

Logix Smart™ Coronavirus Disease COVID-K-001



1 USO PREVISTO

La prueba de Logix Smart Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) o Logix Smart de la Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19) es una prueba a tiempo real de RT-PCR prevista para la detección cualitativa in vitro del ácido nucleico del síndrome respiratorio agudo y grave del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en fluidos del tracto respiratorio bajo (es decir, en lavado bronco alveolar, esputo, aspiraciones traqueales), y fluidos del tracto respiratorio superior (es decir, nasofaríngeo y muestras bucofaríngeas) de individuos que se sospecha que tienen COVID-19 por su proveedor de salud. La prueba está limitada a laboratorios certificados para realizar pruebas de alta complejidad.

Los resultados son para la identificación del ARN del SARS-CoV-2. El ARN del SARS-CoV-2 es generalmente detectable en fluidos del tracto respiratorio bajo (es decir, lavado bronco alveolar, esputo, aspiración traqueal) durante la fase aguda de la infección. Los resultados positivos son indicativos de la presencia del ARN del SARS-CoV-2; la correlación clínica con el historial del paciente y otra información de diagnóstico es necesaria para determinar el estado de infección del paciente. Los resultados positivos no descartan una infección de bacteria o una coinfección con otros virus. El agente detectado puede no ser la causa definitiva de la enfermedad. Los laboratorios dentro de los Estados Unidos y sus territorios y en muchos otros países son requeridos a que reporten todos los resultados positivos a las autoridades apropiadas de la salud pública.

Los resultados negativos no precluyen una infección del SARS-CoV-2 y no deben ser usados como la única base para decisiones de gestión del paciente. Los resultados negativos deben ser combinados con observaciones clínicas, historial del paciente e información epidemiológica.

El Logix Smart Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19) está previsto para personal de laboratorio clínico entrenado y calificado específicamente instruido y entrenado en las técnicas de procedimientos PCR (reacción en cadena de polimerasa) en tiempo real y diagnósticos in vitro. La prueba Logix Smart de Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19).

2 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y PRINCIPIO DE LA PRUEBA

La prueba Logix Smart de la Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19) es una prueba de reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa (rRT-PCR) a tiempo real que utiliza la tecnología CoPrimer patentada de la Compañía (Satterfield, 2014) (Poritz & Ririe, 2014). Los sets de CoPrimer SARS-CoV-2 están diseñados para detectar el ARN del SARS-CoV-2 en los fluidos del tracto respiratorio inferior (es decir, lavado bronco alveolar, esputo, aspiraciones traqueales), y fluidos del tracto respiratorio superior (es decir, nasofaríngeo y muestras bucofaríngeas) de individuos que se sospecha que tienen COVID-19 por su proveedor de salud.

El kit de prueba de Logix Smart COVID-19 consiste de los siguientes componentes:

- Mezcla Maestra lista para usar, completa con un control interno positivo de RNasaP para verificar la calidad de la prueba.
- Control Positivo (PC), para verificar el desempeño de la mezcla maestra.
- Agua Libre de Nucleasas como un control negativo, para verificar que la muestra está libre de contaminaciones.

2.1 Principios de Operación

La prueba inicia con la selección del tipo de la muestra, seguido por una recolección de una muestra por un proveedor del cuidado de salud entrenado. La muestra debe ser identificada siguiendo el sistema de calidad del laboratorio y regulaciones actuales. La muestra debe ser almacenada adecuadamente hasta que se realicen las pruebas en las mismas instalaciones o se envíen al laboratorio asignado.

El kit de prueba de ensayo Logix Smart COVID-19 es una prueba multiplexada de un solo paso de PCR de transcripción reversa de PCR en tiempo real que puede ser descompuesta en tres etapas: preparación de

Logix Smart™ Coronavirus Disease COVID-K-001



muestra, transcripción reversa, y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) con monitoreo de tiempo real. El ensayo también incluye un control interno positivo (IPC) que actúa como un control de extracción para poder confirmar el desempeño de la extracción.

