



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A. N. M. A. T.

"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

**DISPOSICIÓN N° 3386,**

**BUENOS AIRES 07 ABR. 2016**

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-3456/15-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados 1) COBAS® CMV (N° de catálogo: 07001029190)/ PRUEBA DISEÑADA PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE ADN DEL VIRUS DE CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN PLASMA HUMANO CONSERVADO EN EDTA, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800; 2) COBAS® CMV CONTROL KIT (N° de catálogo: 07001037190)/ PARA CONTROL DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON COBAS® CMV EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800.

Que a fs. 200 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.



DISPOSICIÓN N° 3386

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados 1) COBAS® CMV (N° de catálogo: 07001029190)/ PRUEBA DISEÑADA PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE ADN DEL VIRUS DE CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN PLASMA HUMANO CONSERVADO EN EDTA, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800; 2) COBAS® CMV CONTROL KIT (N° de catálogo: 07001037190)/ PARA CONTROL DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON COBAS® CMV EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 que serán elaborados por ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, INC. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876 (USA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA) e importados por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a expendirse en envases conteniendo 1) CASSETTE PARA 96 DETERMINACIONES; 2) ENVASES CONTENIENDO, CONTROL POSITIVO BAJO PARA CMV (CMV L[+]C: 8 viales x 0.5 ml) Y CONTROL POSITIVO ALTO PARA CMV (CMV H[+]C: 8 viales x 0.5 ml); cuya composición se detalla a fojas 29 a 30 con un periodo de vida útil de 1) 13 (TRECE) meses, desde la fecha de



## DISPOSICIÓN N° 3386

elaboración conservado entre 2 y 8 °C; 2) 17 (DIECISIETE) meses) desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C .

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 61 a 188, desglosándose las fojas 81 a 122 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

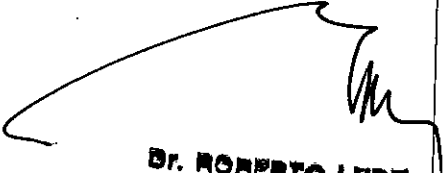
ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos , Manual de Instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-3456/15-6.

DISPOSICIÓN N°:

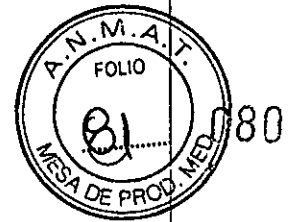
## 3386

av.

  
**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO:

3386  
07 ABR. 2016



cobas CMV (catálogo N° 7001029 - 96 pruebas)

Component	Volume	Substrate	Substrate
CMV Control	1.1	614218	Control: Substrato, 8014-01-1
RTX-01	0.5 ml	614228	Reverse: Substrato, 8014-01-1
CMV RTX-02	4 ml	614238	Forward: Substrato, 8014-01-1
EB	13 ml	614248	Reverse: Substrato, 8014-01-1
DNA-Q5	13 ml	614258	Forward: Substrato, 8014-01-1
PRSE	13 ml	614268	Reverse: Substrato, 8014-01-1

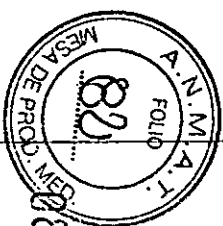
  

Component	Volume	Substrate	Substrate
CMV Control	1.1	614218	Control: Substrato, 8014-01-1
RTX-01	0.5 ml	614228	Reverse: Substrato, 8014-01-1
CMV RTX-02	4 ml	614238	Forward: Substrato, 8014-01-1
EB	13 ml	614248	Reverse: Substrato, 8014-01-1
DNA-Q5	13 ml	614258	Forward: Substrato, 8014-01-1
PRSE	13 ml	614268	Reverse: Substrato, 8014-01-1

*[Handwritten Signature]*  
**Dr. ALDO A. CHIARELLI**  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 DIRECTOR TÉCNICO

07190603001-01

3386



281

Quantitative nucleic acid test for use on the cobas® 6800/8800 Systems

Quantitativer Nucleinsäuretest zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems

Test quantitatif d'acide nucléique destiné à une utilisation sur les cobas® 6800/8800 Systems

Test quantitativo de ácido nucleico per l'uso sui cobas® 6800/8800 Systems

Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos para el uso en los cobas® 6800/8800 Systems

Teste de ácido nucleico quantitativo para utilização com os cobas® 6800/8800 Systems

Kvantitatív nukleinsyretest til brug på cobas® 6800/8800 Systems

Kvantitatív nukleinsyretest för användning med cobas® 6800/8800 Systems

Ilackowy test kwasu nukleinowego przeznaczony do stosowania w cobas® 6800/8800 Systems

Kvantitatívny test nukleových kyselín na použít v cobas® 6800/8800 Systems

CMV

Manufactured in the United States

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 118  
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics (Germany) AG  
Feldstrasse 7  
65117 Heilbronn, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 118  
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, S.L.  
Avenida Generaliz, 171-173  
E-41711 San Diego de Valde  
Barceloneta, Spain

Roche Diagnostics  
201, rue des Académiciens  
11910 Louvain-la-Neuve, Belgium  
For further assistance contact  
your local Roche distributor,  
specify: 1-877-873-3433

Roche Diagnostics  
1, Avenue de Victoria  
13720 Meylan, France

Danish:see in label

Roche Diagnostics S.p.A.  
Viale G. B. Saraceni 189  
20122 Monza, Milano, Italy

Dutch:see in label

Roche Diagnostics Ltd.  
Essex Road, Welwyn  
Herts, SG12 8PL, UK

Roche Diagnostics  
5110 Kregg Road  
Indianapolis, IN 46242-0001 USA  
Or: Rockwell Associates c/o Roche  
Roche Diagnostics Center  
Cell Line: 1-800-333-1247

CMV and ML/PPV/RSV are trademarks of Roche. ©2014 Roche Molecular Systems, Inc.

CMV

cobas® CMV

Quantitative nucleic acid test for use on the cobas® 6800/8800 Systems

cobas®



0123

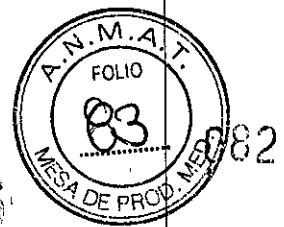
UDI label here

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TECNICO

Handwritten mark resembling the number 8.

La caja de este producto incluirá las siguientes etiquetas

3386



(En el lugar donde dice UDI label here)

**GTIN** 00875197804922  
Global Trade Item Number  
**LOT** Z12345  
 2035-01-31  
07881029190-01

**Establecimiento importador:**

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126  
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina  
Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

“Autorizado por la A.N.M.A.T.”

