

Oct
2022



Instrucciones de Uso para el Kit Logix Smart™ Zika, Dengue y Chikunguña Kit

REF

ZDC-K-001

Kit Logix Smart™ ZDC (ZIKV, DENV, CHIKV)
CO-DIAGNOSTICS, INC.

IVD

CE

Tabla de Contenidos

1	USO PREVISTO.....	3
2	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y PRINCIPIO DE LA PRUEBA.....	3
2.1	Principios de Operación	4
3	ALMACENAMIENTO Y MANEJO DE LOS REACTIVOS	5
4	MATERIALES REQUERIDOS (PERO NO INCLUIDOS).....	6
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.....	7
6	RECOLECCIÓN DE MUESTRAS, MANEJO, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO	8
6.1	Recolección de Muestras	9
6.2	Manejo de Muestras.....	9
6.3	Transporte de Muestras	9
6.4	Almacenamiento de Muestras	10
7	PROCEDIMIENTO	10
7.1	Preparación de la Muestra	10
7.2	Preparación del Reactivo del Logix Smart™ ZDC	11
7.3	Preparación de la Reacción	12
7.4	Configuración del Instrumento PCR y Termociclador	13
8	ANÁLISIS DE DATOS.....	14
8.1	Validez de las Pruebas Diagnósticas	15
8.2	Interpretación de los Resultados	15
9	RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS	18
9.1	Estabilidad	18
9.2	Errores de Usuario	18
9.3	Resultados Inválidos/Resultados Inconclusos.....	19
10	LIMITACIONES.....	21
11	EVALUACIÓN ANALÍTICA.....	21
11.1	Límite de Detección (LOD – Limit of Detection) e Inclusividad	21



11.2	Inclusividad – In Silico	22
11.3	Exclusividad	24
12	FABRICANTE Y REPRESENTANTE AUTORIZADO	29
13	REFERENCIAS	29
14	LEYENDAS DE LOS SÍMBOLOS DE LOS EMPAQUES	31

1 USO PREVISTO

El kit **Logix Smart™ ZDC** es una prueba diagnóstica multiplex *in vitro*, basado en tecnología de reacción en cadena de polimerasa (PCR, del inglés, polymerase chain reaction), para la detección cualitativa del ácido ribonucleico específico del virus del Zika (ZIKV), el virus del dengue tipos 1-4 (DENV), y el virus del chikunguña (CHIKV).

2 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El kit **Logix Smart™ ZDC** es una prueba diagnóstica *in vitro*, basado en tecnología de tiempo real PCR. Prueba la presencia o ausencia del ARN en el ZIKV, DENV y CHIKV, específicamente en el suero o plasma, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que se sospechan con infecciones de ZIKV, y suero o plasma de los pacientes que se sospechan con infecciones de DENV o CHIKV. La confirmación de la prueba serológica puede ser necesaria si el inicio de la infección ha pasado las primeras etapas de estas enfermedades.

El kit **Logix Smart™** incluye un control interno para identificar una posible inhibición de la Reacción de Cadena de Polimerasa Cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés, Quantitative Polymerase Chain Reaction), confirmar la integridad de los reactivos y verificar la calidad de la extracción de la muestra. El kit **Logix Smart™ ZDC** también incluye un Control Positivo (PC, del inglés, positive control) el cual incluye tres moléculas sintéticas de ARN que llevan las secuencias que son homólogas a los virus del ZIKV, DENV y CHIKV, que son el objetivo de la prueba múltiple. Los PC representan una fuente de contaminación cruzada. Se deben tomar precauciones para poder prevenir y minimizar el riesgo.

Los CoPrimers™ en el kit **Logix Smart™ ZDC** incluye lo siguiente:

- Los CoPrimers™ que tienen por objetivo el ZIKV están rotulados con fluoróforo de amidita de fluoresceína (FAM™, del inglés, fluorescein amidite).
- Los CoPrimers™ que tienen por objetivo el DENV están rotulados con fluoróforo CAL Fluor® Orange 560
- Los CoPrimers™ que tienen por objetivo el CHIKV están rotulados con fluoróforo Quasar® 670.
- Los CoPrimers™ que tienen por objetivo el ADN de Control Positivo Interno (IPC, por el inglés, Internal Positive Control) están rotulados con fluoróforo CAL Fluor® Red 610.

Los CoPrimers™ del kit **Logix Smart™ ZDC** se basan en alineaciones de secuencia de corriente de ZIKV, y del DENV. Esto permite la detección de ARN y la diferenciación/multiplexación de todos las pruebas (ZIKV, DENV, CHIKV), pero no diferencia entre los subtipos de DENV.

La prueba es una prueba de PCR de transcripción inversa de un solo paso para la detección simultánea de esos objetivos, utilizando CoPrimers™ rotulados con fluorescencia. El kit consiste en MM con una mezcla propietaria de CoPrimer™, todas las PC y control sin formato (NC, por el inglés, no template control). Todos los componentes del kit se fabrican listos para usar inmediatamente después de su llegada.

2.1 Principios de Operación

Inicie la prueba al elegir el tipo de muestra, seguido por recolectar la muestra usando los procedimientos y condiciones apropiadas. Identifique la muestra al seguir el sistema de calidad del laboratorio y las regulaciones actuales. Almacene la muestra apropiadamente hasta que sea analizada en las mismas instalaciones o enviadas al laboratorio asignado.

El kit de prueba **Logix Smart™** es una prueba PCR de transcripción reversa en tiempo real multiplexada de un solo paso que se puede dividir en las siguientes tres etapas:

- Preparación de la muestra
- Transcripción inversa
- PCR con monitoreo en tiempo real

La prueba también incluye un IPC que actúa como un control de extracción para confirmar el rendimiento de la extracción.

La preparación de la muestra para PCR requiere que las muestras se procesen para separar las células y los virus para exponer el material genético. Para este proceso, se utiliza un sistema de extracción disponible comercialmente. En este proceso, los ácidos nucleicos se aíslan y purifican de los fluidos del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, lavado bronco alveolar, esputo, aspirado traqueal) o de los fluidos del tracto respiratorio superior (por ejemplo, hisopos con muestras nasofaríngeos, nasales anteriores y orofaríngeos).

El ácido nucleico purificado luego se coloca en placas con la mezcla maestra (MM, por el inglés, Master Mix), 5 µL de cada uno. El MM está premezclado y contiene los componentes necesarios para realizar tanto la transcripción inversa y el PCR. Esto elimina la necesidad de que la MM sea preparada por adelantado por el usuario.

Las reacciones en las placas luego serán puestas en el termociclador usando las siguientes condiciones de ciclado:

- 15 min a 45 °C
- 2 min a 95 °C
- 50 ciclos x [3s a 95 °C, 32s a 55 °C].

El paso de 15 minutos a 45 °C es el paso de transcripción inversa, donde el ácido desoxirribonucleico complementario (cADN) es creado del formato de ARN.

El paso de 2 minutos a 95 °C es para inactivar la transcriptasa inversa y actúa como el paso de desnaturalización inicial para el PCR, el cual es luego seguido por el ciclado para el PCR.

