease Control and Prevention. About COVID-19. Reviewed: 13 Jun 2024; Accessed: 6 Sept 2024. <https://www.cdc.gov/covid/about/index.html>.
13. Meriluoto M, Hedman L, Tanner L, et al. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:264-71. PMID: 22305021.
14. Centers for Disease Control and Prevention. About human metapneumovirus. Updated: 11 Apr 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/human-metapneumovirus/about/index.html>.
15. Fabre V, Auwaerter PG. Human metapneumovirus. Last updated: 8 Mar 2020; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540614/all/Metapneumovirus.
16. Anzueto A, Niederman MS. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest*. 2003;123:1664-72. PMID: 12740288.
17. Auwaerter P. Rhinovirus. Last updated: 18 Mar 2023; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540476/all/Rhinovirus?q=rhinovirus&ti=0#0.
18. Fabre V, Auwaerter P. Enterovirus. Last updated: 5 Sept 2020; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540204/all/Enterovirus?q=enterovirus&ti=0#0.
19. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:242-64. PMID: 12692097.
20. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmidt AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2:294-9. PMID: 22709516.
21. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:716-47. PMID: 18854489.
22. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J*. 2011;5:135-43. PMID: 22262986.
23. Havers FP, Moro PL, Hariri S, Skoff T. Chapter 16: Pertussis [14th edition of Pink Book published Aug 2021]. Reviewed: 12 Apr 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-16-pertussis.html>.
24. World Health Organization. Legionellosis. Published: 6 Sept 2022; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/legionellosis>.
25. Centers for Disease Control and Prevention. About Legionnaires' disease. Updated: 29 Jan 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/about/index.html>.

26. Auwaerter P. *Mycoplasma pneumoniae*. Last updated: 13 Jun 2024; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540373/all/Mycoplasma%20pneumoniae.
27. Spacek LA. Adenovirus. Updated: 5 Feb 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540009/all/Adenovirus?q=adenovirus&ti=0#0.
28. Scott MK, Chommanard C, Lu X, et al. Human adenovirus associated with severe respiratory infection, Oregon, USA, 2013-2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1044-51. PMID: 27191834.
29. Radin JM, Hawksworth AW, Blair PJ, et al. Dramatic decline of respiratory illness among US military recruits after the renewed use of adenovirus vaccines. *Clin Infect Dis*. 2014;59:962-8. PMID: 24991024.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Human coronavirus types. Last updated: 15 Feb 2020; Accessed: 28 Aug 2024. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/types.html.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronaviruses. Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/coronaviruses>.
32. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (*Coronaviridae*). *Encyclopedia of Virology*. 2021:428-40.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Archived SARS-CoV page. Last reviewed: 6 Dec 2017; Accessed: 29 Aug 2024. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/sars/index.html.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus/factsheet>.
35. Hustedt JW, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: How human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med*. 2010;83:193-200. PMID: 21165338.
36. Milder E, Arnold JC. Human metapneumovirus and human bocavirus in children. *Pediatr Res*. 2009;65:78R-83R. PMID: 19190535.
37. Hermos CR, Vargas SO, McAdam AJ. Human metapneumovirus. *Clin Lab Med*. 2010;30:131-48. PMID: 20513544.
38. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, et al. New respiratory enterovirus and recombinant rhinoviruses among circulating picornaviruses. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:719-26. PMID: 19402957.
39. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:135-62. PMID: 23297263.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe – Second update 25 November 2014. Stockholm: ECDC; 2014.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses. Last reviewed: 30 Mar 2023; Accessed: 28 Aug 2024. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Last updated: 12 Apr 2022; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>.
43. Short KR, Richard M, Verhagen JH, et al. One health, multiple challenges: The inter-species transmission of influenza A virus. *One Health*. 2015;1:1-13. PMID: 26309905.
44. Auwaerter PG. Influenza. Last updated: 10 Sept 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540285/all/Influenza?q=influenza&ti=0#0.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity - United States, 2009-10 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:901-8. PMID: 20671661.
46. Centers for Disease Control and Prevention. About human parainfluenza viruses (HPIVs). Reviewed: 5 Jun 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/parainfluenza/about/index.html>.
47. Auwaerter PG. Parainfluenza virus. Last updated: 8 Aug 2022; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540415/all/Parainfluenza_virus?q=parainfluenza&ti=0#0.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical overview of RSV. Reviewed: 3 Jul 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/index.html>.
49. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1997;175:814-20. PMID: 9086135.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of whooping cough. Reviewed: 2 Apr 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pertussis/signs-symptoms/index.html>.
51. Auwaerter P. *Bordetella* species. Last updated: 8 May 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540061/all/Bordetella_species.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on pertussis. Published: 12 May 2014; Accessed 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis>.

53. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis surveillance and trends. Reviewed: 28 Aug 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html>
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and disease data for pertussis. Accessed 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/pertussis/surveillance-and-disease-data>.
55. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about Legionnaires' disease. Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/facts>.
56. Centers for Disease Control and Prevention. How *Legionella* spreads. Reviewed: 29 Jan 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/causes/index.html>.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Legionellosis surveillance and trends. Reviewed: 31 Jan 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/php/surveillance/index.html>.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance reports on Legionnaires' disease. Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/surveillance-and-disease-data/surveillance>.
59. Centers for Disease Control and Prevention. *Mycoplasma pneumoniae* infection: Causes and how it spreads. Reviewed: 27 Dec 2023; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/mycoplasma/causes/index.html>.
60. World Health Organization. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection: Guide for field operations. Published: Oct 2006; Accessed: 6 Sept 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/69392>.

REVISIÓN DEL DOCUMENTO

Información sobre la revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 09/2024	Primera publicación para Branchburg basada en las Instrucciones de uso PI121-F. Se actualizó la información del sitio web de SDS en la sección Seguridad . Se han actualizado las referencias. Se ha eliminado “Todos los derechos reservados” de la declaración de copyright. Póngase en contacto con su representante local de Roche si tiene alguna pregunta.

MARCAS COMERCIALES

COBAS y EPLEX son marcas comerciales de Roche.

Kimwipes™ es una marca comercial de Kimberly-Clark Corporation.

Flonase® es una marca registrada de GlaxoSmithKline, plc.

Nasacort® es una marca registrada de Sanofi-Aventis Pharmaceuticals.

Rhinocort® es una marca registrada de AstraZeneca AB.

Afrin® es una marca registrada de Bayer.

MicroTest™ M4®, M4RT®, M5® y M6® son marcas registradas de Thermo Fisher Scientific.

Neo-Synephrine® es una marca registrada de Foundation Consumer Healthcare, LLC.

Zicam® es una marca registrada de Matrixx Initiatives, Inc.

ATCC® es una marca registrada de American Type Culture Collection.

FluMist® es una marca registrada del grupo de empresas AstraZeneca.

INFORMACIÓN SOBRE PATENTES

El panel de identificación de patógenos respiratorios **cobas® eplex** y/o su uso cuentan con una tecnología reivindicada en una o más de las siguientes patentes estadounidenses y europeas, propiedad (o con licencia) de GenMark Diagnostics Inc. o de sus filiales, así como en varias patentes adicionales extranjeras y nacionales pendientes: patentes estadounidenses n.º 7,820,391, 8,486,247, 9,222,623, 9,410,663, 9,453,613, 9,498,778, 9,500,663, 9,598,722, 9,957,553, 10,001,476, 10,391,489, 10,495,656, 10,106,847, 10,273,535, 10,352,983, 10,564,211, 10,669,592, 10,670,591, 10,753,986, 10,807,090, 10,864,522, 11,156,605, D881,409 y D900,330; y otras patentes internacionales y aplicaciones de patentes.

Salvo que se acuerde lo contrario por escrito, al utilizar un cartucho, el usuario reconoce que ha leído, acepta y se compromete a cumplir los términos y condiciones generales de venta estipulados en el sitio web de Roche, que la compañía podrá modificar de manera ocasional sin su consentimiento. Si el usuario no acepta ni se compromete a cumplir estos términos y condiciones generales de venta, dejará de inmediato de utilizar el cartucho.

Este producto está sujeto a una licencia limitada de uso en el ámbito del diagnóstico humano *in vitro* y la investigación razonablemente relacionada con este. Se prohíbe a los usuarios el uso de este producto en otras aplicaciones, incluido el ámbito forense (p. ej., pruebas de identificación humana).

Fecha de entrada en vigor: Septiembre de 2024

© 2024 Roche Molecular Systems, Inc.

GenMark Diagnostics, Inc. Un miembro del Grupo Roche

5964 La Place Court, Carlsbad, CA 92008

+1 800 428 5076

<https://diagnostics.roche.com>