



# **cobas<sup>®</sup> Zika**

---

Para diagnóstico *in vitro*

<b>cobas<sup>®</sup> Zika – 480</b>	P/N: 09040676190
<b>cobas<sup>®</sup> Zika Control Kit</b>	P/N: 09040684190
<b>cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit</b>	P/N: 09051554190
<b>cobas<sup>®</sup> omni MGP Reagent</b>	P/N: 06997546190
<b>cobas<sup>®</sup> omni Specimen Diluent</b>	P/N: 06997511190
<b>cobas<sup>®</sup> omni Lysis Reagent</b>	P/N: 06997538190
<b>cobas<sup>®</sup> omni Wash Reagent</b>	P/N: 06997503190

# Tabla de contenido

<b>Uso previsto .....</b>	<b>4</b>
<b>Resumen y explicación de la prueba.....</b>	<b>4</b>
<b>Reactivos y materiales.....</b>	<b>8</b>
Reactivos y controles de cobas® Zika.....	8
Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras.....	11
Requisitos de almacenamiento de los reactivos .....	12
Requisitos para la manipulación de reactivos en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800.....	12
Material adicional necesario para los sistemas cobas® 5800/6800/8800 .....	13
Instrumentos y software necesarios.....	14
<b>Precauciones y requisitos de manipulación.....</b>	<b>15</b>
Advertencias y precauciones.....	15
Manipulación de reactivos .....	16
Buenas prácticas de laboratorio.....	16
<b>Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras.....</b>	<b>17</b>
Muestras de donantes vivos y de diagnóstico.....	17
<b>Instrucciones de uso .....</b>	<b>19</b>
Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional).....	19
Notas sobre el procedimiento.....	19
<b>Resultados .....</b>	<b>22</b>
Control de calidad y validez de los resultados en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior.....	22
Control de calidad y validez de los resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4 .....	22
Avisos de controles en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4 .....	23
Interpretación de los resultados en los sistemas cobas® 5800/6800/8800.....	23
Interpretación de los resultados en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con la versión del software 2.0 o posterior.....	23
Interpretación de resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4.....	24
Repetición de pruebas de muestras individuales .....	24
Limitaciones del procedimiento.....	24

<b>Evaluación no clínica del rendimiento .....</b>	<b>26</b>
Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas .....	26
Características clave de rendimiento .....	26
Límite de detección (LoD).....	26
Especificidad analítica .....	27
Especificidad analítica: sustancias interferentes .....	28
Detección del virus de Zika según el LoD en muestras clínicas.....	29
Correlación.....	29
Fallo de todo el sistema.....	30
 <b>Evaluación clínica del rendimiento .....</b>	 <b>31</b>
Reproducibilidad.....	31
Especificidad clínica.....	32
Evaluación de la sensibilidad de la prueba <b>cobas® Zika</b> .....	32
Detección de Zika en donantes de EE. UU. durante la epidemia de Zika de 2016-2017.....	32
Evaluación del rendimiento y del VPP de la prueba <b>cobas® Zika</b> en un brote de Zika.....	33
 <b>Información adicional .....</b>	 <b>34</b>
Características principales de la prueba .....	34
Símbolos .....	35
Asistencia técnica .....	36
Fabricante e importador.....	36
Marcas registradas y patentes .....	36
Derechos de autor .....	36
Bibliografía .....	37
Revisión del documento .....	39

## Uso previsto

La prueba cobas® Zika para uso en los sistemas cobas® 5800/6800/8800 es una prueba cualitativa *in vitro* de ácidos nucleicos para la detección directa de ARN del virus de Zika en plasma humano.

Esta prueba está diseñada como una prueba de cribado de muestras de donantes para detectar el ARN del virus de Zika en muestras de plasma de donantes humanos individuales, incluidos los donantes de sangre total y componentes sanguíneos, y de otros donantes vivos. Esta prueba también se puede utilizar para cribar donantes de tejidos y órganos cuando las muestras se obtienen mientras el corazón del donante todavía late.

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

Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras de sangre del cordón umbilical.

Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras de sangre cadavéricas.

Esta prueba también se puede utilizar como ayuda para el diagnóstico del virus de Zika en muestras extraídas de sujetos en los que el personal sanitario sospecha de una infección por el virus de Zika.

## Resumen y explicación de la prueba

### Información de referencia

El virus de Zika es un arbovirus de ARN monocatenario con envoltura icosaédrica que pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. La familia *Flaviviridae* incluye el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla y aproximadamente otros 70 virus.<sup>1-4</sup> El Zika parece estar estrechamente relacionado con el virus Spondweni, que se ha identificado en Sudáfrica.<sup>1,5</sup>

El virus de Zika se aisló por primera vez en 1947 en un mono Rhesus en el bosque Zika de Uganda, y posteriormente se identificó en un mosquito *Aedes africanus* capturado en ese mismo bosque.<sup>1</sup> Los tres primeros casos en humanos se registraron durante una epidemia de ictericia ocurrida en Nigeria Oriental en 1954.<sup>1</sup> El virus de Zika se ha identificado en varios países de África, Asia, el océano Pacífico y Sudamérica.<sup>1</sup> Diversos estudios genéticos han revelado que el virus de Zika ha evolucionado hasta presentar tres genotipos diferentes: el de África Occidental, el de África Oriental y el de Asia.<sup>6</sup> En mayo de 2015 se desencadenó un gran brote en Brasil durante la que se estima que se identificaron unos 440 000-1 300 000 a finales de 2015.<sup>7</sup> A principios de enero de 2016, se registraron casos autóctonos del virus de Zika en más de 20 países y regiones del Caribe (incluidos Puerto Rico, Guatemala y las Islas Vírgenes de EE. UU.), América Central y Sudamérica.<sup>7</sup> Las muestras del brote de 2016 de Puerto Rico y Guatemala eran cepas muy parecidas aisladas en Brasil en 2015, todas ellas pertenecientes al genotipo asiático del virus.<sup>6</sup>

El virus de Zika se transmite a los humanos a través de las especies de mosquito *Aedes*.<sup>1</sup> En 2007, la especie *Aedes albopictus* se describió como un posible vector del Zika.<sup>5,7-10</sup> El virus de Zika puede transmitirse por transfusión.<sup>1,10-15</sup> También se ha detectado en semen<sup>16</sup> y se han registrado casos de transmisión por vía sexual.<sup>16-20</sup> Asimismo, el Zika puede transmitirse de una mujer embarazada al feto,<sup>21-23</sup> de una madre al recién nacido durante el parto<sup>1,23</sup> y tras una exposición en el laboratorio.<sup>7</sup> No se han documentado casos de transmisión por trasplante de órganos o tejidos, pero son teóricamente posibles.<sup>7</sup> Se ha detectado ARN del virus de Zika en leche materna, pero no se han documentado casos de transmisión durante la lactancia.<sup>7,23</sup>

No hay mucha información acerca de la prevalencia del virus de Zika en donantes de sangre.<sup>1</sup> Los datos existentes se basan fundamentalmente en los análisis moleculares realizados durante el brote de 2013 en la Polinesia Francesa.<sup>1,10</sup> A raíz de dicho brote, se demostró el riesgo que implicaba la donación de sangre por parte de personas asintomáticas en relación con la transmisión por transfusión.