Durante el PCR, el FAM™ rotulado como CoPrimer hacia adelante actúa tanto como un iniciador de frente y como sonda. Durante la fase de hibridación/extensión del PCR, la actividad de nucleasas 5' de la polimerasa Taq degrada la porción de los CoPrimers que ha sido hibridada a la secuencia objetivo, causando la separación espacial entre el fluoróforo y el desactivador, generando una señal de fluorescencia. Con cada ciclo, las moléculas de fluoróforo adicionales se separan de sus sondas respectivas, aumentando la intensidad de fluorescencia. La intensidad de fluorescencia es monitoreada al final de cada ciclo por el termociclador en tiempo real.

Vea la Tabla 1 para ver los componentes del kit **Logix Smart™ ZDC**.

Tabla 1

Componentes del Kit

Color de Tapa	Componente	Símbolo	Número de Catálogo	Descripción	Cantidad
Café	Mezcla Maestra del Logix Smart™ ZDC	MM	ZDC-MM-001	Mezcla propietaria de CoPrimers™ y reactivos PCR	1x500 µL (100 reacciones)
Rojo	Control Positivo del Logix Smart™	PC	ZDC-PC-001	Mezcla propietaria de formatos objetivo	1x500 µL (100 reacciones)
Transparente	Control Sin Formato	NC	ZDC-NC-001	Agua libre de DNAsas/RNAsas	1x500 µL (100 reacciones)

El código de producto del kit **Logix Smart™ ZDC** es el ZDC-K-001. Contacte a nuestro equipo de Ventas al número (801) 438-1036 ext. 01 para ordenar.

3 ALMACENAMIENTO Y MANEJO DE LOS REACTIVOS

Vea la siguiente información para el almacenamiento y manejo de los reactivos:

- El kit **Logix Smart™ ZDC** se envía en hielo seco y debe llegar congelado. Contacte a su distribuidor para asistencia si uno o más de los componentes no están congelados al llegar o se han comprometido durante el envío.
- Almacene todos los componentes inmediatamente al llegar entre los -40 °C y -16 °C para prevenir degradación de los reactivos.

- No use productos vencidos. La integridad de los componentes vencidos no puede ser garantizada.
- Siga los procedimientos de laboratorio internos para el control de calidad cuando se use este producto.
- Proteja la mezcla maestra (MM) de la luz.
- Si usted va estar usando los reactivos intermitentemente, congele los reactivos en múltiples alícuotas para asegurar que ocurran menos de 10 ciclos de congelamiento/descongelamiento. El descongelamiento y congelamiento excesivo de los componentes (específicamente la MM) puede afectar el desempeño de la prueba.
- Evite almacenar los componentes a temperaturas entre +2 °C y +8 °C por más de 4 horas.
- Si usted trabaja en un área propensa a cortes de energía, mantenga un generador de respaldo para su freezer al igual que un sistema de registro de datos de temperatura para asegurar que el producto permanezca congelado a temperaturas entre -40 °C y -16 °C.
- Deseche el producto en cumplimiento con las leyes y regulaciones regionales, nacionales y locales aplicables. Este producto no es un desperdicio biológico. Las Hojas de Datos de Seguridad (SDS, por el inglés, Safety Data Sheet) para este producto se pueden ver en el sitio web de Co-Diagnostics en [Safety Data Sheets | Co-Diagnostics, Inc. \(co-dx.com\)](https://www.co-dx.com/Safety-Data-Sheets).
- Siempre siga los datos de estabilidad del producto recomendados más recientemente a medida que estén disponibles. Estos datos se pueden encontrar en nuestra última versión de las Instrucciones de Uso en [Instrucciones de Uso - Co-Diagnostics, Inc. \(co-dx.com\)](https://www.co-dx.com/Instructions-of-Use).

4 MATERIALES REQUERIDOS (PERO NO INCLUIDOS)

La siguiente es una lista de materiales y dispositivos requeridos per no provistos con este kit:

- Un instrumento PCR a tiempo real de 4 canales compatible con los fluoróforos usados en esta prueba.

Nota: Los instrumentos PCR de tiempo real han sido usados y probados con el producto, el termociclador CoDx Box (Bio Molecular Systems) y el Eco 48 (Cole-Parmer). De estos artículos, solo el termociclador CoDx Box (Bio Molecular Systems) ha sido validado con la versión actual del producto.

Otros ejercicios de validación incluirán pruebas para más termocicladores, al igual que la creación de protocolos específicos para esos termocicladores.

- Un sistema o kit de extracción de ácido nucleico apropiado

- Un mezclador de vórtice
- Un centrifugo con un rotor para tubos de reacción de 2 mL
- Pipetas (ajustables)
- Puntas de pipetas con filtros (desechables)
- Guantes libres de polvo (desechables)
- Hielo
- Un gabinete de bioseguridad, idealmente unas instalaciones de Nivel de Bioseguridad 2 (BSL-2, del inglés, Biosafety Level 2)

**¡ADVERTENCIA!**

No use instrumentos con una calibración desactualizada. Antes de realizar cualquier prueba o correr cualquier muestra de un paciente, requiere que todos los instrumentos se hayan instalado, calibrado y mantenido adecuadamente según las instrucciones y recomendaciones del fabricante.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**¡ADVERTENCIA!**

Lea las *Instrucciones de Uso* con cuidado antes de usar el producto. Antes del primer uso, compruebe los componentes por lo siguiente:

- Integridad
- Rotulación correcta
- Congelación tras su llegada

Los usuarios deben adherirse a los siguientes lineamientos:

- Limite el uso de este producto al personal instruido y entrenado en las técnicas de PCR en tiempo real y procedimientos diagnósticos in vitro.
- Trate las muestras de los pacientes como infecciosas y/o biopeligrosas. Use precauciones estándar.
- Use guantes protectores, una bata de laboratorio y protección para los ojos cuando manipule muestras de pacientes. Siempre use guantes cuando manipule los componentes del kit.
- Use siempre puntas de pipeta desechables libres de DNAsas/RNAsas con filtros.

- Use áreas de trabajo separadas para la preparación de muestras, la configuración de reacciones y las actividades de amplificación/detección. El flujo de trabajo en el laboratorio debe proceder en un flujo de trabajo unidireccional. Para evitar la contaminación, cámbiese los guantes cada vez que se mueva entre áreas.
- Almacene y extraiga los materiales positivos (especímenes, controles y amplicones) por separado de otros reactivos. Dedique suministros y equipos a áreas de trabajo separadas y no los mueva de un área a otra.
- Consulte las SDS apropiadas para un manejo seguro. Las SDS para el kit Logix Smart™ ZDC se proporciona con el envío. Si la SDS no se proporciona con el envío, las SDS se pueden obtener del sitio web de Co-Diagnostics en el vínculo: Hojas de Datos de Seguridad | Co-Diagnostics, Inc. (co-dx.com)
- No recolecte muestras para pruebas de PCR de ácidos nucleicos, en tubos de Heparina (tubo con tapa verde) o EDTA (con tapa morada), ya que estos componentes son inhibidores de PCR bien conocidos. Es preferible recolectar sangre entera en los tubos separadores de suero.
- No abra los tubos/placas de reacción después de la amplificación.
- No use el autoclave para tubos/placas de reacción después de la PCR, ya que esto no degradará el ácido nucleico amplificado y puede ser un riesgo de contaminación del área de laboratorio.
- No use componentes del kit que hayan pasado la fecha de expiración.
- Deseche los residuos de muestras y ensayos de acuerdo con las normas de seguridad locales.