La preparación de la muestra del PCR requiere que las muestras deban ser procesadas para poder descomponer las células y los virus para poder exponer el material genético. Para este proceso, se usa un sistema de extracción que está disponible comercialmente. En este proceso, los ácidos nucleicos y luego son purificados de los fluidos del tracto respiratorio inferior (es decir, lavado bronco alveolar, esputo, aspiración traqueal), o del fluidos del tracto respiratorio superior (es decir, nasofaríngeos y muestras bucofaríngeas) usando el Mini Kit de ARN Viral QIAmp (Qiagen) usando el protocolo delimitado en el manual del producto, “Protocolo: Purificación del ARN Viral (Protocolo de Giro)” usando 140 µl de los fluidos del tracto respiratorio inferior (es decir, lavado bronco alveolar, esputo, aspiración traqueal), o del fluidos del tracto respiratorio superior (es decir, nasofaríngeos y muestras bucofaríngeas). En el caso de muestras de esputo, la muestra debe ser tratada antes de la extracción según los lineamientos de la CDC para el “Procesamiento de Especímenes de Esputo para Extracción de Ácido Nucleico” (CDC, 2020).

El ácido nucleico purificado es luego puesto en la muestra maestra del Logix Smart Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19), 5 µl de cada uno. La muestra maestra está premezclada y contiene los componentes necesarios para poder realizar tanto la transcripción reversa como PCR y no necesita ser preparado por anticipado por el usuario. Las reacciones luego serán puestas en un termociclador utilizando las siguientes condiciones de ciclos: 15 minutos 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 reversa, donde el cADN es creado del formato de ARN. Los 2 minutos a 95 °C es para poder desactivar la transcriptasa reversa y actúa como un paso de desnaturalización inicial para el PCR, el cual luego es seguido para el termo ciclado para el PCR.

Durante el PCR, el FAM etiquetado como CoPrimer frontal actúa como un primer frontal y prueba. Durante la fase de recocido / extensión del PCR, la actividad 5' de nucleasas de las polimerasas Taq degradan la porción del CoPrimer que se ha recocido con la secuencia objetivo, causando la separación espacial entre el fluoróforo y el enfriador, generando una señal fluorescente. Con cada ciclo, las moléculas adicionales de fluoróforo se adhieren a sus puntos respectivos, aumentando la intensidad de la fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia es monitoreada al final de cada ciclo por un termociclador de tiempo real, especialmente el CoDx Box.

Table 2.1 Componentes incluidos en el kit de prueba

Color de la Tapa	Componente	Símbolo	Número Individual de Catálogo	Descripción	Cantidad
Negro	Logix Smart Master Mix COVID-19	MM	COVID-MM-001	Mezcla propietaria de CoPrimers™ del SARS-CoV-2 y reactivos PCR	1x500µL (100 reacciones) o 1x1250µL (250 reacciones) o 1x25000 µL (5,000 reacciones)
Rojo	Logix Smart Positive Control COVID-19	PC	COVID-PC-001	Mezcla propietaria de formatos sintéticos de SARS-CoV-2	1x500µL (100 reacciones) o 1x1250µL (250 reacciones) o 1x25000 µL (5,000 reacciones)
Transparente	Nuclease Free Water	NTC	GEN-NF-001	Agua libre de actividad de DNasas / RNasas	1x500µL (100 reacciones) o 1x1250µL (250 reacciones) o 1x25000 µL (5,000 reacciones)



3 ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- El kit Logix Smart COVID-19 se envía en hielo seco. Los componentes del kit deben llegar congelados. Si uno o más de los componentes no están congelados al recibirse, o se han comprometido durante el envío, contacte a su distribuidor para asistencia.
- Todos los componentes deben almacenarse debajo de -20°C al momento de llegar para prevenir degradación de los reactivos.
- Siempre trabaje con cada componente Logix Smart COVID-19 sobre hielo. Haga alícuotas, como necesario, para evitar múltiples ciclos de congelamiento / descongelamiento.
- Si trabaja en un área predispuesta a pérdidas de energía, se recomienda tener un generador de respaldo para su freezer al igual que un registrador de datos de temperatura para asegurar que el kit de prueba de Logix Smart COVID-19 se mantenga congelado a -20°C.
- Los datos de estabilidad del producto actualmente se están recolectando y los resultados serán publicados y nuevas instrucciones para el uso se actualizarán para reflejar las condiciones de estabilidad.