De los 1505 donantes de sangre asintomáticos registrados durante el brote, 42 (2,8 %) resultaron positivos para el Zika según la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR).<sup>1,10</sup> Solo 11 de las 42 personas infectadas por el Zika desarrollaron un “síndrome de tipo febril por Zika” entre los 3 y los 10 días posteriores a la donación de sangre.<sup>1,18</sup>

El Zika es asintomático en la mayoría de los casos (se estima que en el 80 %).<sup>1,7,11,17</sup> Cuando es sintomático, el virus de Zika suele presentarse con signos y síntomas no específicos similares a los de la gripe, como fiebre moderada, artralgia (en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies), mialgia, cefalea, dolor retroorbital, conjuntivitis y dolor abdominal, además de la posible aparición de erupciones maculopapulares, a menudo pruriginosas, edemas y linfadenopatías.<sup>1,5</sup> Actualmente se sigue investigando la relación causal entre el Zika y la aparición de otros síntomas neurológicos graves como el síndrome de Guillain-Barré.<sup>5,15,23</sup> La infección por Zika en cualquier momento del embarazo parece estar asociada a resultados de gestación adversos que incluyen las malformaciones congénitas, el crecimiento intrauterino retardado y la muerte fetal.<sup>24</sup>

Los síntomas suelen aparecer unos días después de que se produzca la picadura por un mosquito infectado y normalmente duran entre 3 y 12 días.<sup>5,14</sup> Suele aplicarse un tratamiento de apoyo que incluye el descanso, líquidos, acetaminofeno y antihistamínicos.<sup>5</sup> Es difícil diferenciar clínicamente el Zika de otros arbovirus como la fiebre del dengue, el chikungunya o el VNO.<sup>1</sup>

Se han desarrollado diversas pruebas serológicas (el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas [ELISA] o la inmunofluorescencia) para el virus de Zika.<sup>1</sup> No obstante, la reactividad cruzada con otros flavivirus, como el dengue o la fiebre amarilla, limita la utilidad de una prueba diagnóstica de anticuerpos IgM.<sup>1</sup> Por otro lado, es posible que en la fase temprana de la infección no haya presencia de anticuerpos, lo cual reduce la conveniencia de las pruebas serológicas a los casos de infección aguda.<sup>5</sup> El diagnóstico de infección aguda por virus de Zika se basa principalmente en la detección de ARN vírico en muestras mediante RT-PCR. No se ha establecido el periodo virémico, pero se cree que es breve, con detección directa del virus durante los primeros 3-5 días tras el inicio de los síntomas.<sup>1,25,26</sup> En un estudio se detectaron concentraciones de ARN vírico de entre 900 y 729 000 copias/ml.<sup>25</sup> Se han registrado casos de viremia de hasta  $8,1 \times 10^6$ .<sup>14</sup> La mayoría de las muestras positivas para Zika procedían de muestras obtenidas como máximo tres días después del inicio de los síntomas, aunque cabe destacar que una muestra recogida 11 días después del inicio presentó un título estimado de 339 000 copias/ml.<sup>25</sup> Actualmente no existe ninguna vacuna para el Zika.<sup>5</sup>

### **Motivos para el uso de las pruebas NAT**

El virus de Zika puede transmitirse por transfusión.<sup>1,10-15</sup> La mayoría de infecciones por Zika (cerca del 80 %) son asintomáticas, por lo que los sujetos acuden a donar sangre.<sup>1,7,11,17</sup> El hecho de que los donantes infectados no desarrollen una enfermedad clínicamente importante o no presenten síntomas hace que preguntar a los donantes de sangre sobre síntomas recientes indicativos de una infección por Zika no resulte efectivo a la hora de identificar donantes infectados.

Como ocurre con otras enfermedades infecciosas, la infección por ARN de Zika se detecta mediante el cribado de las donaciones de sangre mediante un ensayo sensible que permite interceptar y descartar las unidades infectadas. La prueba **cobas**® Zika ofrece la innovadora capacidad de detectar ARN de Zika, lo que mejora la protección frente a la infección por

Zika transmitido por transfusión para los receptores de componentes o productos de sangre donada, además de mejorar la seguridad del suministro de sangre.

## Explicación de la prueba

La prueba cobas® Zika es una prueba cualitativa realizada en los sistemas cobas® 5800/6800/8800. La prueba cobas® Zika permite detectar simultáneamente ARN del virus de Zika y el control interno en una única prueba con una muestra individual infectada o un pool de plasma de muestras individuales.

## Principios del procedimiento

La prueba cobas® Zika se basa en la tecnología PCR a tiempo real con un sistema totalmente automático de preparación de muestras (extracción y purificación de ácidos nucleicos), seguido de la amplificación y detección en el sistema mediante PCR. El sistema cobas® 5800 consta de un único instrumento integrado. Los sistemas cobas® 6800/8800 constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión automática de los datos se realiza mediante el software del sistema cobas® 5800 o de los sistemas cobas® 6800/8800, que asigna los resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Si se utiliza los sistemas cobas® 5800/6800/8800, los resultados se pueden revisar directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirlos como informe o bien enviarlos a un sistema de gestión de información del laboratorio (LIS) o a otro sistema de gestión de resultados.

Las muestras pueden analizarse como muestras individuales o, si se desea, en pools formados por varias muestras.

Si va a realizarse un pooling, se puede utilizar el software cobas® Synergy con el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD en el paso preanalítico.

Los ácidos nucleicos de la muestra y las moléculas de control interno (IC) de Armored RNA añadidos (que sirven como control del proceso desde la fase de preparación de muestras hasta la de amplificación/detección) se extraen simultáneamente. El IC controla las interferencias que podrían generar resultados falsos negativos. Las muestras potencialmente afectadas quedan invalidadas. Además, la prueba utiliza dos controles externos: uno positivo y uno negativo. Los ácidos nucleicos víricos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las micropartículas magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR (como la hemoglobina) se eliminan en los siguientes pasos de reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

Para llevar a cabo la amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra se utilizan cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus que se seleccionan de regiones altamente conservadas de los ácidos nucleicos víricos. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).<sup>27-29</sup> La enzima AmpErase (uracilo-N-glicosilasa), que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante el primer paso del termociclado, destruye los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, los amplicones nuevos no se destruyen porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo de Master Mix de **cobas**® Zika contiene sondas de detección específicas para los ácidos nucleicos del virus de Zika y el IC. Cada una de estas sondas de detección específicas para el virus de Zika y el IC se marca con uno de los dos marcadores fluorescentes que actúan como emisor. Además, cada sonda dispone de un segundo marcador que actúa como silenciador. Los dos marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite detectar y discriminar la diana amplificada del virus de Zika y el IC.<sup>30, 31</sup> Cuando no se une a la secuencia diana, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. Como los dos marcadores emisores específicos se miden en longitudes de onda definidas, es posible detectar y discriminar simultáneamente la diana del Zika amplificado y el IC.

# Reactivos y materiales

## Reactivos y controles de cobas® Zika

Los materiales suministrados para la prueba cobas® Zika se detallan en la Tabla 1. Los materiales necesarios no proporcionados se indican en la Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 10 y la Tabla 11.