6 RECOLECCIÓN DE MUESTRAS, MANEJO, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

La selección de muestra, recolección, almacenamiento y manejo juegan una parte esencial en el rendimiento de las pruebas de ácido nucleico. Se presenta información valiosa aquí para ayudar a los laboratorios a desarrollar mejores procedimientos de análisis de resultados y solucionar otros problemas.

- Para obtener más información visite la página web de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, del inglés, Centers for Disease Control and Prevention) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en las siguientes direcciones:
- CDC, pruebas para el ZIKV: <https://www.cdc.gov/zika/symptoms/diagnosis.html>
- CDC, especímenes del DENV: <https://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/specimensub/dengue-shipping.html>
- CDC, virus del Chikunguña: <https://www.cdc.gov/chikungunya/hc/diagnostic.html>
- OMS, pruebas de laboratorio para la infección del ZIKV: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204671/WHO_ZIKV_LAB_16.1_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204671/WHO_ZIKV_LAB_16.1_eng.pdf?j)

- OMS, dengue: <https://www.who.int/denguecontrol/en/>
- OMS, chikunguña: <https://www.who.int/emergencies/diseases/chikungunya/en/>

6.1 Recolección de Muestras

- 6.1.1 **ZIKV:** Según Relich & Loeffelholz (2017), el ARN del ZIKV se puede detectar mediante qPCR en suero de 2 a 7 días después del inicio de los síntomas. Después de 7 días, la carga viral en la sangre comienza a disminuir. El ARN del ZIKV se puede detectar mediante la qPCR en la orina durante un máximo de 20 días. Relich & Loeffelholz recomiendan que, debido a que el inicio de la enfermedad es difícil de determinar (debido a que los pacientes son asintomáticos) y la variabilidad de la carga viral a lo largo del tiempo, el suero y la orina deben analizarse simultáneamente para obtener un resultado más robusto. En el caso de sospecha de efectos neurológicos, también se puede analizar el LCR.
- 6.1.2 **DENV:** El DENV puede ser detectado usando la PCR en suero y plasma por hasta 7 días después del inicio de los síntomas. Después de este periodo, una prueba de ácido nucleico puede ser realizada en conjunto con pruebas serológicas.
- 6.1.3 **CHIKV:** El CHIKV puede ser detectado usando la qPCR en el suero o plasma por hasta 8 días después del inicio de los síntomas. Después de este periodo, las pruebas de ácido nucleico pueden ser realizadas en conjunto con pruebas serológicas.

6.2 Manejo de Muestras

El análisis de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR, del inglés, Real Time Polymerase Chain reaction) en muestras clínicas de pacientes sospechosos o confirmados de estar infectados con ZIKV, DENV, o que deben realizarse en condiciones BSL-2 como se describe en el *Manual de Bioseguridad de Laboratorio de la OMS, 3ª ed.* Cualquier prueba para detectar la presencia de ZIKV, DENV o CHIKV debe realizarse en laboratorios adecuadamente equipados por personal capacitado en los procedimientos técnicos y de seguridad pertinentes. Deben seguirse en todas las circunstancias los lineamientos nacionales sobre seguridad de la biotecnología de laboratorio (Organización Mundial de la Salud, 2016).

6.3 Transporte de Muestras

El transporte de especímenes conocidos o que se cree que contienen los virus del ZIKV, DENV o CHIKV en hielo seco como una Sustancia Biológica de Categoría B, UN3373. Siempre cumpla con las leyes internacionales como se describe en la Guía de la OMS sobre Regulaciones para el Transporte de Sustancias Infecciosas 2015-2016. (CDC, 2020). Transporte los especímenes congelados durante la

noche con suficiente hielo para mantenerlas congeladas durante la duración del viaje si es necesario el transporte terrestre. Después de la recolección de la muestra y la transferencia al laboratorio clínico, la muestra recibirá una entrada en el sistema de laboratorio.

6.4 Almacenamiento de Muestras

Es mejor mantener las muestras refrigeradas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y probarlas dentro de 48 horas. Si hay un retraso de más de 48 horas antes de analizar la sangre completa, el suero debe separarse y almacenarse por separado. La OMS recomienda que todos los demás tipos de especímenes se mantengan a -20 °C durante un máximo de 7 días. Para el almacenamiento de más de 7 días, las muestras deben congelarse a -70 °C. (Organización Mundial de la Salud, 2016).

7 PROCEDIMIENTO

La OMS recomienda registrar el nombre completo, la fecha de nacimiento, la información de contacto y al hora y fecha de recolección de las muestras de los pacientes.

Adicionalmente, la información siguiente también puede recolectarse:

- Los síntomas, el día que iniciaron, la duración de los síntomas, contacto con casos conocidos de ZIKV y tipo de contacto (por ejemplo, contacto sexual)
- Historial de viaje extensivo (fechas, lugares, duración de la visita, etc.).
- Historial de vacunación, especialmente cualquier vacuna de flavivirus, incluyendo la virus de la fiebre amarilla, virus de encefalitis japonés, y el virus DENV.

7.1 Preparación de la Muestra

La calidad de la extracción del ARN de las muestras es esencial para el rendimiento del kit **Logix Smart™ ZDC**. El protocolo de extracción debe realizarse siguiendo las instrucciones del fabricante o un protocolo validado internamente. El método de extracción validado con el kit **Logix Smart™ ZDC** y recomendado por Co-Diagnostics, Inc. es el Mini kit QIAamp® ARN Viral (QIAGEN) e incluye los siguientes productos:

- Cat No. 52904 para 50 extracciones
- Cat. No. 52906 para 250 extracciones

Los sistemas y kits alternativos de extracción de ácidos nucleicos también podrían ser apropiados. La idoneidad del procedimiento de extracción de ácidos nucleicos para su uso con el kit **Logix Smart™ ZDC** debe ser validada por el usuario.

Realice la extracción del ARN usando el Mini kit QIAamp® ARN Viral al seguir las instrucciones del fabricante usando 140 µL de la muestra y una elución modificada, con 60 µL de amortiguador AVE. Se recomienda fuertemente, antes de la elución de ácidos nucleicos, asegurarse de que se elimine todo el etanol.

Para los kits basados en columnas que incluyen lavado con amortiguadoras que contienen etanol, se recomienda un paso de centrifugación adicional (consulte el procedimiento de extracción) utilizando un nuevo tubo de recolección.



¡ADVERTENCIA!

Si su Sistema de preparación de muestras está usando soluciones amortiguadoras conteniendo etanol, remueva todos los rastros de etanol antes de la elución del ácido nucleico. El etanol es un inhibidor fuerte de PCR a tiempo real.

El uso de ARN portador es crucial para la eficiencia de la extracción y la estabilidad del ácido nucleico extraído.