Certificado N°:

Asimismo, dentro de la caja se incluirá esta tarjeta:

**cobas<sup>®</sup> CMV**

KIT / CMV Cassette **LOT**

**CMV**

**IVD**



**cobas<sup>®</sup> CMV ASAP** Version 8.0.0 or higher

**cobas<sup>®</sup> 6800/8800 System Software** Version 1.0.0 or higher



website: <http://e-labdoc.roche.com>

Method Sheet Catalog No.: 07001029190 Doc Rev. 1.0

Please contact your local Roche affiliate if you require a printed copy free of charge or need technical support to access the package insert./ Bei Ihrer zuständigen Roche-Vertretung erhalten Sie einen kostenfreien Ausdruck oder technische Unterstützung für den Zugriff auf die Packungsbeilage./ Veuillez contacter votre société Roche locale pour obtenir un exemplaire papier gratuit ou une assistance technique pour accéder à la notice./ Contattare il rappresentante Roche locale per ottenere gratuitamente una copia stampata o richiedere istruzioni per reperire il foglio illustrativo./ Póngase en contacto con su filial local de Roche si necesita una copia impresa gratuita o ayuda del servicio técnico para acceder al boletín técnico./ Se desejar uma cópia impressa gratuita ou necessitar de assistência técnica para aceder ao folheto informativo, entre em contacto com o representante local da Roche./ Kontakt den lokale Roche-representant, hvis du ønsker en gratis skriftlig kopi eller har brug for teknisk support for at få adgang til indlægsedlen./ Kontakta din Roche-representant om du vill ha en pappersversion kostnadsfritt eller om du behöver teknisk support för att komma åt bipacksedeln./ Aby otrzymać darmową drukowaną wersję lub jeśli zaistniały problemy techniczne z dostępem do ulotki dołączonej do opakowania, należy skontaktować się z miejscowym oddziałem firmy Roche./ Ak potrebujete bezplatnú vyťažnú kópiu alebo ak potrebujete technickú pomoc ohľadne prístupu k príbalovým letákom, obráťte sa na miestne zastúpenie spoločnosti Roche.

Manufactured in the United States

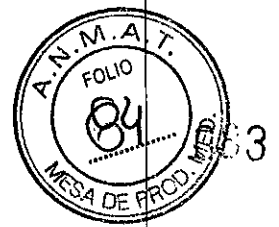
Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim, Germany

**Print Form**

0719061 1001-01


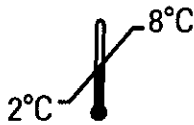
**Dr. ALDO A. CHIARELLI**  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3386





PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS:

**cobas<sup>®</sup> CMV** 07001029190

**IVD** **LOT** 07305672001-01

Manufactured in the United States  
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, Germany

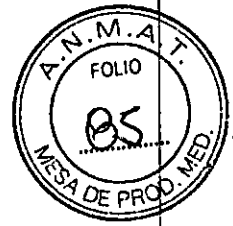
 

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

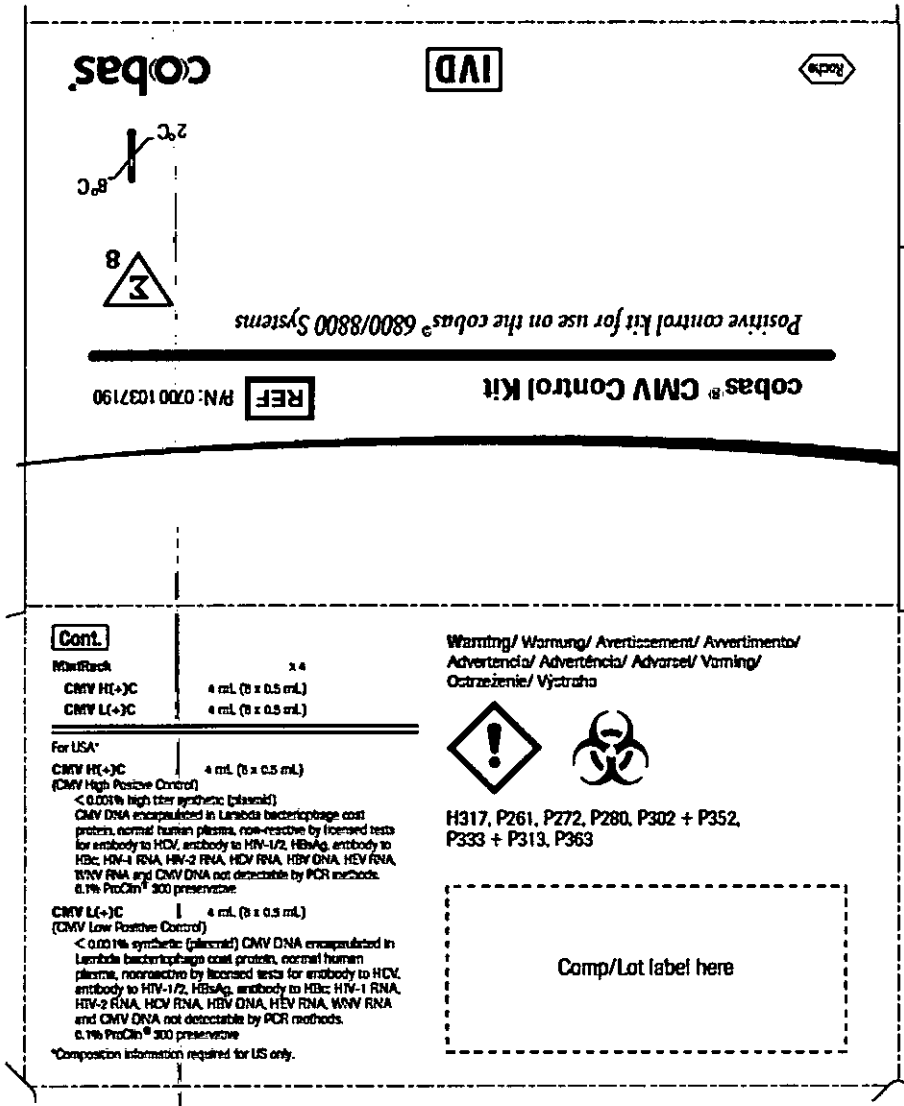
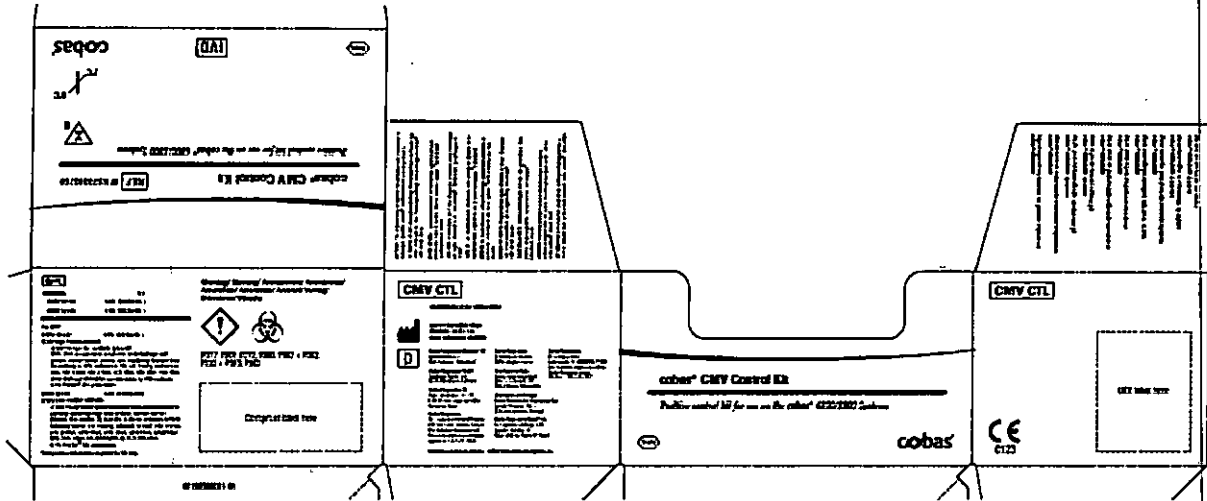
3386



084

PROYECTO DE RÓTULO:

cobas CMV Control Kit (catálogo N° 7001037)



Cont.