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

**Tabla 1** Prueba cobas® Zika


Almacenar a 2-8 °C

Casete para 480 pruebas (P/N 09040676190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 480 pruebas
<b>Solución de proteinasa (PASE)</b>	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % (p/v) de proteinasa, glicerol  EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Contiene subtilisina de <i>Bacillus subtilis</i> . Puede provocar una reacción alérgica.	38 ml
<b>Control interno (IC)</b>	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,001 % de constructo de Armored RNA como control interno (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,002 % de ARN Poli rA (sintético), < 0,1 % de azida sódica	38 ml
<b>Buffer de elución (EB)</b>	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	38 ml
<b>Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)</b>	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	14,5 ml
<b>Reactivo 2 de Master Mix para Zika (ZIKA MMX-R2)</b>	Buffer Tricina, acetato de potasio, glicerol, 18 % de sulfóxido de dimetilo, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,14 % de dATP, dGTP, dCTP, dUTPs, < 0,01 % de cebadores ascendente y descendente de ZIKA, < 0,01 % de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario de control interno, < 0,01 % de sondas marcadas con fluorescente para ZIKA y control interno, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido, < 0,01 % de polimerasa de ADN Z05D, < 0,01 % de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de azida sódica	17,5 ml

**Tabla 2** cobas® Zika Control Kit

Almacenar a 2-8 °C  
(P/N 09040684190)


Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>Control positivo para Zika (Zika (+) C)</b>	<p>&lt; 0,001 % de ARN de Zika sintético (Armored) encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, ARN de Zika no detectable mediante métodos de PCR</p> <p>&lt; 0,1 % de conservante ProClin® 300**</p>	16 ml (16 × 1 ml)	 <p><b>ADVERTENCIA</b></p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>P261: Evitar respirar la niebla o los vapores.</p> <p>P273: Evítese su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.</p> <p>P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p> <p>P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).</p>

\* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

\*\* Sustancia peligrosa.

**Tabla 3** cobas® NHP Negative Control Kit

Almacenar a 2-8 °C  
(P/N 09051554190)


Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)</b>	Plasma humano normal, ARN de Zika no detectable mediante métodos de PCR  0,1 % de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	 <p><b>ADVERTENCIA</b></p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar la niebla o los vapores. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).</p>

\* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

\*\* Sustancia peligrosa.

## Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras

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

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>cobas® omni MGP Reagent (MGP)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No aplicable
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56 % (p/p) de tiocianato de guanidina**, 5 % (p/v) de polidocanol**, 2 % (p/v) de ditiotreitolo**, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 <p><b>PELIGRO</b></p> <p>H302: Nocivo por ingestión.            H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.            H411: Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.            EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.            EUH071: Corrosivo para las vías respiratorias.            P273: Evítese su liberación al medio ambiente.            P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección/protección para los oídos.            P303 + P361 + P353: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua.            P304 + P340 + P310: EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.            P305 + P351 + P338 + P310: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.            P391: Recoger los derrames.</p> <p>593-84-0 Tiocianato de guanidina            9002-92-0 Polidocanol            3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</p>
<b>cobas® omni Wash Reagent (WASH)</b> Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

\* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

\*\* Sustancia peligrosa.

## Requisitos de almacenamiento de los reactivos

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5, la Tabla 6 y la Tabla 7.

Cuando los reactivos no están cargados en los sistemas cobas® 5800/6800/8800, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

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

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

## Requisitos para la manipulación de reactivos en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800

Los reactivos cargados en el sistema cobas® 5800 o en los sistemas cobas® 6800/8800 se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla y aplica su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6, la Tabla 7 y la Tabla 8. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La información sobre la estabilidad restante del kit abierto y el número de usos del kit para los reactivos específicos del ensayo está disponible a través de la interfaz de usuario del sistema.

**Tabla 6** Condiciones de caducidad de los reactivos monitorizadas y aplicadas por el sistema cobas® 5800

Reactivo	Estabilidad del kit abierto	Número de usos del kit	Periodo de estabilidad
cobas® Zika - 480	30 días desde el primer uso	40	36 días desde la carga
cobas® Zika Control Kit	Vial de un solo uso	16	36 días desde la carga
cobas® NHP Negative Control Kit	Vial de un solo uso	16	36 días desde la carga

**Tabla 7** Condiciones de caducidad de los reactivos controladas y aplicadas por los sistemas cobas® 6800/8800

Reactivo	Estabilidad del kit abierto	Número de usos del kit	Periodo de estabilidad (fuera del refrigerador a bordo)
cobas® Zika - 480	30 días desde el primer uso	20	20 horas desde la carga
cobas® Zika Control Kit	Vial de un solo uso	16	10 horas desde la carga
cobas® NHP Negative Control Kit	Vial de un solo uso	16	10 horas desde la carga

La Tabla 8 muestra la estabilidad del kit abierto de los reactivos **cobas® omni**. Antes de cada serie, el sistema verifica la estabilidad del kit abierto y procura un volumen de llenado suficiente. Por lo tanto, estos reactivos no tienen asignado un número de usos del kit o un periodo de estabilidad.

**Tabla 8** Condición de caducidad de los reactivos **cobas® omni** monitorizada y aplicada por los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Reactivo	Estabilidad del kit abierto
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	30 días desde la carga
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	30 días desde el primer uso
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	30 días desde la carga
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	30 días desde la carga

## Material adicional necesario para los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

**Tabla 9** Materiales para el uso en los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	06997503190

**Tabla 10** Material fungible para el uso en el sistema **cobas® 5800\***

Material
<b>cobas® omni</b> Processing Plate 24
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate 24
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Plate 24
Puntas CORE TIPS con filtro, 1 ml
Puntas CORE TIPS con filtro, 300 µl
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container
Bolsa para residuos sólidos o bolsa para residuos sólidos con inserto
Transportador de muestras de tubos de 16 posiciones completo
Transportador de racks de 5 posiciones

\* Para conocer los números de referencia, consulte la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas® 5800**.

**Tabla 11** Material fungible para el uso en los sistemas **cobas®** 6800/8800\*

<b>Material</b>
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Processing Plate
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Amplification Plate
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Pipette Tips
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Liquid Waste Container
Bolsa para residuos sólidos y recipiente de residuos sólidos o bolsa para residuos sólidos con inserto y kit del cajón

\* Para conocer los números de referencia, consulte la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas®** 6800/8800.

## Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software **cobas®** 5800, el software de los sistemas **cobas®** 6800/8800 y el paquete de análisis **cobas®** Zika (ASAP) para los sistemas **cobas®** 5800/6800/8800. El software **cobas®** **Synergy** debe instalarse si es necesario.

Para el sistema **cobas®** 5800 y los sistemas **cobas®** 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior, el software x800 Data Manager y el PC (o servidor) se suministran con el sistema.

Para la versión 1.4 del software de los sistemas **cobas®** 6800/8800, el servidor IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema. El software **cobas®** **Synergy** debe instalarse si es necesario.

**Tabla 12** Instrumentos

<b>Equipo</b>	<b>P/N</b>
Sistema <b>cobas®</b> 5800	08707464001
Sistema <b>cobas®</b> 6800	05524245001 y 09575154001
Sistema <b>cobas®</b> 8800	05412722001 y 09575146001
Módulo de suministro de muestras para los sistemas <b>cobas®</b> 6800/8800	06301037001 y 09936882001
<b>Opciones de pipeteo y pooling</b>	<b>P/N</b>
Licencia electrónica del software <b>cobas®</b> <b>Synergy</b> (para el sistema <b>cobas®</b> 5800) (opcional)	09311246001
Licencia electrónica del software <b>cobas®</b> <b>Synergy</b> (para los sistemas <b>cobas®</b> 6800/8800) (opcional)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STARlet IVD	04872649001

Consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas®** 5800 o la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas®** 6800/8800 para obtener información adicional. Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas®** **Synergy** para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

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

# Precauciones y requisitos de manipulación

## Advertencias y precauciones

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

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.<sup>32,33</sup> Cuando sea necesario, este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material infeccioso y en el uso de la prueba **cobas**® Zika, los sistemas **cobas**® 5800/6800/8800 o el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD con el software **cobas**® Synergy.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio o potasio al 0,5 % en agua destilada o desionizada o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El **cobas**® Zika Control Kit y el **cobas**® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. El análisis del plasma humano normal mediante métodos de PCR no muestra niveles detectables de ARN de Zika. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- No congele la sangre total.
- Se recomienda la utilización de pipetas estériles desechables y puntas de pipetas sin nucleasa. Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- La alteración de la superficie de contacto entre las células y el plasma o la difusión de material generado por la centrifugación puede provocar tasas más elevadas de resultados no válidos.
- Podrían producirse resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- Informe a la autoridad competente local y al fabricante de cualquier incidente grave que pueda tener lugar durante la realización del ensayo.