7.2 Preparación del Reactivo del Logix Smart™ ZDC

Realice estos pasos para preparar el reactivo:

- 7.2.1 Limpie todas las superficies de trabajo con una solución fresca de lejía al 10% seguida de un alcohol de grado molecular u otro método equivalente de limpieza que desinfecte y degrade los ácidos nucleicos.
- 7.2.2 Coloque en un vórtice todos los componentes del **Logix Smart™ ZDC**: el MM, PC, agua libre de nucleasas (usadas como NC), y todos los tubos de las muestras por 3 segundos.
- 7.2.3 Gire brevemente la MM, PC, NC antes de usar para asegurar que los reactivos se mezclen apropiadamente y de asegurar la remoción de cualquier condensación o residuo de las tapas.
- 7.2.4 Descongele todos los reactivos y muestras sobre hielo o un bloque frío antes de iniciar la preparación.

7.3 Preparación de la Reacción

Realice los pasos a continuación para preparar la reacción.

7.3.1 Obtenga suficientes espacios o pozos de reacción para cada uno de los siguientes:

- Uno por cada NC,
- Uno por cada muestra que usted quiera probar, y
- Uno (o más) por cada PC

Nota: El siguiente ejemplo muestra un número mínimo de pozos necesarios para 5 muestras.

PC	1
NC	1
Muestras	5

Total de pozos requeridos

7.3.2 Coloque 5 µL de la MM en cada pozo recopilado.

7.3.3 Coloque 5 µL del NC en los pozos apropiados (además de los 5 µL de MM ya colocados en cada pozos).

Nota: Asegure que al menos un control NC esté incluido en cada corrida y que permanezca suficiente espacio para al menos un PC.

Importante:

- Haga el manejo de pipetas sobre hielo si es posible.
- Realice el manejo de pipetas del PC y preparación de muestra en un área separada o en momentos separados, del MM y del NC.
- Cambie las puntas de las pipetas entre las muestras y cambie las puntas de las pipetas después de colocar en pipetas cada componente.
- La pipeta del PC debe ser lo último de ser posible para prevenir eventos de contaminación.

7.3.4 Coloque 5 µL de PC en cada pozo apropiado.

7.3.5 Selle la placa de reacción con una película adhesiva óptica o selle cada tubo de reacción con su tapa apropiada.

7.3.6 Coloque las placas o tubos en el instrumento RT-PCR en la orientación correcta e inicie la prueba.

7.4 Configuración del Instrumento PCR y Termociclador

7.4.1 Si está usando el CoDx Box de Co-Diagnostics Inc., contacte al Laboratorio al número (801) 438-1036 ext. 03 para la descarga del archivo formato. El archivo formato viene preprogramado con la configuración del instrumento PCR descrito en esta sección. Cuando no se usa el formato, o se usa otro dispositivo, use las configuraciones descritas a continuación para programar el instrumento PCR.

7.4.2 Para alcanzar el desempeño óptimo de la prueba, es importante asegurar que el instrumento es compatible con las condiciones delimitadas en la Tabla 2.

Tabla 2

Definiciones de la Configuración

Artículo	Configuración
Volumen de la Reacción	10 µL
Referencia Pasiva	Ninguna

Programa el instrumento PCR con las condiciones de ciclado que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Condiciones de Ciclado del Instrumento PCR

Artículo	Etapa	Ciclos	Temperatura	Tiempo
Transcripción Inversa	Activación	1	45°C	15 minutos
Desnaturalización Inicial	Sostener	1	95°C	2 minutos
Amplificación	Ciclado	50	95°C	3 segundos
			55°C	32 segundos

- 7.4.2.1 Asegure que el instrumento PCR que se está usando es compatible con los fluoróforos a continuación. Algunos dispositivos pueden no tener las opciones para desactivación. Si usted necesita ayuda o tiene preguntas, contacte al Soporte Técnico de Co-Diagnostics Inc. al número (801) 438-1036 ext. 02.
- 7.4.2.2 Defina los detectores de fluorescencia (tintes) según se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

Definiciones de Detectores (Tintes) de Fluorescencia

Objetivo	Nombre del Detector	Reportero	Desactivador
ARN específico del ZIKV	ZIKV	FAM™	BHQ® - 1
ARN específico del DENV	DENV	CAL Fluor® Orange 560	BHQ® - 1
ARN específico del CHIKV	CHIKV	Quasar® 670	BHQ® - 2
ARN específico a la RNasaP (PC)	RNasaP	CAL Fluor® Red 610	BHQ® - 2

- 7.4.2.3 Cuando se termine la corrida, asegure que el archivo de la corrida se haya guardado.

8 ANÁLISIS DE DATOS

Para información básica en relación al análisis de datos sobre instrumentos específicos de PCR a tiempo real, por favor refiérase al manual del usuario del instrumento respectivo.

Los estudios de verificación y validación realizados para el **Logix Smart™ ZDC-K-001** fueron conducidos siguiendo las Buenas Prácticas de Laboratorio para ensayos de Biología Molecular (Viana & Wallis, 2011). Si estas condiciones no se cumplieron, el desempeño mostrará mayor variabilidad debido a errores de usuario cuando se conduce el experimento.

8.1 Validez de las Pruebas Diagnósticas

8.1.1 Corrida de Prueba Diagnóstica Válida

8.1.1.1 Verifique que tanto el PC y el NC pasen.

8.1.1.2 Las condiciones de control delimitadas en la Tabla 5 deben cumplirse. Si los controles pasan, interprete los resultados de la muestra.

Tabla 5

Condiciones de Control requeridos

Tipo de Control	Nombre del Control	Propósito del Control	ZIKV	DENV	CHIKV	Control Interno (RNasaP)
Control Positivo del ZDC (PC)	ZIKV (FAM™)	Verifica el desempeño de la mezcla maestra	+	+	+	+
	DENV (CF@560)					
	CHIKV (Q@670)					
	RNasaP (CF@610)					
Control Sin Formato (NC)	Mezcla Maestra + Agua	Verifica que los reactivos estén libres de contaminación	-	-	-	-

8.1.2 Corrida de Prueba Diagnóstica Inválida

8.1.2.1 Si alguno de los controles falla, la corrida es inválida. Documente la corrida e inicie la resolución de problemas.

8.2 Interpretación de los Resultados

Una vez los controles hayan pasado, las muestras desconocidas pueden ser interpretadas en base a los siguientes tres posibles resultados:

- Positivo
- Negativo
- Inconcluso

Un resultado positivo mostrará una curva de amplificación o un valor de umbral del ciclo para el ZIKV, DENV o CHIKV en o antes de los 45 ciclos. Las curvas de amplificación mayores a 45 ciclos para el ZDC están en una zona de incertidumbre. La amplificación de la RNasaP (IPC) muestra que la extracción fue exitosa.

Un resultado negativo no mostrará ninguna amplificación para el ZIKV, DENV o CHIKV; sin embargo, ocasionalmente pueden ocurrir amplificaciones mayores a los 45 ciclos. Cualquier curva de amplificación mayor a 45 ciclos está en una zona de incertidumbre para el ZDC está fuera de los límites de detección para la prueba. La ausencia de una curva para el ZDC indica un resultado negativo ÚNICAMENTE cuando el marcador RNasaP (IPC) es positivo.