MasterPack	x 4
CMV HI(+)-C	4 ml. (8 x 0.5 ml.)
CMV LI(+)-C	4 ml. (8 x 0.5 ml.)

For USA\*

CMV HI(+)-C 4 ml. (8 x 0.5 ml.)  
(CMV High Positive Control)

< 0.001% high titer synthetic (plasmid) CMV DNA encapsulated in Lambda bacteriophage coat protein, normal human plasma, non-reactive by licensed tests for antibody to HDV, antibody to HIV-1/2, HBsAg, antibody to HBc, HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA, HBV DNA, HEV RNA, WNV RNA and CMV DNA not detectable by PCR methods. 0.1% ProClin® 300 preservative.

CMV LI(+)-C 4 ml. (8 x 0.5 ml.)  
(CMV Low Positive Control)

< 0.001% synthetic (plasmid) CMV DNA encapsulated in Lambda bacteriophage coat protein, normal human plasma, nonreactive by licensed tests for antibody to HDV, antibody to HIV-1/2, HBsAg, antibody to HBc, HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA, HBV DNA, HEV RNA, WNV RNA and CMV DNA not detectable by PCR methods. 0.1% ProClin® 300 preservative.

\*Composition information required for US only.

Warning/ Warnung/ Avertissement/ Avvertimento/ Advertencia/ Advertência/ Advarsel/ Varning/ Ostrzeżenie/ Vjstraha



H317, P261, P272, P280, P302 + P352, P333 + P313, P363

Comp/Lot label here

*[Handwritten signature]*

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

*[Handwritten mark]*



**NOTICE:** The instructions for use for this product are contained in the target specific cobas® 6600/8600 test package insert.

**HINWEIS:** Die Gebrauchsanleitung für dieses Produkt finden Sie in der test spezifischen Packungsinhaltige des jeweiligen cobas® 6600/8600-Testset.

**INDICACION:** Las instrucciones de utilización de este producto se encuentran en el paquete específico de este cobas® 6600/8600.

**AVISO:** As instruções de utilização deste produto encontram-se no folheto informativo do teste cobas® 6600/8600 específico do alvo.

**DE MERKING:** Bruksvejledningen til dette produkt findes på den target-specifikke pakningsindlæg til cobas® 6600/8600-testet.

**MEDELANDE:** Bruksvejledningen för den här produkt finns på den target-specifika förpackningen för cobas® 6600/8600-testet.

**UWAGA:** Instrukcj dotyczące stosowania tego produktu umieszczone są w materiałach dla określonych oryginalnych ulotek testu cobas® 6600/8600.

**COMENENT:** Pohy y un puuzhenie tohto produktu najdeno v celovom špecifickom príbalnom listku k testu cobas® 6600/8600.

# CMV CTL

Manufactured in the United States



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics (Schweiz) AG  
Industriestrasse 7  
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL  
Avda. Generalitat, 171-173  
E-08174 Sant Cugat del Valles  
Barcelona, Spain

Roche Diagnostics  
291, boulevard Armand-Frappier  
H7V 4A2 Laval, Quebec, Canada  
(For Technical Assistance call:  
Pour toute assistance technique,  
appeler le: 1-877-273-3433)

Roche Diagnostics  
2, Avenue du Versois  
38740 Meylan, France

Distributore in Italia:  
Roche Diagnostics S.p.A.  
Viale G. B. Studdi 810  
20122 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:  
Roche Sistemas de Diagnostico Lda.  
Estrada Nacional, 249-1  
2720-413 Arradana, Portugal

Roche Diagnostics Brazil Ltda.  
Av. Engenheiro Bittencourt, 1729  
Jaguari, Building 10  
05221-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics  
9116 Hazlet Road  
Cedarapolls, IN 46220-0457 USA  
(For Technical Assistance call the  
Roche Response Center  
tel.-fax: 1-800-525-0347)

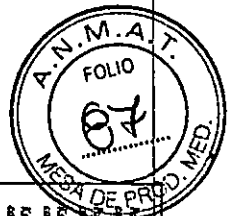
COBAS is a trademark of Roche. ©2014 Roche Molecular Systems, Inc.

Handwritten signature/initials

Handwritten signature

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A.S. s.r.l.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3386



086

Instrucciones de uso para el kit  
 Cobas CMV Control Kit  
 (Cobas 6800/8800 Systems)  
 Instrucciones de uso: Véase el manual de  
 Cobas 6800/8800 Systems  
 Este kit está destinado a utilizar en los sistemas  
 Cobas 6800/8800  
 Este kit controla positivamente la función de control  
 Cobas 6800/8800  
 Este kit controla positivamente la función de control  
 Cobas 6800/8800  
 Este kit controla positivamente la función de control  
 Cobas 6800/8800  
 Este kit controla positivamente la función de control  
 Cobas 6800/8800  
 Este kit controla positivamente la función de control  
 Cobas 6800/8800  
 Este kit controla positivamente la función de control  
 Cobas 6800/8800

CMV CTL



cobas<sup>®</sup> CMV Control Kit

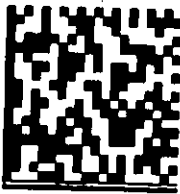
Positive control kit for use on the cobas<sup>®</sup> 6800/8800 Systems



cobas

CE 0123

La caja de este producto incluirá las siguientes etiquetas



GTIN 00875197084939  
Global Trade Item Number

LOT Z12345

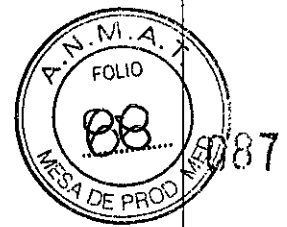
2035-01-31

07601037190-01

(En el lugar donde dice UDI label here)

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A. S. de R.L.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3386



<b>CMV CTL</b>	
	<b>LOT</b>
<b>CMV H(+) CMV L(+)</b>	
07190638001-01	↑

(En el lugar donde dice comp/lot label here)

**Establecimiento importador:**

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126  
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina  
Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

**"Autorizado por la A.N.M.A.T."**

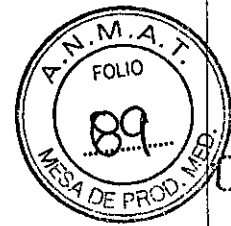
**Certificado N°:**

18

**DR. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO**

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO:

3386





**Cont.**


MiniRack x 4  
CMV H(+)**C** 4 mL (8 x 0.5 mL)  
CMV L(+)**C** 4 mL (8 x 0.5 mL)

**cobas<sup>®</sup> CMV CTL** 07001037190

$\Sigma_2$  8°C  
2°C

**IVD**  


07305699001-01

**LOT** 

Manufactured in the United States  
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, Germany