## Manipulación de reactivos

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

## Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes de laboratorio, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits **cobas® Zika** y los reactivos **cobas® omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles. Cámbiese los guantes si se contaminan a partir de la muestra, el control o los reactivos.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio o potasio al 0,5 % en agua destilada o desionizada. A continuación, límpiela con un trapo impregnado en etanol al 70 %.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas® 5800** o en instrumentos **cobas® 6800/8800**, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800** o de los sistemas **cobas® 6800/8800** para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

## Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras

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

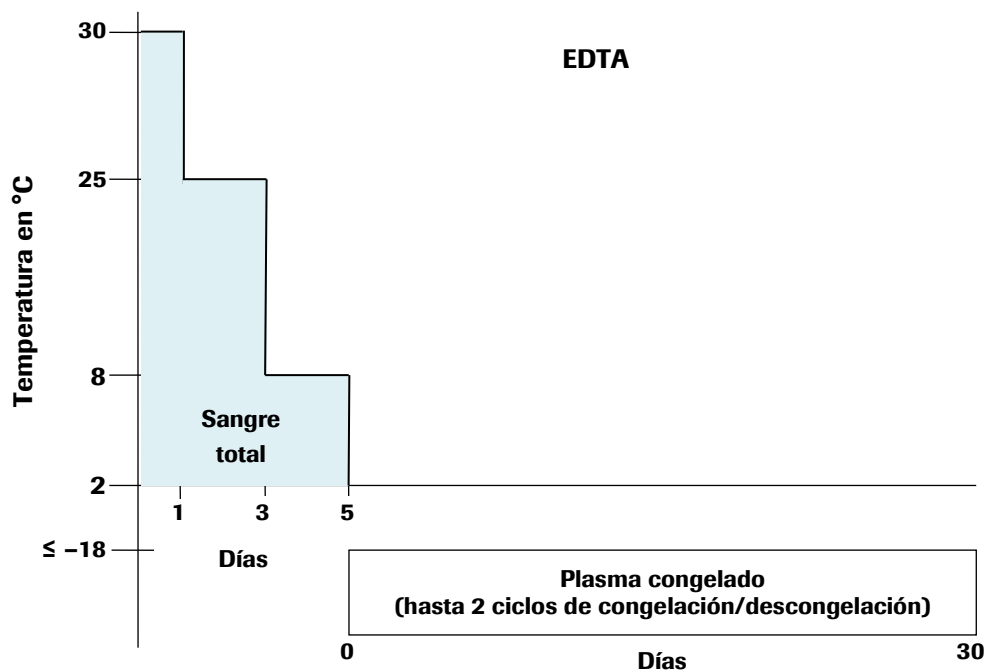
Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.

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

### Muestras de donantes vivos y de diagnóstico

- El plasma recogido en anticoagulante EDTA y tubos para preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) pueden utilizarse con la prueba cobas® Zika. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos/las bolsas de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre recogida en anticoagulante EDTA puede almacenarse hasta 5 días en las siguientes condiciones:
  - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
  - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.
- En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el plasma separado de las células se puede almacenar hasta 30 días a una temperatura  $\leq -18$  °C con dos ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 1.

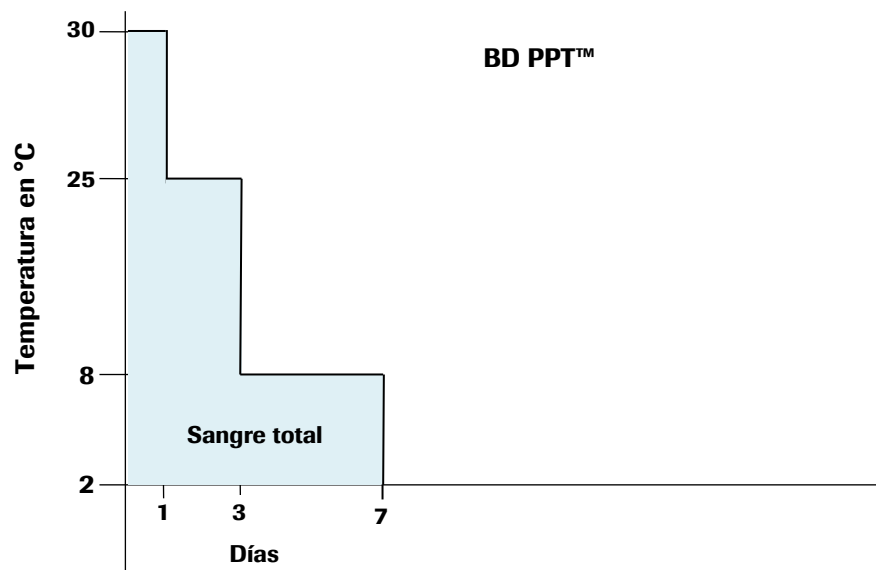
**Ilustración 1** Condiciones de almacenamiento de muestras recogidas en anticoagulante EDTA



- La sangre recogida en tubos para preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) puede almacenarse durante un máximo de 7 días en las condiciones siguientes:
  - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
  - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

- En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Consulte la Ilustración 2.

**Ilustración 2** Condiciones de almacenamiento de muestras recogidas en tubos BD PPT™



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

## Instrucciones de uso

### Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)

El software **cobas® Synergy** con el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD se puede utilizar como un componente opcional con los sistemas **cobas® 5800/6800/8800** para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en una muestra en pool. Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas® Synergy** para obtener más información.

### Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos **cobas® Zika**, el **cobas® Zika Control Kit**, el **cobas® NHP Negative Control Kit** ni ningún reactivo **cobas® omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800**, la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas® 6800/8800** o la Asistencia al usuario del software **cobas® Synergy** según corresponda para obtener información detallada sobre los procedimientos de pooling opcionales para el correcto mantenimiento de los instrumentos.
- Los resultados no válidos pueden verse influenciados por una serie de factores coadyuvantes entre los que se incluyen las características de las muestras, sustancias interferentes y flujos de trabajo preanalíticos.

**Ilustración 3** Procedimiento de la prueba cobas® Zika en el sistema cobas® 5800

<b>1</b>	Pipeteo y pooling
<b>2</b>	Carga de los racks de muestras en el sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Cargue los racks de muestras en el sistema.</li><li>• Solicite las pruebas manualmente si no hay peticiones del LIS disponibles.</li></ul>
<b>3</b>	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Cargue el casete de reactivo específico de la prueba.</li><li>• Cargue los miniracks de control.</li><li>• Cargue las puntas de procesamiento.</li><li>• Cargue las puntas de elución.</li><li>• Cargue las placas de procesamiento.</li><li>• Cargue las placas de residuos líquidos.</li><li>• Cargue las placas de amplificación.</li><li>• Cargue el casete con MGP.</li><li>• Cargue el diluyente de muestras.</li><li>• Cargue el reactivo de lisis.</li><li>• Cargue el reactivo de lavado.</li></ul>
<b>4</b>	Seleccione manualmente el botón de inicio en la interfaz de usuario para iniciar la serie analítica. Las series siguientes se iniciarán de forma automática si no se posponen manualmente.
<b>5</b>	Revise los resultados.
<b>6</b>	Retire los tubos de muestra. Limpieza del instrumento: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vacíe los casetes de reactivo.</li><li>• Vacíe los miniracks de control.</li><li>• Vacíe el cajón de placas de amplificación.</li><li>• Vacíe los residuos líquidos.</li><li>• Vacíe los residuos sólidos.</li></ul>