4 MATERIALES REQUERIDOS PERO QUE NO ESTÁN INCLUIDOS EN LA PRUEBA

El Sistema de Extracción es requerido, pero no incluido en la prueba:

Table 4.1 Sistemas de Extracción validados con la prueba

Opciones de Sistema de Extracción	Número de catálogo	Fabricante
Mini Kit de RNA Viral QIAmp (QIAamp Viral RNA Mini Kit)	52904 (50 extracciones) 52906 (250 extracciones)	Qiagen

Table 4.2 Termocicladores validados pero no incluidos con la prueba

Máquina Termociclador Fabricante	Máquina Termociclador Fabricante
CoDx Box	BMS, Bio Molecular Systems

4.1 Consumibles requeridos pero no suministrados:

- Guantes libres de polvo desechables y batas de laboratorio.
- Puntas de pipetas desechables con filtros
- Blanqueador del 10% u otra solución de limpieza adecuada que degrade los ácidos nucleicos
- Platos PCR o tubos de ensayo en tiras para el termociclador que se está usando.

4.2 Equipo requerido pero no suministrado

- Varias micropipetas capaces de cargar volúmenes de 5 µL a 1000 µL
- Un bloque frío o hielo
- Vórtice y centrífugo
- Gabinete de Bioseguridad Clase II, idealmente en una instalación de contención de BSL-2, para la extracción
- Estación de trabajo PCR, para la colocación de la mezcla maestra y configuración
- CoDx Box (Bio Molecular Systems, distribuida por Co-Diagnostics, Inc.)

b) Fluidos del tracto respiratorio superior

Muestras nasofaríngeas Y muestras bucofaríngeas (muestras NP / OP): use solo hisopos de fibra sintética únicamente con ejes plásticos. No use hisopos de alginato de calcio o hisopos con ejes de madera, dado que pueden contener sustancias que pueden inactivar algunos de los virus e inhibir la prueba del PCR. Coloque las muestras inmediatamente en tubos estériles conteniendo 2 - 3 mL de un medio de transporte viral. Los especímenes NP u OP deben mantenerse en contenedores separados. Refrigere el espécimen a 2 - 8 °C y envíe rápidamente al laboratorio de prueba en un paquete de hielo. Nota para la muestra nasofaríngea: Inserte un hisopo en la fosa nasal paralelo al paladar. Déjela en su lugar por unos segundos para poder absorber secreciones / muestree ambas áreas nasofaríngeas con el mismo hisopo.

Muestra bucofaríngea (es decir, muestra de la garganta): muestree la faringe posterior, evitando la lengua.

Lavado / aspiración nasofaríngea o aspiración nasal: recolecte 2 - 3 mL en una copa de recolección de esputo estéril, a prueba de fugas y con tapa del tipo rosa o un contenedor seco estéril. Refrigere el espécimen a 2 - 8 °C y envíe rápidamente al laboratorio de prueba en un paquete de hielo.

6.1 Manejo de las Muestras

Los trabajadores de los laboratorios deben usar el equipo de protección personal (EPP) adecuado, el cual incluye guantes desechables, bata / traje de laboratorio, y protección ocular cuando estén manejando especímenes potencialmente infecciosos. Los especímenes clínicos de los que se sospecha o se ha confirmado COVID-19 deben conducirse bajo un gabinete de bioseguridad de clase II en una instalación de contención de BSL-2. Más detalles se suministran en la Bioseguridad en Laboratorios Microbiológicos y Biomédicos (BMBL) (CDC, 2009) o el Manual de Bioseguridad de Laboratorios de la OMS (WHO, 2004).