**cobas<sup>®</sup>** 06457029001  
0.5 mL  
**CMV H(+)**C****  
2-8°C


Manufactured in the United States  
Roche Diagnostics GmbH  
68305 Mannheim, Germany

**LOT** 

07190654001-01

**cobas<sup>®</sup>** 06456995001  
0.5 mL  
**CMV L(+)**C****  
2-8°C

Manufactured in the United States  
Roche Diagnostics GmbH  
68305 Mannheim, Germany

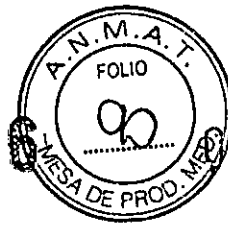
**LOT** 

07190646001-01

Este producto no cuenta con un Manual de Instrucciones específico, la información de uso se encuentra en el Manual del cobas CMV (catálogo N° 7001029 - 96 pruebas)

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e. L.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

338

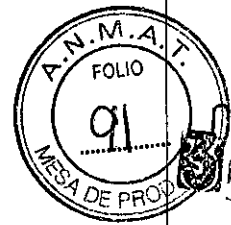


89

# PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

*Handwritten mark*

**Dr. ALDO A. CHIARULLI**  
PRODUCTOS ROCHE S.A. S. de R.L.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO



090  
386

**cobas**<sup>®</sup>

# **cobas**<sup>®</sup> CMV

## **Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos para uso en los cobas<sup>®</sup> 6800/8800 Systems**

*Para diagnóstico in vitro*

<b>cobas</b> <sup>®</sup> CMV	P/N: 07001029190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> CMV Control Kit	P/N: 07001037190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190

*Handwritten mark*

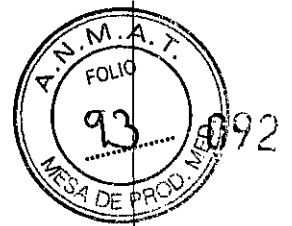
**Dr. ALDO A. CHIARELLI**  
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de I.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

## 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>7</b>
Reactivos y controles de cobas® CMV.....	7
Reactivos cobas omni para la preparación de muestras.....	10
Requisitos de almacenamiento y manipulación.....	11
Material adicional necesario.....	12
Instrumentos y software necesarios.....	12
<b>Precauciones y requisitos de manipulación .....</b>	<b>13</b>
Advertencias y precauciones.....	13
Manipulación de reactivos.....	14
Buenas prácticas de laboratorio.....	14
<b>Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras.....</b>	<b>14</b>
Muestras .....	15
<b>Instrucciones de uso .....</b>	<b>16</b>
Notas sobre el procedimiento.....	16
Ejecución de la prueba cobas® CMV .....	16
<b>Resultados .....</b>	<b>17</b>
Control de calidad y validez de los resultados.....	17
Interpretación de los resultados .....	18
Limitaciones del procedimiento.....	18
<b>Evaluación no clínica del rendimiento .....</b>	<b>19</b>
Características clave de rendimiento .....	19
Límite de detección (LoD).....	19
Intervalo lineal .....	20
Precisión intralaboratorio.....	21



3386



cobas® CMV

Verificación del genotipo..... 21

Verificación de las muestras de CMV resistentes a fármacos..... 22

Especificidad..... 23

Especificidad analítica ..... 23

Especificidad analítica: sustancias interferentes ..... 24

Comparación del rendimiento con la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV... 25

Fallo de todo el sistema ..... 26

Contaminación por arrastre..... 26

**Información adicional ..... 27**

    Características principales de la prueba ..... 27

    Fabricante y distribuidores ..... 29

    Marcas registradas y patentes ..... 29

    Copyright..... 29

    Bibliografía ..... 30

    Revisión del documento ..... 32





## Uso previsto

**cobas® CMV** es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la cuantificación del ADN del citomegalovirus (CMV) en plasma humano conservado en EDTA.

**cobas® CMV** se ha diseñado como soporte para el diagnóstico y la gestión del CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos y en pacientes que han recibido trasplantes de células madre hematopoyéticas. La prueba se puede utilizar con esta población para valorar la necesidad de iniciar un tratamiento antiviral. En aquellos pacientes sometidos a terapia anti-CMV, pueden utilizarse las mediciones en serie del ADN para valorar la respuesta viral al tratamiento.

Los resultados de la prueba **cobas® CMV** deben interpretarse en el contexto de todos los resultados clínicos y de laboratorio relevantes.

## Resumen y explicación de la prueba

### Información de referencia

El citomegalovirus humano (CMV) es un patógeno viral perteneciente a la familia Herpesviridae que se encuentra de manera universal en todas las comunidades del mundo.<sup>1,2</sup> En sujetos inmunocompetentes, las infecciones por el CMV suelen ser asintomáticas pero las infecciones primarias líticas pueden presentarse como mononucleosis aguda. Una vez adquirido, el CMV persiste como infección latente de por vida que puede reactivarse de forma intermitente. Las células mononucleares de sangre periférica del linaje mieloide (excepto los linfocitos) y las células endoteliales son los principales focos de infección por CMV.<sup>3</sup> El CMV permanece en fase latente en monocitos/macrófagos en humanos.<sup>2</sup> Los sujetos con infección latente pueden alojar el virus de forma asintomática en sus fluidos corporales (p. ej., orina, saliva) y, por lo tanto, infectar a otras personas. Los sujetos inmunocomprometidos, como los recién nacidos, los sujetos sometidos a un trasplante y los pacientes con SIDA, presentan un alto riesgo de desarrollar infecciones primarias por CMV graves o reactivaciones de infecciones latentes de CMV que pueden derivar en una tasa de morbilidad y mortalidad más elevada.<sup>4</sup> Entre las manifestaciones graves de la enfermedad producida por el CMV, se incluyen la retinitis, la poliradiculopatía, la gastroenteritis, la hepatitis, la encefalitis, la esofagitis, la enterocolitis, la pancreatitis, la nefritis, el rechazo al órgano donado, la neumonitis y el síndrome vírico por el CMV.<sup>5-7</sup>

Los conocimientos actuales sobre los umbrales clínicamente relevantes para el desarrollo de la enfermedad por CMV provienen de una gran variedad de estudios realizados con tecnologías, poblaciones de estudio y puntos finales diferentes.<sup>8-15</sup> Por lo general, una carga vírica superior se relaciona estrechamente con el riesgo de desarrollar la enfermedad por CMV. La relación entre la viremia y la enfermedad es sigmoidal; es decir, el riesgo de padecer la enfermedad por CMV aumenta significativamente cuando la carga viral del CMV alcanza un "umbral crítico". Por ejemplo, para un ensayo desarrollado por laboratorio para ADN del CMV en sangre total utilizado para realizar pruebas en los pacientes trasplantados de hígado, el umbral crítico se estableció en  $\geq 5$  copias/ml  $\log_{10}$  de ADN de CMV.<sup>13</sup> En pacientes con VIH/SIDA, los niveles de ADN de CMV están relacionados con el riesgo de enfermedad por CMV y la mortalidad general.<sup>16-19</sup>