Un resultado inconcluso puede ocurrir si cualquiera de los controles falla. Vea la sección e resolución de problemas de este documento.

La interpretación de resultados puede traducirse en la Tabla 6.

Tabla 6

Interpretación de Resultados

Marcador	ZIKV	DENV	CHIKV	Control Positivo Interno del Paciente (RNasaP)	Control Positivo de Logix Smart™	Control Sin Formato (NC) Mezcla Maestra + Agua Libre de Nucleasas del Logix Smart™	Resultado
Lectura del Instrumento	+	+	+	Pasa	Pasa	Pasa	+ con el ARN del virus del Zika, dengue y chikunguña
	-	-	-				- con el ARN del virus del Zika, dengue y chikunguña
	+	-	-				+ con ARN del virus del Zika
	-	+	-				- con el ARN del virus del Dengue
	-	-	+				- con el ARN del virus de Chikunguña
	+	+	-				- con el ARN del virus de Zika
	-	+	+				+ con el ARN del virus de Dengue
	+	-	+				- con el ARN del virus de Chikunguña
	-	+	+				- con el ARN del virus del Dengue
	+	-	+				- con el ARN del virus del Dengue
Cualquier Resultado				Falla	Pasa		Inconcluso: Vea la Solución de Problemas
				Pasa	Falla	Pasa	
					Pasa	Falla	

Cualquier resultado de un analito será considerado positivo (+) si tiene un valor Cq de < 45, o negativo (-) si el valor Cq es ≥ 45 ciclos. Cuando sea posible, siempre revise que el historial médico y/o los síntomas concuerdan con el resultado antes del tratamiento.

9 RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Co-Diagnostics Inc. valora la retroalimentación de los clientes y nos gustaría estar informados de cualquier problema con el kit **Logix Smart™ ZDC**, incluso si los pasos recomendados para resolución de problemas resuelven el problema. Para dar retroalimentación por favor llene el Formulario de Retroalimentación del Cliente al visitar la página <https://co-dx.com/contact/feedback/>.

9.1 Estabilidad

Los estudios de tiempo real y vida útil acelerada y estabilidad en uso están actualmente bajo pruebas. Actualmente, la fecha de vencimiento de este producto ha sido establecida a 12 meses.

Siempre use la versión más reciente de este documento para actualizaciones cuando se agregue más información de estabilidad cuando se completen los estudios.

9.2 Errores de Usuario

Las Buenas Prácticas de Laboratorios para Diagnósticos de Biología Molecular (Viana & Wallis, 2011) son necesarias para el uso de este producto. Este producto no tiene la intención de ser usado por personal sin entrenamiento.

Para ayudar a prevenir errores, tales como salpicaduras, contaminación cruzada, y errores en la selección de volúmenes, es esencial que el usuario tenga experiencia en biología molecular y estar familiarizado con las técnicas adecuadas en el uso de pipetas. Las puntas de las pipetas deben ser reemplazadas después de cada uso de las pipetas. Los guantes deben reemplazarse frecuentemente. El equipo, tal como las pipetas e instrumentos PCR en tiempo real, deben estar calibradas cuando sea aplicable.

Un entrenamiento de 90 minutos se encuentra en línea para las Buenas Prácticas de Laboratorios para las Pruebas de Genética Molecular (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 2017) están disponibles en la página web de la CDC en el vínculo <https://www.cdc.gov/labtraining/training-courses/good-lab-practices-molecular-genetics-testing.html>.

9.3 Resultados Inválidos/Resultados Inconclusos

9.3.1 El PC del Logix Smart™ ZDC No Está Amplificando

Si un PC no amplifica, podría ser por uno o múltiples de los siguientes factores:

- Errores por el uso de pipetas (colocar el control en el pozo incorrecto, hace falta un pozo, colocando la cantidad inadecuada del reactivo)
- Usando la colocación incorrecta de los platos o tubos en el instrumento PCR en tiempo real,
- Usando una MM o PC degradado del **Logix Smart™ ZDC** (como resultado de que los reactivos se encuentren a temperaturas superiores a los -16 °C por un periodo extendido de tiempo)
- Uso de reactivos vencidos
- Se usaron los reactivos incorrectos

Sin más evidencia, es mejor descartar los resultados de las muestras de los pacientes y volver a probar a través de re-amplificación. Si el PC vuelve a fallar, entonces se debe realizar una investigación para identificar las posibles causas de error, y la prueba debe ser reprocesada desde la extracción o no (dependiendo de los resultados de investigación y los riesgos identificados en el proceso). Si hay una falla en el PC, después de la re-extracción y re-amplificación y ocurre por una tercera vez, entonces abra un nuevo PC o MM de **Logix Smart™ ZDC** y vuelva a hacer la prueba. Si sigue fallando, por favor contacte al Soporte Técnico de Co-Diagnostics Inc. llamando al (801) 438-1036 ext. 02.

9.3.2 La IPC RNasaP no está Amplificando en las Muestras de los Pacientes

Ninguna amplificación del canal RNasaP puede ser el resultado de uno o múltiples de los siguientes factores:

- Hay inhibidores de PCR presentes tales como etanol y heparina
- La extracción se realizó de manera incorrecta.
- El kit de extracción no es compatible o tiene un paso que elimina el ADN de RNasaP

Nota: Una amplificación positiva en el canal ZIKV, DENV o CHIKV indica un resultado positivo del analito a pesar de la falta de amplificación concurrente con el canal IPC. La amplificación IPC

depende de la presencia del ADN genómico humano (gADN) en la muestra de extracción y la cantidad (la cual es gobernada por el tipo de muestra de paciente y el procedimiento de extracción usado). Las muestras obtenidas de cultivos o sitios estériles/puros (por ejemplo, LCR, orina o lisados celulares) pueden no contener el genoma humano de RNasaP. En dicho caso, dos marcadores negativos indican un resultado negativo verdadero para ZIKV, DENV, o CHIV.

Los resultados negativos de IPC de pacientes no pueden ser de confianza y debe realizarse una nueva prueba a través de re-amplificación. Si el IPC falla por una segunda vez, entonces las muestras deben ser re-extraer y re-amplificar. Si falla por una tercera vez, se debe conducir una investigación para identificar las posibles causas de error. Si la causa de error está clara, la prueba puede ser determinada como **inconclusa** debido a ya sea por la presencia de inhibidores de PCR o no hay suficiente material nuclear presente. Si la causa para un error no está clara, por favor contacte al Soporte Técnico de Co-Diagnostics Inc. llamando al (801) 438-1036 ext. 02 para ayuda.

9.3.3 El Control Sin Formato (NC) Está Mostrando Amplificación

Una amplificación del **Logix Smart™ ZDC** en un NC indica uno de los siguientes:

- Contaminación en uno o más de los reactivos
- Colocación incorrecta de las placas o tubos en el instrumento de PCR a tiempo real
- Errores del uso de pipetas

No se puede confiar en ninguno de los resultados cuando el NC muestra amplificación y se debe realizar pruebas nuevamente a través de re-amplificación. Si el NC vuelve a fallar, entonces la investigación se debe realizar para identificar posibles causas de error, y la prueba debe ser reprocesada desde la extracción o no (dependiendo de los resultados de la investigación y los riesgos identificados en el proceso). Si la falla del NC, después de la re-extraer y re-amplificación, ocurre una tercera vez, abra un nueva agua libre de nucleasas y pruebe nuevamente. Si sigue fallando, por favor contacte al Soporte Técnico de Co-Diagnostics Inc. llamando al (801) 438-1036 ext. 02.