**Ilustración 4** Procedimiento de la prueba cobas® Zika en los sistemas cobas® 6800/8800

<b>1</b>	Pipeteo y pooling
<b>2</b>	Creación de la petición
<b>3</b>	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Carga del reactivo de lavado, el reactivo de lisis y el diluyente</li><li>• Carga de las placas de procesamiento y las placas de amplificación</li><li>• Carga de las partículas de vidrio magnéticas</li><li>• Carga de reactivos específicos de la prueba</li><li>• Carga de los casetes de control</li><li>• Carga de las bandejas de puntas</li><li>• Sustitución de los racks para puntas obstruidas</li></ul>
<b>4</b>	Inicie la serie analítica: <ul style="list-style-type: none"><li>• Carga de las bandejas con las muestras</li><li>• Selección del botón de inicio en la interfaz</li></ul>
<b>5</b>	Revise y exporte los resultados.
<b>6</b>	Descarga del material fungible: <ul style="list-style-type: none"><li>• Descarga de las placas de amplificación del módulo analítico</li><li>• Descargue los casetes de control vacíos.</li><li>• Vacíe los residuos sólidos.</li><li>• Vacíe los residuos líquidos.</li></ul>

## Resultados

El sistema **cobas**® 5800 y los sistemas **cobas**® 6800/8800 detectan automáticamente el ARN de Zika simultáneamente en muestras y controles.

### Control de calidad y validez de los resultados en el sistema **cobas**® 5800 y los sistemas **cobas**® 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior

- Se procesan un **cobas**® NHP Negative Control [(-) C] y un control positivo para **cobas**® Zika [ZIKA (+) C] con cada lote de kit nuevo y con cada serie, pero se puede configurar un programa menos frecuente en función del procedimiento de laboratorio y/o la reglamentación local.
- En el software y/o el informe, revise los avisos y los resultados asociados para comprobar la validez de la serie. Consulte la Asistencia al usuario de x800 Data Manager para conocer la “Lista de códigos de avisos”.
- Los resultados de los controles se muestran en la app “Controles” del software.
- Los controles se marcan como “Válido” en la columna “Resultado del control” cuando las dianas de los controles correspondientes se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “No válido” en la columna “Resultado del control” cuando las dianas de los controles correspondientes se han notificado como no válidas.
- Los controles marcados como “Invalid” muestran un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que el control se ha notificado como no válido, además de información sobre el aviso.
- Si uno de los controles no es válido, repita el análisis de todos los controles y de todas las muestras asociadas.
- El lote se considera válido cuando no hay avisos para ninguno de los controles.

El software del instrumento realiza automáticamente la validación de los resultados en función de los resultados de los controles.

**NOTA:** el sistema **cobas**® 5800 y los sistemas **cobas**® 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior se suministran con la configuración estándar para el análisis de un conjunto de controles (positivo y negativo) con cada serie, pero se puede modificar por un programa menos frecuente de hasta cada 72 horas según los procedimientos de laboratorio y/o la reglamentación local. Póngase en contacto con su ingeniero técnico de Roche y/o con el representante del servicio técnico de Roche para obtener más información.

### Control de calidad y validez de los resultados en los sistemas **cobas**® 6800/8800 con versión del software 1.4

- En cada lote que se analiza en los sistemas **cobas**® 6800/8800 se procesa un **cobas**® NHP Negative Control [(-) C] y un control positivo para **cobas**® Zika [ZIKA (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en los distintos softwares como en el informe para garantizar la validez del lote.
- Todos los avisos están descritos en la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas**® 6800/8800.
- El lote se considera válido cuando no hay avisos para ninguno de los controles. Si el lote no es válido, es necesario repetir las pruebas para todo el lote.

El software del instrumento realiza automáticamente la validación de los resultados en función de los resultados de los controles.

## Avisos de controles en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4

**Tabla 13** Avisos de control para controles negativos y positivos procesados en los sistemas cobas® 6800/8800

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02	Invalid	Todo el lote se considera inválido si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
ZIKA (+) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado de ZIKA (+) C no es válido.

## Interpretación de los resultados en los sistemas cobas® 5800/6800/8800

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software de los sistemas cobas® 5800/6800/8800 y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Un lote válido puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.
- Los resultados de las muestras se consideran válidos solamente si los respectivos controles positivo y negativo del lote correspondiente también son válidos.

Para cada muestra se miden simultáneamente dos parámetros: ZIKA y el control interno. El software informa de los resultados finales de las muestras obtenidos con la prueba cobas® Zika. El software de los sistemas cobas® 5800/6800/8800 muestra el resultado de cada diana individual, que deberían interpretarse como se indica a continuación:

**Tabla 14** Resultados de diana para la interpretación de los resultados de diana individuales

Resultados de la diana	Interpretación
ZIKA Non-Reactive	No se ha detectado ninguna señal de la diana para el ZIKA y se ha detectado señal del IC.
ZIKA Reactive	Se ha detectado la señal de la diana para el ZIKA y la señal del IC puede haberse detectado o no.
Invalid	La diana y/o el control interno no cumplen con los criterios de validez.

Si utiliza el software cobas® Synergy, la revisión del cálculo del resultado final debería realizarse mediante el software del cobas® Synergy.

## Interpretación de los resultados en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con la versión del software 2.0 o posterior

Los resultados de las muestras se muestran en la app “Resultados” del software. Se recomienda revisar los resultados en el software cobas® Synergy si es necesario.

En los lotes de control válidos, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Las muestras asociadas a un lote de control válido (según la definición de la configuración de control del sistema) se muestran como “Válido” en la columna “Resultados del control”. Las muestras asociadas a un lote de control erróneo se muestran como “No Válido” en la columna “Resultados del control”.

- Si los controles asociados al resultado de una muestra no son válidos, se añade un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
  - Q05D: fallo de validación del resultado por un control positivo no válido
  - Q06D: fallo de validación del resultado por un control negativo no válido
- Los valores de la columna “Resultados” para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 14 anterior.
- Si la diana de la muestra está marcada como “No válido”, el software muestra un aviso en la columna de avisos. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que la diana de la muestra se ha notificado como no válida, además de información sobre el aviso.
- El resultado general solo se muestra en la vista de resultado del software **cobas® Synergy** si es necesario.

## Interpretación de resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4

En los lotes de control válidos, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Las muestras presentan un “Yes” en la columna “Válida” si todos los resultados de las dianas solicitadas muestran resultados válidos.
- Las muestras que presentan un “No” en la columna “Válida” pueden requerir alguna interpretación o acción adicional.

Los valores para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 14 anterior.

## Repetición de pruebas de muestras individuales

Es necesario repetir las pruebas para los tubos de muestra cuyo resultado final no es válido para la diana.

## Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas® Zika** se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas® Zika Control Kit**, el **cobas® NHP Negative Control Kit**, el **cobas® omni MGP Reagent**, el **cobas® omni Lysis Reagent**, el **cobas® omni Specimen Diluent** y el **cobas® omni Wash Reagent** en los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de extracción, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- No utilice plasma heparinizado con esta prueba porque se ha demostrado que la heparina inhibe la PCR.
- La detección del ARN del Zika depende del número de partículas víricas presentes en la muestra y se puede ver afectada por los métodos de extracción de las muestras, el almacenamiento y la manipulación, factores propios del paciente (como la edad o la presencia de síntomas) o la fase de infección y el tamaño del pool.
- La prueba **cobas® Zika** se ha diseñado para detectar ARN de Zika en muestras de plasma, y el ARN de Zika puede resistir en determinados órganos y tejidos, así como en otros fluidos corporales, durante más tiempo del que resulta detectable en plasma.