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

DR. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

Sin embargo, los métodos actuales desarrollados por los laboratorios para la cuantificación del ADN de CMV están limitados por la falta de resultados estandarizados, lo que genera un alto nivel de variabilidad entre laboratorios y ensayos.<sup>20</sup> Por ello, resulta fundamental validar la reproducibilidad de la carga viral del ADN de CMV para garantizar la coherencia de los resultados a fin de gestionar los pacientes con enfermedad de CMV. Las directrices actuales basadas en la precisión de las pruebas de PCR sugieren que los cambios en las mediciones en serie de la carga viral deberían triplicarse como mínimo ( $0,5 \log_{10}$ ) para ser considerados un cambio biológicamente importante. Dado que la variabilidad es máxima en concentraciones bajas, los cambios en la carga viral tienen que ser 5 veces mayores ( $0,7 \log_{10}$ ) cuando los valores de título están próximos al límite de cuantificación inferior del ensayo para que sean considerados de importancia.<sup>11,12</sup>

A pesar de que el umbral exacto sigue siendo motivo de debate debido a la variabilidad entre ensayos, el umbral crítico se postula como un concepto válido y se ha utilizado en estudios de historia natural para demostrar que unos valores elevados de carga viral están relacionados con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad por CMV.<sup>8-14</sup> Un estudio realizado con la prueba COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR estableció un punto de corte para la predicción de la enfermedad comprendido entre 2.000 y 5.000 copias/ml para sujetos con trasplante de hígado seropositivos para CMV.<sup>10</sup>

### Motivos para el uso de las pruebas NAT

Los métodos de laboratorio existentes para diagnosticar la infección diseminada y la enfermedad visceral activa características del CMV humano son el aislamiento del virus por cultivo a partir de leucocitos de sangre periférica (LSP), la histología de biopsias, métodos serológicos, la medición de la antigenemia pp65 y la detección de ADN del CMV mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>21</sup> La serología solamente es importante para determinar si un paciente ha estado infectado previamente por el CMV y si presenta riesgo de reactivación. Los métodos de cultivo tienen un valor predictivo escaso, requieren un tiempo de ejecución superior a 48 horas y tienen un uso limitado en pacientes inmunocomprometidos. El ensayo de la antigenemia pp65 requiere un trabajo intensivo y, para realizarlo, es necesario que la sangre se procese en el plazo de 6 horas desde la extracción, debido al descenso de antigenemia que se produce durante el almacenamiento.<sup>22</sup> El ensayo pp65 también resulta difícil de llevar a cabo en pacientes neutropénicos graves. La detección directa de ADN del CMV con métodos de PCR a tiempo real ofrece potencialmente un amplio rango dinámico y una elevada precisión y sensibilidad.

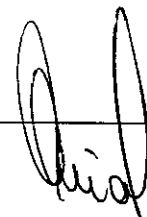
### Explicación de la prueba

La prueba cobas® CMV es una prueba cuantitativa realizada en el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System. La prueba cobas® CMV permite la detección y cuantificación de ADN del CMV en plasma conservado en EDTA de pacientes infectados. La cuantificación de la carga viral se realiza mediante un estándar de cuantificación de ADN diferente del CMV (DNA-QS) que se añade a cada una de las muestras durante el procesamiento de las muestras. El DNA-QS también permite monitorizar todo el proceso de preparación de las muestras y amplificación mediante PCR. Además, la prueba utiliza tres controles externos: uno positivo de título alto, uno positivo de título bajo y uno negativo.



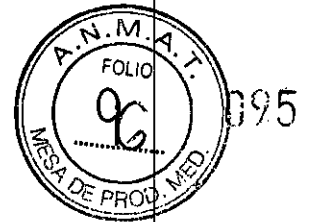
07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0



Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. S.R.L.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3386



cobas® CMV

## Principios del procedimiento

La prueba cobas® CMV se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR. Los cobas® 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión de datos automática se realiza mediante el software cobas® 6800/8800, que asigna los resultados de la prueba a todas las pruebas como fragmento objetivo no detectado, ADN de CMV detectado < LLoQ (límite de cuantificación inferior), ADN de CMV detectado > ULoQ (límite de cuantificación superior) o un valor del intervalo lineal  $LLoQ < x < ULoQ$ . Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe.

La extracción de ácidos nucleicos de las muestras de paciente y de moléculas de DNA-QS de lambda añadidas se realiza simultáneamente. En resumen, 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 partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR se eliminan en los siguientes pasos con el reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

La amplificación selectiva de los ácidos nucleicos del fragmento objetivo de la muestra se lleva a cabo mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus para el fragmento objetivo que se seleccionan de regiones altamente conservadas del gen (UL54) ADN polimerasa del CMV. La amplificación selectiva de DNA-QS se realiza mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos de la secuencia que se seleccionan de modo que no presenten homología alguna con el genoma del CMV. Para el proceso de amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. La amplificación de las secuencias objetivo y de DNA-QS se realiza simultáneamente mediante un perfil universal de amplificación mediante PCR con unos pasos de temperatura y número de ciclos predefinidos. 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>23-25</sup> La enzima AmpErase, que se incluye en la mezcla para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, elimina los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, no se eliminan los amplicones nuevos porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

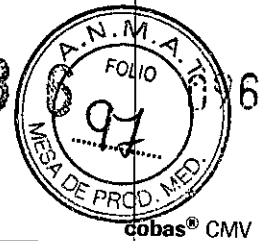
El reactivo Master Mix de cobas® CMV contiene una sonda de detección específica para las secuencias objetivo del CMV y una para DNA-QS. Las sondas están marcadas con marcadores emisores fluorescentes que permiten la detección simultánea del fragmento objetivo del CMV y el DNA-QS en dos canales objetivo distintos.<sup>26,27</sup> La señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante un marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de la sonda con las plantillas específicas 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. La detección y diferenciación en tiempo real de los productos de PCR se consigue mediante cuantificación de la fluorescencia generada por los marcadores emisores liberados para los fragmentos objetivo víricos y el DNA-QS.

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

DR. ALDO A. CHIARELLI  
LABORATORIO ROCHE S.A.Q. s.r.l.  
DIVISIONE DIAGNOSTICA  
DIRETTORE TECNICO

313 8



## Reactivos y materiales

### Reactivos y controles de cobas® CMV

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

Tabla 1 cobas® CMV

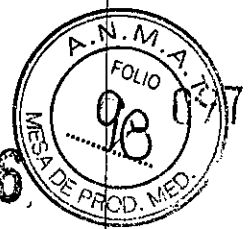
cobas® CMV		
Almacenar a 2-8 °C		
Casete para 96 pruebas (P/N 07001029190)		
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit 96 pruebas
<b>Solución de proteinasa (PASE)</b>	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8% de proteinasa  EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Puede provocar una reacción alérgica. Contiene: Subtilisina, 9014-01-1	13 ml
<b>Estándar de cuantificación de ADN (DNA-QS)</b>	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de constructo de ADN diferente de CMV con una región de unión a cebador diferente de CMV y una región exclusiva de unión a sonda (ADN no infeccioso), < 0,002% de ARN Poli rA (sintético), < 0,1% de azida sódica	13 ml
<b>Buffer de elución (EB)</b>	Buffer Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato	13 ml
<b>Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)</b>	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1% de azida sódica	5,5 ml
<b>Reactivo 2 de Master Mix para CMV (CMV MMX-R2)</b>	Buffer Tricina, acetato de potasio, < 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para CMV, < 0,01% de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para el estándar de cuantificación, < 0,01% de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente específicas para CMV y el estándar de cuantificación del CMV, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,1% de ADN polimerasa Z05D, < 0,10% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica	6 ml