10 LIMITACIONES

Las limitaciones incluyen las siguientes:

- Cumplimiento estricto con este documento es requerido para resultados óptimos. Por favor, siempre use la versión más reciente de este documento. El mismo se puede descargar gratis en la página; <http://co-dx.com/resources/instructions-for-use/>.
- El uso de este producto debe estar limitado a personal entrenado e instruido en técnicas de PCR en tiempo real y procedimientos IVD.
- Las buenas prácticas de laboratorio son esenciales para el desempeño adecuado de este ensayo. También se recomienda que al momento de recibir los reactivos, se realice una prueba de ensayo para revisar la pureza, integridad y el desempeño de los reactivos antes de probar en las muestras de los pacientes.
- Los procedimientos adecuados de recolección, transporte, almacenamiento y procesamiento son requeridos para resultados óptimos.
- No use los componentes del kit **Logix Smart™ ZDC** directamente en los especímenes recolectados. Realice una extracción apropiada de ácido nucleico antes de usar la prueba.
- La presencia de inhibidores PCR pueden causar falsos negativos o resultados inválidos.
- Las mutaciones potenciales de las regiones objetivo del genoma del ZIKV, DENV y CHIKV están cubiertas por este kit de prueba puede resultar en fallar en detectar la presencia de los patógenos.
- Como toda prueba diagnóstica, los resultados de un kit **Logix Smart™ ZDC** deben ser interpretados con consideración de todos los hallazgos clínicos y del laboratorio.

11 EVALUACIÓN ANALÍTICA

11.1 Límite de Detección (LOD – Limit of Detection) e Inclusividad

El LOD fue establecido usando un análisis de análisis Probit. La prueba de LOD fue realizada usando dos lotes fabricados de Logix Smart ZDC, por tres días de los virus de Zika, tipos 1-4 del dengue, y del chikunguña. Los materiales de referencia fue inyectado previo a la extracción cuando usa un virus vivo/intacto y el material genómico viral extraído fue inyectado después de la extracción. Un resumen de los resultados del LOD se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Límite de Detección para el Logix Smart™ ZDC

Marcador	Espécimen	Cepa	LOD Estimado
Virus del Zika (ZIKV)	Suero (inyectado después de la extracción)	Linaje asiático, PRVABC59	3.19 x10⁴ copias/mL
		Africano, MR766	3.23 x10⁴ copias/mL
	Plasma (inyectado antes de la extracción)	Linaje asiático, PRVABC59	1.52 x10⁴ copias/mL
	Orina (inyectado después de la extracción)	Linaje asiático, PRVABC59	6.23 x10⁴ copias/mL
	LCR (inyectado después de la extracción)	Linaje asiático, PRVABC59	4.83 x10⁴ copias/mL
Virus del Chikunguña (CHIKV)	Suero (inyectado después de la extracción)	S27 Petersfield	1.03 x10³ copias/mL
	Plasma (inyectado antes de la extracción)	R91064	4.27 x10³ copias/mL
Virus del dengue del tipo 1-4 (DENV)	Plasma (inyectado después de la extracción)	ARN Sintético Cuantitativo del virus del Dengue tipo 1	2.11 x10⁵ copias/mL
		N/A IDT (formato de ARN sintético)	8.21 x10⁴ copias/mL
		Dengue Tipo 2, Nueva Guinea C	9.08 x10⁴ copias/mL
		Dengue Tipo 3, H87	5.05 x10⁴ copias/mL
		Dengue Tipo 4, H241	2.69 x10⁵ copias/mL
	Plasma (inyectado antes de la extracción)	Dengue Tipo 1, Hawái	4.03 x10² PFU/mL
		Dengue Tipo 2, Nueva Guinea C	7.27 x10² PFU/mL
		Dengue Tipo 3, H87	1.91 x10² PFU/mL
		Dengue Tipo 4, H241	6.13 x10² PFU/mL

11.2 Inclusividad – In Silico

Se han realizado alineamientos con las secuencias de CoPrimer oligonucleótidos de los CoPrimers del ZDC con secuencias de ácidos nucleicos disponibles públicamente para el ZDC en el GenBank, NCBI y bases de datos asociadas para demostrar la inclusividad prevista de la prueba del **Logix Smart™ ZDC**. El Análisis in silico y consultas de análisis BLASTn de CoPrimers ZDC fueron realizadas en

contra de secuencias de nucleótidos de dominio público. Los parámetros de búsqueda de la base de datos son los siguientes:

- La colección de nucleótidos consiste en secuencias del GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+RefSeq, pero excluye las secuencias patentes EST, STS, GSS, WGS y TSA; secuencias HTGS fase 0, 1 y 2; y secuencias mayores de 100 Mb.
- La base de datos no es redundante. Se han fusionado secuencias idénticas en una sola entrada mientras se preserva la información de adhesión, GI, título y taxonomía para cada entrada.
- La base de datos se revisa constantemente para detectar posibles mutaciones en la región objetivo.
- Los parámetros de búsqueda se ajustan automáticamente para secuencias de entrada cortas y el umbral esperado es 1000.
- Las puntuaciones de coincidencia y desajuste son 1 y -3, respectivamente.
- La penalidad para crear y ampliar una brecha en la alineación es 5 y 2 respectivamente.

Los resultados de inclusividad fueron los siguientes:

- **ZIKV.RepSeq.5621.F12:** 0 discrepancias en 536 cepas del ZIKV. 1 discrepancia en 156 cepas del ZIKV. Ninguna cepa con más de 2 discrepancias.
- **ZIKV.RepSeq.5621.R3:** 0 discrepancias en 474 cepas del ZIKV. 1 discrepancia en 124 cepas del ZIKV. 2 discrepancias en 25 cepas. 3 discrepancias en 106 cepas. Ninguno con más de 4 discrepancias.
- **ZIKV.5621Rev2.R8:** 0 discrepancias en 115 cepas del ZIKV. 1 discrepancia en 0 cepas. 2 discrepancias en 4 cepas. 3 discrepancias en 485.
- **DNV.T4.F14:** Virus del Dengue Tipo 4 – 293/380 con un 100% de coincidencia. 49/380 con 1 discrepancia. 25/380 con 2 discrepancias. 13/380 con más de 3 discrepancias
- **DNV.T4.R10:** Virus del Dengue Tipo 4 – 385/444 con un 100% de coincidencia. 7/444 con 1 discrepancia. 52/444 con 2 discrepancias. 0/444 con más de tres discrepancias
- **DNV.T3.F17:** Virus del Dengue Tipo 3 – 1118/1136 con un 100% de coincidencia. 1/1118 con 1 discrepancia. 14/1118 con 2 discrepancias. 2/1118 con 3 discrepancias