Para instrucciones específicas en el manejo de especímenes clínicos para la enfermedad del coronavirus del 2019, vea también la página web de la CDC para los Lineamientos de Bioseguridad de Laboratorios Interinos para el Manejo y Procesamiento de Especímenes Asociados con la Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19) (CDC, 2020)

6.2 Almacenamiento de Muestras

Se recomienda que todos los tipos de especímenes se mantengan a -20 °C por hasta 7 días. Para el almacenamiento superior a 7 días, los especímenes se deben congelar a -70 °C. El congelamiento y descongelamiento repetitivo de un espécimen debe evitarse. Si un espécimen se retiene para volver a hacer pruebas, debe ser colocado en alícuotas en diferentes tubos para poder evitar los ciclos de congelamiento y descongelamiento. La temperatura en las áreas de almacenamiento debe ser monitoreado y registrado regularmente para poder identificar fluctuaciones potenciales. Los refrigeradores / freezers domésticos con fluctuaciones amplias de temperatura no son adecuados para el almacenaje de especímenes congelados (CDC, 2020).

6.3 Envío de las Muestras

Los especímenes que se conocen que son o que se sospechan que tienen SARS-CoV-2 que requieren envío aéreo deben enviarse en hielo seco como una Sustancia Biológica de la Categoría B, UN3373. Las regulaciones internacionales, según se describe en la Guía en Regulaciones para el Transporte de Sustancias Infecciosas 2015 – 2016 de la OMS, deben seguirse (CDC, 2020). Si se necesita de transporte terrestre, el espécimen debe enviarse en un envío expreso con suficiente hielo para mantenerlo congelado durante el tránsito. Después de la recolección de la muestra y la transferencia a un laboratorio clínico, la muestra recibirá ingreso en el sistema de laboratorios.

7.4.2 Defina los siguientes detectores de fluorescencia (tintes):

Objetivo Nombre del Detector Reportero Enfriador	Objetivo Nombre del Detector Reportero Enfriador	Objetivo Nombre del Detector Reportero Enfriador	Objetivo Nombre del Detector Reportero Enfriador
RNA Específico al COVID-19	COVID-19	FAM™	BHQ® - 1
DNA Especifico a RNaseP (IPC)	RNaseP	CAL Flour® Red 610	BHQ® - 2

➤ Cuando se haya completado la prueba, asegúrese que el archivo de la prueba se haya guardado.

8 ANÁLISIS DE DATOS

Los estudios de verificación y validación realizados para el Logix Smart de Enfermedad del Coronavirus del 2019 (COVID-19) 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 Ajustes de Análisis

Los parámetros de análisis en el CoDx Box deben ser configurados de la siguiente manera, pero después de cada corrida, los ajustes para tanto el canal verde, monitoreando el COVID-19, y el canal anaranjado, monitoreando la RNasaP (PC), deben ser verificados para poder cumplir los siguientes:

- Marcar la caja a “Auto Configurar Umbral”
- “Método” debe ser ajustado a Dinámico.
- “Nivel de Umbral” debe ser configurado 0.100.
- “Inicio del Umbral” debe estar configurado a 1.00
- “Ignorar los Ciclos Anteriores” debe estar configurado a 5
- “Exclusión” debe ser configurado a Extensivo
- “Nivel de Corte de Fluorescencia” debe ser configurado a 5.0%
- “Escala de Eje Y Inicial” debe ser configurado a Linear
- Marque la caja a “Auto Generar Análisis”

8.2 Controles Positivos

Marque el espacio de la reacción del control positivo. Cada control positivo debe mostrar una curva de amplificación para el marcador COVID-19 en el canal FAM y la amplificación del control positivo interno para la RNasaP (IPC) en el canal CF610. Una curva de amplificación positiva debe verse de manera similar a la curva morada en la Figura 8.2 y debe tener un valor Cq debajo de los 45 ciclos.