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

**Dr. ALDO A. CHIARULLI**  
PRODUCTOS ROCHE S.A. S. de C.V.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3386



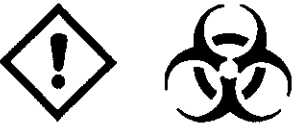

cobas® CMV

Tabla 2 cobas® CMV Control Kit

**cobas® CMV Control Kit**

Almacenar a 2-8 °C

(P/N: 07001037190)

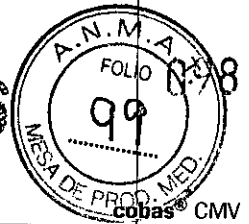
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
<b>Control positivo bajo para CMV (CMV L(+))C</b>	<p>&lt; 0,001% de ADN (plasmídico) sintético de CMV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del VHC, anticuerpos del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR.</p> <p>0,1% de conservante ProClin® 300</p>	4 ml (8 x 0,5 ml)	 <p>Advertencia</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.</p>
<b>Control positivo alto para CMV (CMV H(+))C</b>	<p>&lt; 0,001% de ADN (plasmídico) sintético de título alto de CMV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del VHC, anticuerpos del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR.</p> <p>0,1% de conservante ProClin® 300</p>	4 ml (8 x 0,5 ml)	 <p>Advertencia</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.</p>

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0


Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A. S.R.L.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3386

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

Almacenar a 2-8 °C

(P/N 07002220190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
<b>Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)</b>	Plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al VHC, anticuerpos frente al VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR.  < 0,1% de conservante ProClin® 300	16 ml (16 x 1 ml)	 <p>Advertencia</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/ el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.</p>

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CELARUTTI  
 PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.  
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
 DIRECTOR TÉCNICO

## Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

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

Reactivos	Ingredientes 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 x 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 ditiotreititol, citrato de sodio dihidratado	4 x 875 ml	<p>Peligro</p> <p>H302: Nocivo por ingestión.</p> <p>H318: Provoca lesiones oculares graves.</p> <p>H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.</p> <p>P301 + P312: EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.</p> <p>P264: Lavarse la piel concienzudamente tras la manipulación.</p> <p>P270: No comer, beber ni fumar durante su utilización.</p> <p>P273: Evítese su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.</p> <p>P305 + P351 + P338: 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.</p> <p>P310: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.</p> <p>P330: Enjuagarse la boca.</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

\* Estos reactivos no están incluidos en el kit de la prueba **cobas**® CMV. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 7).

## Requisitos de almacenamiento y manipulación

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

Cuando los reactivos no están cargados en los **cobas**® 6800/8800 Systems, 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
<b>cobas</b> ® CMV – 96	2-8 °C
<b>cobas</b> ® CMV Control Kit	2-8 °C
<b>cobas</b> ® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
<b>cobas</b> <b>omni</b> Lysis Reagent	2-8 °C
<b>cobas</b> <b>omni</b> MGP Reagent	2-8 °C
<b>cobas</b> <b>omni</b> Specimen Diluent	2-8 °C
<b>cobas</b> <b>omni</b> Wash Reagent	15-30 °C

Los reactivos cargados en los **cobas**® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente y el sistema controla su fecha de caducidad. Los **cobas**® 6800/8800 Systems solamente permiten utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los **cobas**® 6800/8800 Systems.

**Tabla 6** Condiciones de caducidad de los reactivos de los **cobas**® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Serie en las que se puede utilizar el kit	Período de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
<b>cobas</b> ® CMV – 96	No caducado	30 días desde el primer uso	Máx. 10 series	Máx. 8 horas
<b>cobas</b> ® CMV Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 8 horas
<b>cobas</b> ® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 10 horas
<b>cobas</b> <b>omni</b> Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
<b>cobas</b> <b>omni</b> MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
<b>cobas</b> <b>omni</b> Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
<b>cobas</b> <b>omni</b> Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

\* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los **cobas**® 6800/8800 Systems.





3380

cobas® CMV

## Material adicional necesario

**Tabla 7** Material y material fungible para uso en los cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
Recipiente de residuos sólidos	07094361001

## Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software cobas® 6800/8800 y el paquete de análisis cobas® CMV en los instrumentos. El IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

**Tabla 8** Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras	06301037001

Consulte el Manual de usuario de los cobas® 6800/8800 Systems 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.

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

**Dr. ALDO A. CHIARELLI**  
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. DE R. L.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO



## Precauciones y requisitos de manipulación

### Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, 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.
- No se ha evaluado el uso de la prueba **cobas**® CMV para el cribado de la presencia de CMV en sangre o productos sanguíneos.
- Todas las muestras de pacientes deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados que se describen en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.<sup>28,29</sup> Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba **cobas**® CMV y los **cobas**® 6800/8800 Systems.
- 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 al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10) o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El **cobas**® CMV Control Kit y el **cobas**® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante las pruebas para anticuerpos autorizadas y no se ha considerado reactivo para la presencia de anticuerpos del VHC, del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc. En el análisis del plasma humano normal con métodos de PCR no se ha detectado ARN de VIH-1 (grupos M y O), ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO o ADN de CMV. 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 ni las muestras almacenadas en tubos primarios.**
- Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- 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.
- Podrían producirse falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.

3386



103

cobas® CMV

## Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre 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 de la prueba **cobas®** CMV, 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 (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- 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, 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®** CMV 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.
- 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 al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70%.
- Si se produce algún derrame sobre el **cobas®** 6800/8800 instrument, siga las instrucciones descritas en el Manual de usuario de los **cobas®** 6800/8800 Systems para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

## Obtención, transporte y almacenamiento de las 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.

Si se utilizan muestras congeladas en tubos secundarios, deje que se descongelen a temperatura ambiente (15-30 °C) por completo y luego centrifúguelas para depositar todo el volumen de la muestra en la parte inferior del tubo.