- **DNV.T3.R20:** Virus del Dengue Tipo 3 – 1295/1343 con un 100% de coincidencia. 3/1343 con 1 discrepancia. 30/1343 con 2 discrepancias. 15/1343 con más de 3 discrepancias
- **DNV.T2.F6:** Virus del Dengue Tipo 2 – 1772/1796 con un 100% de coincidencia. 1/1796 con 1 discrepancia. 3/1796 con 2 discrepancias. 20/1796 con 3 discrepancias
- **DNV.T2.R2:** Virus del Dengue Tipo 2 – 1626/2061 con un 100% de coincidencia. 434/2061 con 1 discrepancia. 1/2061 con 2 discrepancias. 0/2061 con más de 3 discrepancias
- **DNV.T1.F1:** Virus del Dengue Tipo 1 – ~2050/2150 con un 100% de coincidencia. ~35/2150 con 1 discrepancia. ~50/2150 con 2 discrepancias. 6/2150 con más de 3 discrepancias
- **DNV.T1.R2:** Virus del Dengue Tipo 1 – 2239/2256 con un 100% de coincidencia. 5/2256 con 1 discrepancia. 9/2256 con 2 discrepancias. 3/2256 con 3 discrepancias
- **CHIK.L2.F15:** Virus del Chikunguña – 538/847 con un 100% de coincidencia. 304/847 con 1 discrepancia (la mayoría cepas asiáticas). 5/847 con 2 discrepancias.
- **CHIK.L2.R7:** Virus del Chikunguña – 798/832 con un 100% de coincidencia. 34/847 con 1 discrepancia.

11.3 Exclusividad

11.3.1 Exclusividad – In Silico

El Análisis de Exclusividad In Silico y consultas de análisis BLASTn de los CoPrimers ZDC fueron realizadas en contra de las secuencias de nucleótidos del dominio público. Los parámetros de búsqueda de la base de datos BLASTn fueron los siguientes:

- La colección de nucleótidos consiste en secuencias del GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+RefSeq, pero excluye las secuencias patentes EST, STS, GSS, WGS y TSA; secuencias HTGS fase 0, 1 y 2; y secuencias mayores de 100 Mb.
- La base de datos no es redundante. Se han fusionado secuencias idénticas en una sola entrada mientras se preserva la información de adhesión, GI, título y taxonomía para cada entrada.
- La base de datos se revisa constantemente para detectar posibles mutaciones en la región objetivo.
- Los parámetros de búsqueda se ajustan automáticamente para secuencias de entrada cortas y el umbral esperado es 1000.

- Las puntuaciones de coincidencia y desajuste son 1 y -3, respectivamente.
- La penalidad para crear y ampliar una brecha en la alineación es 5 y 2 respectivamente.

11.3.2 Los resultados de exclusividad son los siguientes:

- **DNV.T4.F14:** DNV Tipo 1, 2 con tan solo 4 discrepancias. Nada más con menos de 7 discrepancias.
- **DNV.T4.R10:** DNV Tipo 3 con tan solo 0 discrepancias. Nada más con menos de 7 discrepancias.
- **DNV.T3.F17:** DNV Tipo 1 con tan solo 3 discrepancias. Encefalitis japonesa con tan solo 4 discrepancias. Nada más con menos de 7 discrepancias.
- **DNV.T3.R20:** DNV Tipo 1 con tan solo 1 discrepancia. Nada más con menos de 7 discrepancias.
- **DNV.T2.F6:** DNV Tipo 4 con tan solo 0 discrepancias. DNV Tipo 1 con tan solo 3 discrepancias. DNV Tipo 3 con tan solo 4 discrepancias Nada más con menos de 7 discrepancias.
- **DNV.T2.R2:** Ningún otro tipo de DNV se mostró como coincidencia. Nada más con menos de 7 discrepancias.
- **DNV.T1.F1:** DNV Tipos 3,4 con tan solo 1 discrepancia. DNV Tipo 2 con tan solo 3 discrepancias. Nada más con menos de 7 discrepancias.
- **DNV.T1.R2:** DNV Tipo 3 con tan solo 0 discrepancias. Ningún otro tipo de DNV se mostró. Tan bajo como 3 discrepancias con el virus O'nyong-nyong. Nada más con menos de 8 discrepancias.
- **CHIK.L2.F15:** 4 ocurrencias con 1 discrepancia con el virus O'nyong-nyong– un virus de África Oriental muy similar al Chikunguña.
- **CHIK.L2.R7:** Tan bajo como 3 discrepancias con el virus O'nyong-nyong.
- **ZIKV.RepSeq.5621.F12:** Ningún otro organismo coincide con un Valor E>1.
- **ZIKV.RepSeq.5621.R3:** 2-4 discrepancias en muchas cepas del DNV tipos 2 y 3.
- **ZIKV.5621Rev2.R8:** 2 discrepancias en 1 cepa del Virus Ilheus. 2 discrepancias en 1 cepa del Virus Barkedji. 3-4 discrepancias: Virus de Encefalitis del Valle de Murray, Virus de Koutango,

Virus de Encefalitis Japonés, Virus de Usutu, Virus del Nilo Occidental, Virus del Spondweni.

Los CoPrimers tienen un perfil de riesgo de reactividad cruzada diferente que los iniciadores tradicionales. Debido a las bajas T_m de las secuencias de Iniciación y Captura, los CoPrimers son más susceptibles a las discrepancias. Nuestros experimentos internos muestran que una sola discrepancia ya sea hacia adelante o atrás causa un retraso notable en la amplificación, con más discrepancias que causan una supresión significativa de la señal. Se espera que tres o más discrepancias en el avance y el reverso combinados, resulten en una amplificación detectable.

Los resultados sugieren que no se prevé que la prueba Logix Smart ZDC reaccione de forma cruzada a ninguno de los organismos no objetivo. La reactividad cruzada con marcadores DNV no es material para esta prueba, ya que los 4 pares DNV CoPrimer son parte de un solo ensayo de 4 tipos de DENV.

11.3.3 Exclusividad – Prueba Húmeda

La prueba húmeda fue realizada usando las muestras artificiales negativas y positivas para evaluar la exclusividad e inhibición de competitividad, respectivamente. Para tanto las muestras negativas y positivas, el organismo no-objetivo fue inyectado a una concentración de 2,000 copias/μl en la muestra (10,000 copias/reacción). Las muestras positivas fueron inyectadas con controles ARN Vircell: Zika (linaje asiático), Chikunguña y Dengue (Tipos 1-4) en las siguientes concentraciones: 1000 copias/μl del ZIKV, 1000 copias/μl del CHIKV, y 500 copias/μl de cada tipo de DENV (1-4). Los resultados son resumidos en la Tabla 9.