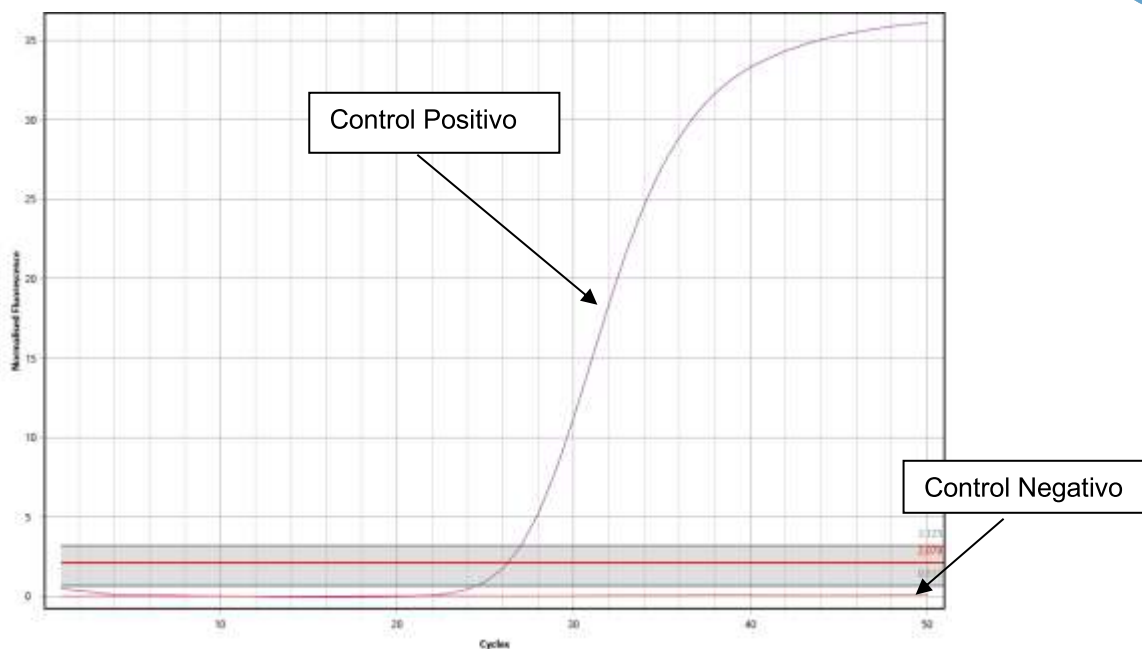


Figura 8.2: Amplificación de Control Positivo (PC) y Control Sin Formato (NTC) para Logix Smart COVID-19

8.3 Control Negativo

Luego seleccione el control negativo. Los resultados del control negativo no deben mostrar amplificación, específicamente con un valor Cq menor a 45. Un ejemplo de ninguna amplificación se puede ver en la Figura 8.2, como la línea roja, la cual está debajo del área dl umbral. El área del umbral es la banda gris con la línea roja.

8.4 La Validez de las Corridas Diagnósticas

Revise a ver que tanto el control positivo y el control sin formato hayan pasado.

8.4.1 Las siguientes condiciones de control deben cumplirse:

Tipo de Control	Nombre de Control	Propósito de Control	COVID-19 FAM channel	Control Interno (RNaseP) CF610 channel
COVID-19 Positivo Control	COVID-19 (FAM™)	Verifica el desempeño de la muestra maestra	+	+
	RNaseP (CF®610)			
Control Sin Formato	Mezcla Maestra + Agua	Verifica que los reactivos están libres de contaminación	-	-

➤ Si el control pasa, interprete los resultados de la muestra.

8.4.2 Corrida de Prueba Inválida

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

8.5 Interpretación de Resultados

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

- Positivo
- Negativo
- Inconcluso

Un resultado **Positivo** mostrará una curva de amplificación o un valor de umbral del ciclo para el COVID-19 en o menor a 45 ciclos. Las curvas de amplificación mayores a 45 ciclos para el COVID-19 están en una zona de incertidumbre. La presencia de una curva con un Cq en o debajo de 45 ciclos para una muestra de COVID-19, indica un resultado positivo. La amplificación del canal de la RNasaP (IPC) muestra que la extracción fue exitosa.

Un resultado **Negativo** no mostrará ninguna amplificación para el coronavirus COVID-19, sin embargo, ocasionalmente ocurren amplificaciones mayores a 45 ciclos que pueden ocurrir en el canal COVID-19 o del RNasaP. Cualquier amplificación mayor a 45 ciclos es una zona de incertidumbre y posiblemente debajo del límite de detección. Una nueva corrida de la misma muestra o una corrida de otra muestra del paciente en los siguientes días debe considerarse. La ausencia de una curva del COVID-19 indica un resultado negativo ÚNICAMENTE cuando el marcador RNasaP (IPC) es positivo.