- Aunque es poco probable, las mutaciones en regiones muy conservadas de un genoma vírico cubiertas por la prueba **cobas**® Zika pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar errores en la detección de la presencia del virus.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.

# Evaluación no clínica del rendimiento

## Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas

La equivalencia entre los sistemas cobas® 5800, cobas® 6800 y cobas® 8800 se demostró a partir de estudios de rendimiento. Los datos incluidos en las Instrucciones de uso hacen patente la equivalencia de rendimiento entre todos los sistemas.

## Características clave de rendimiento

### Límite de detección (LoD)

#### Estándar secundario de Roche

El límite de detección (LoD) de la prueba cobas® Zika se ha determinado a partir del estándar secundario de Roche para el virus de Zika.

El estándar secundario de Roche para el virus de Zika es un sobrenadante de cultivo de virus inactivado por calor (cepa MR766) cuyo título se calcula según el factor de dilución del stock. Es el proveedor (BNI, Bernhard Nocht Institute en Hamburgo, Alemania) quien suministró el título del stock, que se asignó utilizando una dilución en serie del transcripto de ARN del virus de Zika cuya concentración se determinó mediante absorbancia fotométrica.

Para el estándar secundario de Roche para el virus de Zika, se prepararon 3 series de dilución independientes del estándar vírico con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (Zika). Cada serie de dilución se analizó con dos lotes distintos de kits de la prueba cobas® Zika, con unas 95 réplicas por lote, lo que supone un total aproximado de 190 réplicas por concentración. Para estimar el límite de detección (LoD) del virus de Zika se utilizó el análisis PROBIT 95 % (Tabla 15) y PROBIT 50 % (Tabla 16) con los datos combinados de series de dilución y lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95 %. En la Tabla 17 se resumen las tasas de reactividad observadas en los estudios de LoD para Zika.

**Tabla 15** Resultados del análisis PROBIT 95 % sobre los datos del LoD obtenidos con el estándar vírico en plasma conservado en EDTA

Analito	Unidades de medición	LoD	Límite de confianza del 95 % inferior	Límite de confianza del 95 % superior
Zika	cp/ml	8,1	6,1	13,6
Zika	UI/ml*	16,2	12,1	27,1

\* En el momento de realización del estudio, el estándar de la OMS no se encontraba disponible. Cuando estuvo disponible, el estándar secundario de Roche se valoró según el estándar de la OMS y se determinó el factor de conversión en ~2 UI/cp.

**Tabla 16** Resultados del análisis PROBIT 50 % sobre los datos del LoD obtenidos con el estándar vírico en plasma conservado en EDTA

Analito	Unidades de medición	LoD	Límite de confianza del 95 % inferior	Límite de confianza del 95 % superior
Zika	cp/ml	2,2	1,5	2,8
Zika	UI/ml*	4,4	2,9	5,6

\* En el momento de realización del estudio, el estándar de la OMS no se encontraba disponible. Cuando estuvo disponible, el estándar secundario de Roche se valoró según el estándar de la OMS y se determinó el factor de conversión en ~2 UI/cp.

**Tabla 17** Resumen de las tasas de reactividad para el Zika en plasma conservado en EDTA

Concentración de ARN de Zika (cp/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
16,0	190	190	100,0 %	98,4 %
12,0	188	190	98,9 %	96,7 %
8,0	180	189	95,2 %	91,8 %
4,0	135	189	71,4 %	65,5 %
2,0	94	190	49,5 %	43,3 %

## Especificidad analítica

La especificidad analítica de la prueba **cobas**® Zika se evaluó para la reactividad cruzada con 12 microorganismos a una concentración de  $10^5$ - $10^6$  partículas, copias o UFP/ml, que incluían 11 aislados víricos y 1 cepa bacteriana (Tabla 18). Los microorganismos se añadieron a plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (Zika) y se analizaron con y sin virus de Zika añadido a una concentración de aproximadamente  $3 \times \text{LoD}$  de la prueba **cobas**® Zika. Los microorganismos analizados no presentan reactividad cruzada ni interfieren con la prueba **cobas**® Zika.

**Tabla 18** Microorganismos analizados para la especificidad analítica

Virus	Bacterias
Virus Chikungunya	<i>Treponema pallidum</i>
Virus del dengue serotipo 1	-
Virus del dengue serotipo 2	-
Virus del dengue serotipo 3	-
Virus del dengue serotipo 4	-
Virus de la encefalitis japonesa	-
Virus de la encefalitis del Valle Murray	-
Virus de la encefalitis de St. Louis	-
Virus Usutu	-
Virus del Nilo Occidental	-
Virus de la fiebre amarilla	-

Se analizaron muestras de plasma de cada uno de los estadios de la enfermedad (Tabla 19) con y sin virus de Zika añadido a una concentración aproximada de  $3 \times \text{LoD}$  de la prueba cobas® Zika. Los estadios de la enfermedad no presentaron reactividad cruzada ni interfirieron con la prueba cobas® Zika.

**Tabla 19** Muestras de cada estadio de la enfermedad analizadas para la determinación de la especificidad analítica

Estadio de la enfermedad
Virus de inmunodeficiencia humana
Virus de la hepatitis B
Virus de la hepatitis C

## Especificidad analítica: sustancias interferentes

### Sustancias endógenas causantes de interferencias

Se analizaron las muestras de plasma con niveles anormalmente elevados de triglicéridos (hasta 33,2 g/l), hemoglobina (hasta 2,9 g/l), bilirrubina no conjugada (hasta 0,28 g/l), albúmina (hasta 61,4 g/l) y ADN humano (hasta 0,002 g/l) con y sin virus de Zika añadido a una concentración de  $3 \times \text{LoD}$  de la prueba cobas® Zika. Las muestras que contienen estas sustancias endógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba cobas® Zika.

### Sustancias exógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (Zika) con concentraciones anormalmente elevadas de fármacos (Tabla 20) sin y con virus de Zika añadido a una concentración de  $3 \times \text{LoD}$  de la prueba cobas® Zika. Las sustancias endógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba cobas® Zika.

**Tabla 20** Concentraciones de fármacos añadidos al plasma conservado en EDTA

Nombre del fármaco analizado	Concentración
Acetaminofeno	1337 $\mu\text{mol/l}$
Ácido acetilsalicílico	3657 $\mu\text{mol/l}$
Ácido ascórbico	346 $\mu\text{mol/l}$
Atorvastatina	606 $\mu\text{g eq/l}$
Fluoxetina	11,3 $\mu\text{mol/l}$
Ibuprofeno	2450 $\mu\text{mol/l}$
Loratadina	0,8 $\mu\text{mol/l}$
Nadolol	3,9 $\mu\text{mol/l}$
Naproxeno	2192 $\mu\text{mol/l}$
Paroxetina	3,1 $\mu\text{mol/l}$
Fenilefrina HCL	496 $\mu\text{mol/l}$
Sertralina	2,0 $\mu\text{mol/l}$

## Detección del virus de Zika según el LoD en muestras clínicas

Se diluyeron individualmente cinco muestras positivas para Zika mediante NAT a una concentración ~13,6 copias/ml ( $\sim 1 \times \text{LoD}$ ) en pools de unidades de plasma negativas conservadas en EDTA. Se analizaron 21 réplicas para cada muestra diluida.