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

14

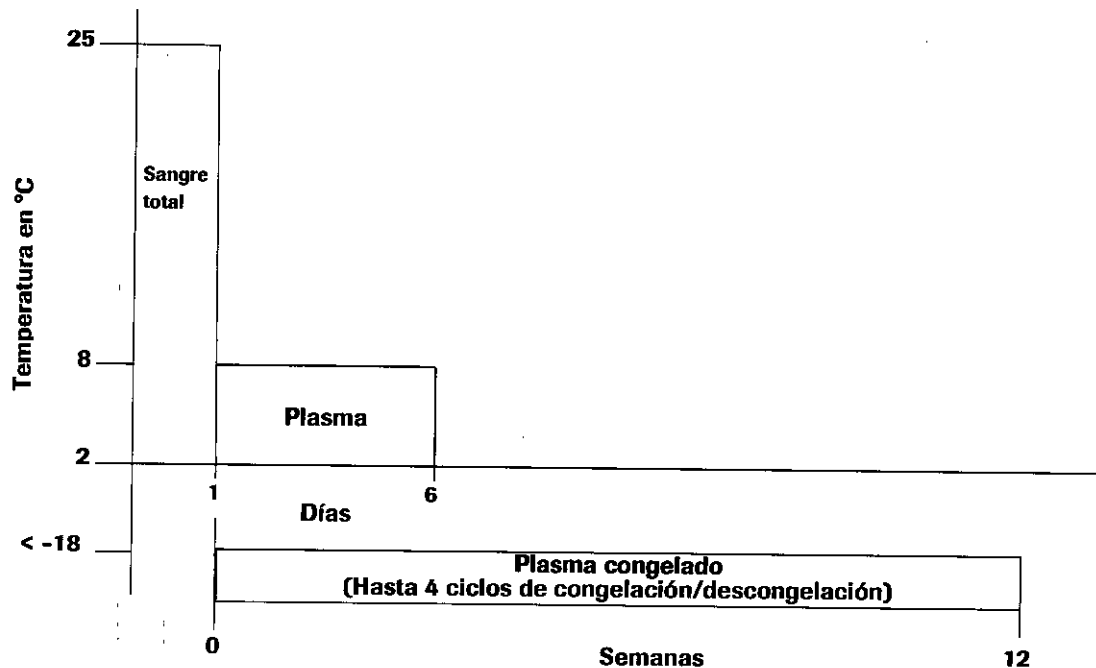


Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

## Muestras

- La sangre debería recogerse en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o en tubos estériles y utilizar EDTA como anticoagulante. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de muestras. Consulte la Ilustración 1.
- La sangre total recogida en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o tubos estériles con EDTA como anticoagulante pueden almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C antes de la preparación del plasma. La centrifugación debe realizarse conforme a las instrucciones del fabricante.
- Después de la separación, las muestras de plasma pueden almacenarse durante un máximo de 6 días a una temperatura comprendida entre 2-8 °C o durante un máximo de 12 semanas a  $\leq -18$  °C.
- Las muestras de plasma se mantienen estables hasta un máximo de cuatro ciclos de congelación/descongelación si se congelan a  $\leq -18$  °C.

Ilustración 1 Condiciones del almacenamiento de muestras



- 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.

**Nota:** la sangre total recogida en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o tubos estériles con EDTA como anticoagulante puede almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 36 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C antes de la preparación del plasma, pero luego el plasma separado no puede almacenarse por más tiempo sino que tiene que analizarse directamente.

## Instrucciones de uso

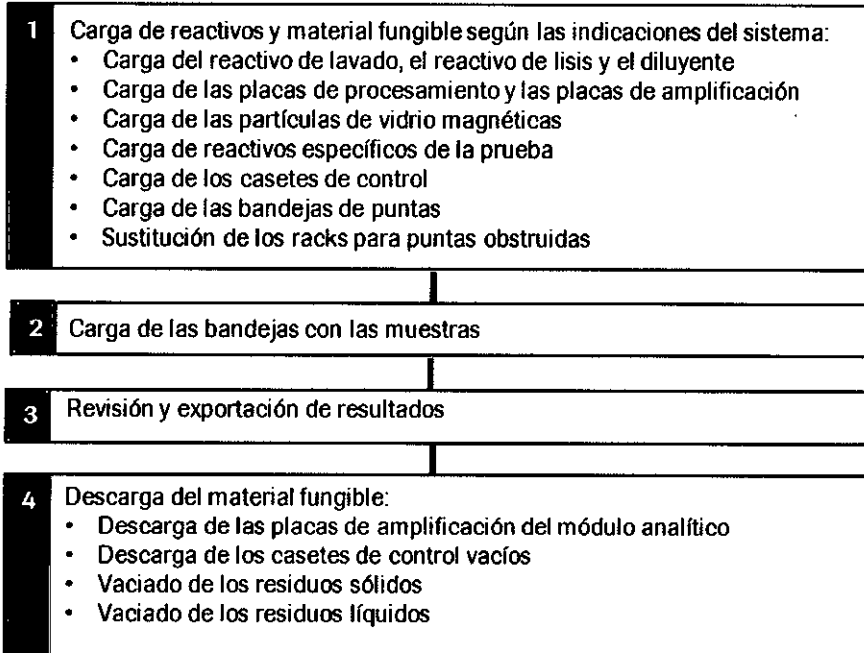
### Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos de la prueba cobas® CMV, el cobas® CMV Control Kit, el cobas® NHP Negative Control Kit o los reactivos cobas® omni después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Es de un solo uso.
- Consulte el Manual de usuario de los cobas® 6800/8800 Systems para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

### Ejecución de la prueba cobas® CMV

La prueba cobas® CMV puede ejecutarse con un volumen de muestra de 500 µl. El procedimiento de la prueba se describe con detalle en el Manual de usuario de los cobas® 6800/8800 Systems. En la Ilustración 2 se resume el procedimiento.

**Ilustración 2** Procedimiento de la prueba cobas® CMV





## Resultados

Los cobas® 6800/8800 Systems determinan automáticamente la concentración de ADN del CMV en muestras y controles. La concentración de ADN del CMV se expresa en unidades internacionales por mililitro (UI/ml).

### Control de calidad y validez de los resultados

- Con cada serie se procesan un control negativo [(-) C] y dos controles positivos: un control positivo bajo [CMV L(+)C] y un control positivo alto [CMV H(+)C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software cobas® 6800/8800 como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- La serie se considera válida siempre y cuando no haya avisos para ninguno de los tres controles, es decir, el control negativo y los dos controles positivos: CMV L(+)C, CMV H(+)C. El resultado del control negativo se muestra como (-) C, mientras que los controles positivos bajo y alto se presentan como CMV L(+)C y CMV H(+)C.

El software cobas® 6800/8800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos y negativos fallan.

### Avisos de controles

**Tabla 9** Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado inválido o el resultado del título calculado del control negativo no es negativo.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
CMV L(+)C	Q02 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado inválido o el resultado del título calculado para el control positivo bajo no está dentro del intervalo asignado.
CMV H(+)C	Q02 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado inválido o el resultado del título calculado para el control positivo alto no está dentro del intervalo asignado.

Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie, incluyendo muestras y controles.

## Interpretación de los resultados

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

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como inválidos.

**Tabla 10** Resultados de fragmento objetivo para la interpretación de los resultados de fragmento objetivo individuales

Resultados	Interpretación
Target Not Detected	ADN del CMV no detectado. Los resultados se indican como "CMV no detectado".
< Titer Min	El título calculado está por debajo del límite inferior de cuantificación (LLoQ) del ensayo. Los resultados se indican como "CMV detectado, inferior a (título mínimo)". Título mínimo = 34,5 UI/ml
Titer	El título calculado está comprendido en el intervalo lineal del ensayo: mayor o igual que el título mínimo y menor o igual que el título máximo. Los resultados se indican como "(Título) de CMV detectado".
> Titer Max <sup>a</sup>	El título calculado está por encima del límite superior de cuantificación (ULoQ) del ensayo. Los resultados se indican como "CMV detectado, superior a (título máximo)". Título máximo = 1,0E+07 UI/ml

<sup>a</sup> Un resultado de muestra "> Titer Max" hace referencia a las muestras positivas para CMV detectadas con títulos superiores al límite de cuantificación superior (ULoQ). Si se desea obtener un resultado cuantitativo, debe diluirse la muestra original con plasma humano negativo para CMV conservado en EDTA y repetirse la prueba. Multiplique el resultado comunicado por el factor de dilución.