Un resultado **Inválido** ocurrirá si cualquiera de los controles falla. Vea la resolución de problemas.

La interpretación de los resultados con valores Ct puede traducirse según la siguiente tabla:

Table 8.1 Interpretación de Resultados para COVID-19 por detección de SARS-CoV-2 gen RdRp con Logix Smart COVID-19

	Resultado de la Muestra		Control Positivo Logix Smart™ COVID-19	Control sin Formato (NTC) (Mezcla Maestra + Agua)	Interpretación de Resultados
	COVID-19 (SARS-CoV-2)	Internal Positive Control (RNaseP) CF610 channel			
Lectura del Instrumento	+	+	+	-	SARS-CoV-2 RNA +
	-	+	+	-	SARS-CoV-2 RNA -
	Cualquier resultado (+/-)	-	+	-	INVÁLIDO: Vea Resolución de Problemas
		+	-	-	
		+	+	+	
Cualquier cosa antes de 45 ciclos es considerado una lectura positiva (+). Cualquier cosa después de 45 ciclos es considerado una lectura negativa (-). Cuando sea posible, siempre revise que el historial médico y / o síntomas vayan en conjunto con el resultado antes del tratamiento.					

12 EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO NO CLÍNICO

La evaluación analítica del desempeño fue realizada con muestras artificiales al colocar en un ARN Genómico de SARS-CoV-, un aislado USA-WA1/2020 (BEI Resources, número de catálogo NR - 52285) en una matriz clínica negativa de principalmente esputo, lavado bronco alveolar (BAL – bronchoalveolar lavage), fluido nasofaríngeo, y muestras nasales adquiridas de Discovery Life Sciences o donaciones.

12.1 Límite de Detección (LoD) – Sensibilidad Analítica

El Límite de Detección (LoD) es la concentración más baja del analito que se detecta a una tasa no menor del 95%.

El experimento fue realizado a través del uso de un ARN genómico del SARS-CoV-2, un aislado USA-WA1/2020 (BEI Resources, número de catálogo NR – 52285) el cuál fue colocado en muestras de esputo después del paso de lisis del Mini Kit de ARN Viral QIAmp (Cat#52904) para prevenir la degradación del ARN antes de la lisis. Las extracciones fueron realizadas usando un instrumento QIAcube, con 140 µL de una muestra sintética y una elución de 100 µL. Las extracciones fueron inyectadas con 10,000; 5000; 1000; 600; y 50 copias totales después del paso de lisis. Después del proceso de extracción, los extractos luego fueron probados usando el protocolo del kit de prueba Logix Smart COVID-19. El LoD fue confirmado al correr al menos 20 réplicas, a la concentración LoD, el cual fue determinado a 600 copias.

Table 12.1 Tasa de Detección de la Cepa del ARN Genómico SARS-CoV-2 (aislado US-WA1/2020) en el esputo

Concentración Total / Muestra	# de Muestras	# de Detecciones	Tasa de detección (%)	Cq Promedio	SD (Desviación Estándar)	CV% (Coeficiente de Variación)
10,000 copias	16	16	100.00	31.55	0.31	0.98
5,000 copias	16	16	100.00	32.22	0.26	0.82
1,000 copias	16	16	100.00	35.06	0.83	2.36
600 copias	16	16	100.00	35.30	0.73	2.08
50 copias	16	1	6.25	38.22	-	-
Control Positivo (PC)	2	2	100.00	26.80	0.10	0.38
Agua Libre de Nucleasas	6	0	0	0	0	0
Extracción Negativa (Blanco)	8	0	0	0	0	0

Después que esas corridas fueron completadas, 600 copias totales (4.29 copias / µL en la muestra del paciente) fue la concentración mínima con al menos una tasa de detección de 95%. 21 réplicas, inyectadas con 600 copias totales, fueron corridas. Los resultados de esa corrida se muestran en la Tabla 12.2.

Table 12.2 Confirmación de la LoD

Total de Copias / Muestra	# de Muestras	# de Detecciones	Tasa de Detección (%)	Cq Promedio	SD (Desviación Estándar)	CV% (Coeficiente de Variación)
600 copias	21	21	100.00	35.75	0.66	1.85

positivas en la presencia de material genético no reduce la habilidad de la prueba del Logix Smart COVID-19 a producir resultados positivos.