Todas las muestras de Zika diluidas a una concentración próxima al LoD resultaron reactivas para Zika y obtuvieron resultados de control interno (IC) reactivos (válidos) cuando se analizaron mediante la prueba cobas® Zika (Tabla 21).

**Tabla 21** Detección del virus de Zika con LoD en muestras clínicas

Muestras	Concentración de ARN de Zika (cp/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
5 muestras positivas para Zika mediante NAT	13,6	105	105	100,0 %	97,2 %

## Correlación

### Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® Zika en comparación con el ensayo Procleix del virus de Zika

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® Zika con el del ensayo Procleix del virus de Zika (Grifols Diagnostic Solutions, Inc.) mediante 100 muestras de plasma negativas para Zika mediante NAT y 99 muestras de plasma positivas para Zika mediante NAT. Las muestras positivas se recogieron de abril a octubre de 2016, 97 en Puerto Rico y 2 en EE. UU.

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

En el caso de las muestras positivas, ambos métodos generaron resultados concordantes con la prueba McNemar, lo que demuestra que el rendimiento de la prueba cobas® Zika y del ensayo Procleix del virus de Zika es equivalente (Tabla 22).

**Tabla 22** Correlación de muestras positivas

Métodos		Muestras positivas para ZIKA
cobas® Zika	Ensayo Procleix del virus de Zika	Resultados
No reactivo	No reactivo	0
Reactivo	No reactivo	0
No reactivo	Reactivo	0
Reactivo	Reactivo	99
Total		99
Prueba de McNemar, valor p (bilateral, $\alpha = 0,05$ )		1,00

## Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema de la prueba **cobas**® Zika se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de muestras de plasma negativas a las que se añadió virus de Zika. Estas muestras se analizaron con una concentración de la diana de aproximadamente  $3 \times \text{LoD}$  y se ejecutaron en pooles de 1 (sin diluir). El estudio se realizó con los sistemas **cobas**® 6800/8800, el software **cobas**® Synergy y el instrumento Hamilton Microlab® STAR IVD.

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

# Evaluación clínica del rendimiento

## Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba cobas® Zika para su uso con los sistemas cobas® 6800/8800 se estableció mediante el análisis de un panel de doce miembros formado por tres muestras de plasma negativas y tres muestras positivas para el virus de Zika con tres concentraciones distintas (aproximadamente  $0,5 \times$ ,  $1-2 \times$  y  $3 \times$  el LoD de la prueba cobas® Zika).

Los operadores de los tres centros realizaron pruebas durante cinco días con cada uno de los tres lotes de reactivo para la prueba cobas® Zika y analizaron dos series de panel válidas (es decir, dos series, cada una compuesta por un panel y dos controles independientes) por día para completar hasta 270 pruebas por tipo de virus de miembro del panel con cada una de las tres concentraciones.

Se analizaron todas las series y los resultados de las pruebas válidos mediante el cálculo del porcentaje de resultados de pruebas reactivas para cada miembro del panel (Tabla 23). Este estudio demostró que la prueba cobas® Zika para uso en los sistemas cobas® 6800/8800 presenta un rendimiento reproducible entre las variables analizadas (lote, centro, día, serie e intraserie) para la detección del virus de Zika.

**Tabla 23** Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos)

Concentración vírica	Centro		Lote		Día		Serie	
	ID	% de resultados reactivos	ID	% de resultados reactivos	ID	% de resultados reactivos	ID	% de resultados reactivos
~0,5 × LoD	1	82,2 % (74/90)	1	74,4 % (67/90)	1	74,1 % (40/54)	1	78,5 % (106/135)
	2	71,9 % (64/89)	2	78,7 % (70/89)	2	79,6 % (43/54)	2	73,7 % (98/133)
	3	74,2 % (66/89)	3	75,3 % (67/89)	3	79,6 % (43/54)	-	-
	-	-	-	-	4	73,1 % (38/52)	-	-
	-	-	-	-	5	74,1 % (40/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (89/89)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (89/89)	2	100,0 % (53/53)	2	100,0 % (134/134)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: en esta tabla se presentan resúmenes individuales de los resultados de todas las réplicas para cada concentración de virus de miembro del panel referidos a las variables de centro, lote, día y serie.

## Especificidad clínica

La especificidad clínica de la prueba cobas® Zika se evaluó mediante el análisis de muestras individuales procedentes de donaciones de sangre recogidas en cinco laboratorios externos de los estados continentales de EE. UU. En el estudio se utilizaron cuatro lotes diferentes de reactivo para la prueba cobas® Zika. La especificidad clínica de la prueba cobas® Zika se calculó en forma de porcentaje (IC bilateral del 95 %) de las donaciones negativas para Zika que habían generado resultados no reactivos con la prueba cobas® Zika. El número de donaciones evaluables fue de 358 038 en las pruebas individuales.

La Tabla 24 muestra el cálculo de la especificidad clínica de la prueba cobas® Zika para las 358 024 donaciones negativas evaluables en las pruebas individuales. La especificidad clínica de la prueba cobas® Zika en las pruebas individuales fue del 99,997 % (358 015/358 024; IC del 95 %: entre 99,995 % y 99,999 %). Se observó una tasa de invalidez del 0,09 % para los resultados de las muestras individuales debido al control interno o a otros factores.

**Tabla 24** Especificidad clínica de la prueba cobas® Zika — pruebas individuales (EE. UU.)

Resultado de la prueba cobas® Zika	Estado de la donación para Zika*		Total
	Positivo	Negativo	
Reactivo	14	9	23
No reactivo	0	358 015	358 015
Total	14	358 024	358 038
<b>Especificidad clínica (IC del 95 %**)</b>	-	<b>99,997 % (99,995 %, 99,999 %)</b>	-

\* El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

\*\* Método exacto de Clopper-Pearson.

## Evaluación de la sensibilidad de la prueba cobas® Zika

La evaluación de la sensibilidad de la prueba cobas® Zika se realizó a partir de 25 muestras clínicas confirmadas como positivas para Zika en un laboratorio de análisis interno. La prueba cobas® Zika detectó el 100 % (IC del 95 %: entre 86,2 % y 100 %).

## Detección de Zika en donantes de EE. UU. durante la epidemia de Zika de 2016-2017

La prueba cobas® Zika se utilizó por primera vez en el contexto de una solicitud de IND (del inglés, Investigational New Drug o nuevo fármaco experimental) para cribar las donaciones de sangre recogidas en Puerto Rico (territorio de EE. UU.) a principios de abril de 2016. Durante el ensayo clínico realizado bajo IND (de abril de 2016 al 17 de marzo de 2018), se recogieron 120 391 donaciones en Puerto Rico que pudieron evaluarse, 340 de las cuales se determinaron como reactivas confirmadas. De mayo de 2016 al 17 de marzo de 2018, una vez concluido el ensayo clínico de la prueba cobas® Zika bajo IND, en EE. UU. se recogieron 4 830 623 donaciones que pudieron evaluarse. De esas 4 830 623 donaciones, 30 se determinaron como positivos confirmados.

## Evaluación del rendimiento y del VPP de la prueba cobas® Zika en un brote de Zika

En el marco del programa de IND, las pruebas de donaciones individuales efectuadas en los estados continentales de EE. UU. se iniciaron durante el brote de Zika de 2016 e identificaron 14 (0,004 %) muestras inicialmente reactivas y confirmadas a partir de las 358 038 donaciones analizadas. Durante ese mismo periodo, las pruebas individuales realizadas bajo IND en el territorio estadounidense de Puerto Rico identificaron 275 (0,74 %) muestras inicialmente reactivas y confirmadas a partir de las 37 041 donaciones evaluables analizadas.