Tabla 8

Resumen de Resultados de Exclusividad e Inhibición de Competitividad

Organismo No Objetivo	Reactividad Cruzada Negativa			Reactividad Cruzada Positiva		
	ZIKV (Cq)	CHIKV (Cq)	DENV (Cq)	ZIKV (Cq)	CHIKV (Cq)	DENV (Cq)
B. burgdorferi	0	0	0	34.15	28.40	40.57
Virus de Epstein-Barr	0	0	0	36.21	29.64	43.83
Influenza A H3	0	0	0	34.15	28.14	39.65
Influenza A H5	0	0	0	33.42	28.16	40.15
Influenza A H1N1	0	0	0	33.67	28.17	41.26
Influenza A H1	0	0	0	33.86	28.24	40.24
Influenza B	0	0	0	34.17	28.33	40.50
Sarampión	0	0	0	33.43	28.12	40.36
Virus del Nilo Occidental	0	0	0	33.20	28.34	41.64
Virus Enc. De St. Louis	0	0	0	34.01	28.33	41.16
St Louis Enc. Virus	0	0	0	33.82	28.26	40.84
Virus de Vari-Zoster	0	0	0	33.55	28.14	40.37
TBEV	0	0	0	33.91	28.11	40.62

Los resultados no sugieren que la prueba Logix Smart™ ZDC es reactiva de forma cruzada a ninguno de los organismos no objetivo que se analizaron, específicamente las muestras negativas no mostraron ningún falso positivo, aparte de la influenza B y el virus de la encefalitis de St. Louis en el canal amarillo. Cuando se volvió a analizar, ninguno mostró amplificación en ninguna de las muestras. Las muestras positivas en presencia de material genético de organismos no objetivo tampoco redujeron la capacidad de la prueba Logix Smart™ ZDC para producir resultados positivos.

Patógenos de alta prioridad de la misma familia genética	Organismos de alta prioridad que probablemente se encuentran en el área circundante	Otros microorganismos de importancia
Coronavirus humano 229E	Adenovirus	Influenza C
Coronavirus humano OC43	Metaneumovirus humano (hMPV)	Parechovirus
Coronavirus humano HKU1	Virus parainfluenza 1-4	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Coronavirus humano NL63	Influenza A & B	<i>Legionella non-pneumophila</i>
SARS-coronavirus	Enterovirus	<i>Bacillus anthracis</i> (Ántrax)
MERS-coronavirus	Virus sincitial respiratorio	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	Rinovirus	<i>Neisseria elongata</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitides</i>
	<i>Haemophilus Influenza</i>	Leptospirosis
	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Coxiella burnetii</i> (Fiebre Q)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
	<i>Bordetella pertussis</i>	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	
	Lavado nasal humano – para representar la flora microbiana diversa en el tracto respiratorio humano	
	<i>Candida albicans</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	<i>Staphylococcus salivarius</i>	

12 FABRICANTE Y REPRESENTANTE AUTORIZADO



Co-Diagnostics, Inc
2401 S Foothill Dr. Ste D
Salt Lake City, UT 84109



Teléfono: +1 (801) 438-1036
Correo electrónico: info@co-dx.com
Página web: www.co-dx.com



Representante Autorizado:
mdi Europa GmbH
Langenhagener Str. 71
D-30855 Hannover-Langenhagen
Alemania

Teléfono: +49 511 39 08 95 30
Correo electrónico: info@mdi-europa.com
Página web: www.mdi-europa.com

13 REFERENCIAS

Araújo, T. V., Ximenes, R. A., Miranda-Filho, D. d., Souza, W. V., Montarroyos, U. R., Melo, A. P., . . . Rodrigues, L. C. (2018, 1 de marzo). Association between microcephaly, Zika virus infection, and. The Lancet Infectious Diseases (Asociación entre microcefalia, infección del virus del Zika y Las Enfermedades Infecciosas Lancet), 328–336. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30727-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30727-2)

CDC. (2020, Feb 16). Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Lineamientos de Bioseguridad de Laboratorio para Manejar y Procesar Especímenes Asociados con la Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19)). Obtenido el 15 de septiembre del 2018, de la Organización Mundial de la Salud: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flab-biosafety-guidelines.html

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. (2017, 27 de octubre). CDC Laboratory Training: Good Laboratory Practices for Molecular Genetics Testing (Laboratorio de Entrenamiento de la CDC: Buenas Prácticas de Laboratorio para Pruebas de Genética Molecular). Obtenido el 5 de marzo, 2019, de la CDC: <https://www.cdc.gov/labtraining/training-courses/good-lab-practices-molecular-genetics-testing.html>














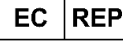

- Dengue y dengue grave. (2019, 15 de abril). Obtenido de la Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Relich, R. F., & Loeffelholz, M. (2017). Virus del Zika. *Clínicas en Laboratorios Médicos*, 37(2), 253-267. doi:10.1016/j.cll.2017.01.002
- Silva, L. A., & Dermody, T. S. (2017, 1 de marzo). Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies (el virus del chikunguña: epidemiología, replicación, mecanismos de enfermedad, y estrategias de intervención prospectiva). *The Journal of Clinical Investigation (El Periódico de Investigación Clínica)*, 127(3), 737-749. doi:10.1172/JCI84417
- Viana, R. V., & Wallis, C. L. (2011). Good Clinical Laboratory Practices (GLCP) for Molecular Based Tests Used in Diagnostic Laboratories (Buenas Prácticas Clínicas de Laboratorio para Pruebas Moleculares Usadas en Laboratorios Diagnósticos). In D. I. Akyar, *Wide Spectra of Quality Control (El Amplio Alcance del Control de Calidad)* (pp. 29-52). InTech. Obtenido de la página <https://www.intechopen.com/chapters/23728>
- Wilder-Smith, A., & Gubler, D. J. (2008, Nov 1). Geographic Expansion of Dengue: The Impact of international Travel. *Medical Clinics of North America (Expansión Geográfica del Dengue: El Impacto en el Viaje Internacional, Clínicas Médicas de Norte América)*, 92(6), 1377-1390.
- Organización Mundial de la Salud. (2016, 23 de Marzo). Laboratory testing for Zika virus infection (Pruebas de Laboratorio para la Infección del Virus de Zika) Obtenido el 15 de septiembre del 2018 de la Organización Mundial de la Salud: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204671/WHO_ZIKV_LAB_16.1_eng.pdf?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud. (2018). 2018 Annual review of disease prioritized under the Research and Development Blueprint (Revisión anual de enfermedades prioritizadas bajo el Plan de Investigación y Desarrollo). Obtenido el 15 de septiembre, 2018, from <https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/02/06/default-calendar/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-anddevelopment-blueprint>
- Virus del Zika. (2018, 20 de julio). Obtenido de la Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>

14 LEYENDAS DE LOS SÍMBOLOS DE LOS EMPAQUES

Vea la Tabla 10 para una leyenda de los símbolos del empaque.

Tabla 9

Leyenda de los Símbolos de Empaque

Ícono	Descripción
	Dispositivo médico diagnóstico <i>In vitro</i>
	Número de catálogo
	Código de Lote
	Color de Tapa
	Componente
	Contenido/Volumen
	Número
	Usar hasta la fecha
	Contiene suficiente para x pruebas/reacciones
	Proteja de la luz
	Límite de temperatura
	Consulte las Instrucciones de Uso
	Fabricante
	Representante autorizado en la comunidad Europea
	Marca de CE para IVD en cumplimiento con la Directiva 98/79/EC de la UE