Table 12.3 Los microorganismos incluidos en la evaluación in silico de reactividad cruzada

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	Metapneumovirus humano (hMPV)	Parechovirus
Coronavirus humano HKU1	Parainfluenza virus 1-4	Corynebacterium diphtheriae
Coronavirus humano NL63	Influenza A & B	Legionella non-pneumophila
SARS-coronavirus	Enterovirus	Bacillus anthracis (Anthrax)
MERS-coronavirus	Respiratory syncytial virus	Moraxella catarrhalis
	Rhinovirus	Neisseria elongata
	Chlamydia pneumoniae	Neisseria meningitides
	Haemophilus Influenza	Leptospirosis
	Legionella pneumophila	Chlamydia psittaci
	Mycobacterium tuberculosis	Coxiella burnetii (Q-Fever)
	Streptococcus pneumoniae	Staphylococcus aureus
	Streptococcus pyogenes	
	Bordetella pertussis	
	Mycoplasma pneumoniae	
	Pneumocystis jirovecii (PJP)	
	Lavado nasal humano – para representar la flora microbiano diversa en el tracto respiratorio humano	
	Candida albicans	
	Pseudomonas aeruginosa	
	Staphylococcus epidermidis	
	Staphylococcus salivarius	

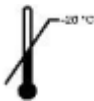
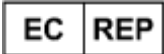
12.4 Interferencia Microbiana

Ningún microorganismo en el análisis in silico ha revelado una homología mayor al 80% entre los microorganismos de reactividad cruzada, incluyendo los de relevancia anotados en la Tabla 11.2 y los CoPrimers.

15 REFERENCES

- CDC. (2009). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition*. Retrieved from CDC Laboratories: <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>
- CDC. (2020, Feb 20). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Information for Laboratories: Real-Time RT-PCR Resources*. Retrieved Mar 8, 2020, from Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html>
- CDC. (2020, Feb 7). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Information for Laboratories*. Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/processing-sputum-specimens.pdf>
- CDC. (2020, Feb 16). *Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Retrieved September 15, 2018, from World Health Organization: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Ftab-biosafety-guidelines.html
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017, Oct 27). *CDC Laboratory Training: Good Laboratory Practices for Molecular Genetics Testing*. Retrieved Mar 5, 2019, from CDC: <https://www.cdc.gov/labtraining/training-courses/good-lab-practices-molecular-genetics-testing.html>
- Poritz, M., & Ririe, K. (2014, Mar). Getting things backwards to prevent primer dimers. *Journal of Molecular Diagnosis*, 159-62. doi:10.1016/j.jmoldx.2014.01.001
- Satterfield, B. (2014, Mar). Cooperative primers: 2.5 million-fold improvement in the reduction of nonspecific amplification. *Journal of Molecular Diagnosis*, 163-73. doi:10.1016/j.jmoldx.2013.10.004
- Viana, R. V., & Wallis, C. L. (2011). Good Clinical Laboratory Practices (GLCP) for Molecular Based Tests Used in Diagnostic Laboratories. In D. I. Akyar, *Wide Spectra of Quality Control* (pp. 29-52). InTech. Retrieved from <http://www.intechopen.com/books/wide-spectra-of-quality-control/goodclinical-laboratory-practice-gclp-for-molecular-based-tests-used-in-diagnostic-laboratories>
- WHO. (2004). *Laboratory Biosafety Manual*. Retrieved from Emergencies preparedness, response: https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2004_11/en/

16 LEGEND OF PACKAGE SYMBOLS

	Dispositivo Médico de Diagnóstico in vitro		Proteja de la luz
	Número de Catálogo		Límite de Temperatura
	Código de Lote		Consulte Instrucciones para su Uso
	Color de Tapa		Producto no estéril – no esterilice
	Componente		Fabricante
	Contenido / Volumen		Representante Autorizado en la Comunidad Europea
	Número		Marcación para IV Den cumplimiento con la Directiva de la UE 98/79/EC
	Usar para la fecha		Para uso en prescripción únicamente
	Contiene suficiente para pruebas / reacciones		