El valor predictivo positivo (VPP) de la prueba cobas® Zika se demostró mediante la confirmación de las muestras reactivas con una prueba NAT alternativa y/o la presencia de IgM anti-Zika y/o la reactividad con la prueba cobas® Zika a través de la participación en un estudio de seguimiento. En los estados continentales de EE. UU. (un área de baja prevalencia durante el brote de Zika), de entre las 23 muestras de donantes de sangre identificadas inicialmente como reactivas, 14 se confirmaron como positivas, lo que supone un VPP del 60,9 % (IC del 95 %: entre 38,5 % y 80,3 %). Durante el mismo periodo en el territorio estadounidense de Puerto Rico (un área de alta prevalencia), de entre las 286 donaciones de sangre inicialmente reactivas, 275 se confirmaron como positivas, lo que supone un VPP de 96,2 % (IC del 95 %: entre 93,2 % y 98,1 %).

---

## Información adicional

### Características principales de la prueba

<b>Tipo de muestra</b>	Plasma
<b>Cantidad mínima de muestra necesaria</b>	1000 µl*
<b>Cantidad de muestra procesada</b>	850 µl

\* Otros tubos utilizados para el análisis pueden tener volúmenes muertos diferentes y requerir un volumen mínimo menor o mayor. Póngase en contacto con su representante local del servicio técnico de Roche para obtener más información.

## Símbolos

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

**Age/DOB** Edad o fecha de nacimiento



Software auxiliar

**Assigned Range [copies/mL]** Intervalo asignado (copias/ml)

**Assigned Range [IU/mL]** Intervalo asignado (UI/ml)

**EC REP** Representante autorizado en la Comunidad Europea

**BARCODE** Hoja de datos del código de barras

**LOT** Código de serie



Riesgo biológico

**REF** Número de catálogo

**CE** Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*.

**Collect Date** Fecha de recogida



Consulte las instrucciones de uso



Suficiente para <n> pruebas

**CONTENT** Contenido del kit

**CONTROL** Control



Fecha de fabricación



Prueba diagnóstica en el lugar de asistencia al paciente



Dispositivo para autodiagnóstico



Dispositivo no apto para análisis en el lugar de asistencia al paciente



Dispositivo no apto para autodiagnóstico



Distribuidor  
(Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)



No deben reutilizarse



Mujeres



Para evaluación del rendimiento IVD únicamente

**GTIN** Número mundial de artículo comercial



Importador

**IVD** Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

**LLR** Límite inferior del intervalo asignado



Hombres



Fabricante

**CONTROL -** Control negativo



Sin esterilizar



Nombre del paciente



Número del paciente



Abrir aquí

**CONTROL +** Control positivo

**QS copies / PCR** Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.

**QS IU/PCR**

UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.

**SN**

Número de serie

**Site**

Centro

**Procedure Standard**

Procedimiento estándar

**STERILE EO**

Esterilizado con óxido de etileno



Almacenar en la oscuridad



Límite de temperatura



Archivo de definición de la prueba



Este lado hacia arriba

**Procedure UltraSensitive**

Procedimiento ultrasensible

**UDI**

Identificador único del producto

**ULR**

Límite superior del intervalo asignado

**Urine Fill Line**

Línea de llenado de orina

**Rx Only**

Para los EE. UU.: Precaución: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.



Fecha de caducidad

## Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su filial local:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Fabricante e importador

**Tabla 25** Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.  
 1080 US Highway 202 South  
 Branchburg, NJ 08876, USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Fabricado en los EE. UU.



Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Strasse 116  
 68305 Mannheim, Germany

## Marcas registradas y patentes

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

## Derechos de autor

©2025 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 68305 Mannheim  
 Germany



## Bibliografia

1. Marano G, Pupella S, Vaglio S, et al. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2016;14:95-100.
2. Stramer SL. Current perspectives in transfusion-transmitted infectious diseases: emerging and re-emerging infections. *ISBT Sci Ser.* 2014;9:30-6.
3. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, et al. Phylogeny of the genus Flavivirus. *J Virol.* 1998;72:73-83.
4. Baronti C, Piorkowski G, Charrel RN, et al. Complete coding sequence of zika virus from a French polynesia outbreak in 2013. *Genome Announc.* 2014;2.
5. Ioos S, Mallet HP, Leparac Goffart I, et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44:302-7.
6. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, et al. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:933-5.
7. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika Virus Spreads to New Areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:55-8.
8. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1347-50.
9. Grard G, Caron M, Mombo IM, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2681.
10. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19.
11. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536-43.
12. Boadle A. Brazil reports Zika infection from blood transfusions. Reuters.com. Updated: 4 February 2016; Accessed: 20 March 2023. [www.reuters.com/article/us-health-zika-brazil-blood-idUSKCN0VD22N](http://www.reuters.com/article/us-health-zika-brazil-blood-idUSKCN0VD22N).
13. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus Home: Prevention and Transmission. Accessed: 20 March 2023. <https://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>.
14. U.S. FDA. Guidance for industry: Revised Recommendations for Reducing the Risk of Zika Virus Transmission by Blood and Blood Components. Published: 6 July 2018; Accessed 20 March 2023. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-announces-revised-guidance-testing-donated-blood-and-blood-components-zika-virus>.
15. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19.
16. Musso D, Roche C, Robin E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:359-61.
17. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:120-1.
18. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:880-2.

19. Dallas County Health & Human Services. DCHHS reports first three Zika virus cases. One case acquired through sexual transmission. Published: February 2016; Accessed: 20 March 2023. <https://www.dallascounty.org/Assets/uploads/docs/hhs/zika/February2016Newsletter.pdf>.
20. McNeil D, Tavernise S. Zika infection transmitted by sex reported in Texas. NY Times. Published: 2 February 2016; Accessed: 20 March 2023. <https://www.nytimes.com/2016/02/03/health/zika-sex-transmission-texas.html>.
21. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:59-62.
22. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:6-7.
23. Besnard M, Lastere S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19.
24. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374:951-8.
25. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1232-9.
26. Balm MN, Lee CK, Lee HK, et al. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol*. 2012;84:1501-5.
27. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
28. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, et al. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93.
29. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78.
30. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, et al. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
31. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, et al. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
32. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

## Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 2.0 04/2025	<p>Se ha incluido la mención al instrumento <b>cobas</b>® 5800 a lo largo de todo el documento.</p> <p>Se ha actualizado la información de marca en todo el documento.</p> <p>Se ha eliminado el símbolo “Rx Only” en la primera página.</p> <p>Se ha actualizado la tabla 7.</p> <p>Se ha movido el símbolo IVD a la última página.</p> <p>Se ha actualizado el apartado Uso previsto.</p> <p>Se ha actualizado el apartado Principios del procedimiento.</p> <p>Se ha actualizado el apartado Reactivos y materiales.</p> <p>Se ha actualizado el apartado Advertencias y precauciones.</p> <p>Se ha actualizado el apartado Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras.</p> <p>Se han actualizado los números de las tablas en todo el documento.</p> <p>Se ha añadido información sobre la versión 2.0 del software del sistema para los sistemas <b>cobas</b>® 6800/8800.</p> <p>Se ha eliminado las referencias P/N del material fungible; la información detallada sobre el material fungible se encuentra en la Asistencia al usuario de los sistemas <b>cobas</b>® 5800 y <b>cobas</b>® 6800/8800.</p> <p>Se ha actualizado el apartado Resultados.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>

Puede consultar el resumen del informe de seguridad y rendimiento en el siguiente enlace:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>