## Limitaciones del procedimiento

- La prueba cobas® CMV se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el cobas® CMV 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 y exclusivamente en los cobas® 6800/8800 Systems.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- Esta prueba se ha validado únicamente para su uso con muestras de plasma conservado en EDTA. La realización de la prueba cobas® CMV con otros tipos de muestras puede dar lugar a resultados inexactos. Las mediciones de la carga viral en plasma no se pueden comparar directamente con las de otros tipos de muestras.
- La cuantificación del ADN del CMV puede verse afectada por los métodos de obtención de la muestra, otros factores propios del paciente (tales como edad, presencia de síntomas) y/o el estadio de la infección.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en las regiones muy conservadas del gen ADN polimerasa (UL54) del CMV cubiertas por la prueba cobas® CMV pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar una cuantificación a la baja del virus o incluso impedir su detección.
- 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.
- La prueba cobas® CMV no se ha concebido para el cribado de la presencia del CMV en sangre o productos sanguíneos ni se ha evaluado como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de una infección por CMV.

3386



## Evaluación no clínica del rendimiento

### Características clave de rendimiento

#### Límite de detección (LoD)

##### Estándar internacional de la OMS

El límite de detección de la prueba **cobas**® CMV se ha determinado mediante el análisis de diluciones en serie del 1<sup>er</sup> estándar internacional de la OMS para ADN del citomegalovirus humano en ensayos mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (1<sup>er</sup> estándar internacional de la OMS para CMVH) obtenido de NIBSC, en plasma humano conservado en EDTA negativo al CMV. Se analizaron paneles con ocho niveles de concentración más un blanco con tres lotes de reactivo de la prueba **cobas**® CMV, con múltiples series analíticas, días, operadores e instrumentos.

En la Tabla 11 se muestran los resultados obtenidos con el plasma conservado en EDTA. El estudio demuestra que la prueba **cobas**® CMV es capaz de detectar el ADN del CMV a partir de una concentración de 23 UI/ml con una tasa de positividad del  $\geq 95\%$ .

**Tabla 11** Límite de detección en plasma conservado en EDTA

Concentración del título de entrada (ADN del CMV en UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95%	20,6 UI/ml Intervalo de confianza del 95%: 17,9-24,3 UI/ml		

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

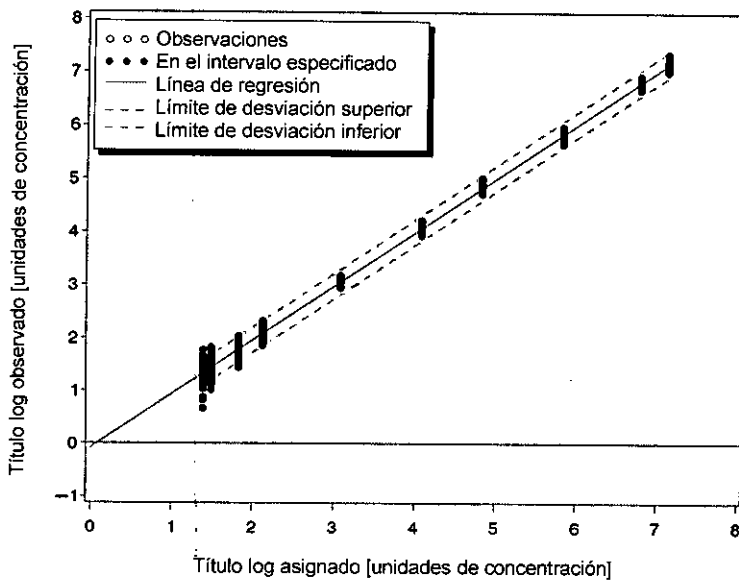


### Intervalo lineal

La linealidad de la prueba cobas® CMV se evaluó con una serie de diluciones formadas por un panel de 10 muestras con concentraciones de ADN del genotipo gB-1 del CMV que cubren todo el intervalo lineal del ensayo (entre  $2,45E+01$  UI/ml y  $1,34E+07$  UI/ml). Se analizó cada miembro del panel en 48 réplicas con tres lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV. Los resultados se muestran en la Ilustración 3.

La prueba cobas® CMV ofrece un rendimiento lineal en concentraciones comprendidas entre  $2,45E+01$  UI/ml y  $1,34E+07$  UI/ml.

**Ilustración 3** Determinación del intervalo lineal para plasma conservado en EDTA



### Precisión intralaboratorio

La precisión de la prueba cobas® CMV se determinó mediante el análisis de diluciones en serie de cultivos de virus con título alto (Merlin, genotipo gB-1) en plasma conservado en EDTA negativo para el CMV. Se analizaron diez niveles de dilución en 48 réplicas para cada nivel con los tres lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV en tres instrumentos diferentes y con tres usuarios distintos durante 12 días. Cada muestra se sometió al procedimiento completo de la prueba cobas® CMV en los cobas® 6800/8800 Systems totalmente automatizados. Por lo tanto, la precisión a la que se hace referencia en este documento engloba todas las fases del procedimiento de la prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

La prueba cobas® CMV presentó una alta precisión para los tres lotes de reactivo analizados en un intervalo de concentración comprendido entre 2,45E+01 UI/ml y 1,34+07 UI/ml.

**Tabla 12** Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® CMV

Concentración nominal (UI/ml)	Concentración asignada (UI/ml)	Plasma conservado en EDTA			
		Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
		SD	SD	SD	SD agrupada
2,00E+07	1,34E+07	0,03	0,06	0,02	0,04
9,11E+06	6,11E+06	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	6,71E+05	0,05	0,03	0,06	0,05
1,00E+05	6,71E+04	0,06	0,05	0,03	0,05
1,80E+04	1,21E+04	0,06	0,04	0,05	0,05
1,80E+03	1,21E+03	0,04	0,03	0,04	0,04
2,00E+02	1,34E+02	0,13	0,10	0,11	0,12
1,00E+02	6,71E+01	0,14	0,11	0,09	0,12
4,60E+01	3,09E+01	0,20	0,23	0,17	0,20
3,65E+01	2,45E+01	0,22	0,20	0,23	0,22

### Verificación del genotipo

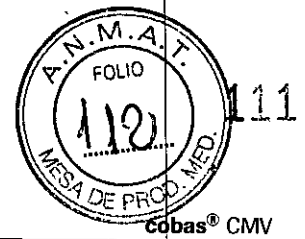
El rendimiento de la prueba cobas® CMV en los genotipos de glicoproteína B del CMV se evaluó mediante:

- Verificación del límite de detección para los genotipos de glicoproteína B del 2 al 4
- Verificación del intervalo lineal para los genotipos del 2 al 4

### Verificación del límite de detección para los genotipos de glicoproteína B gB-2, gB-3 y gB-4

Se diluyeron sobrenadantes de cultivos celulares del CMV para tres genotipos de glicoproteína B diferentes (gB-2, gB-3 y gB-4) con tres niveles de concentración diferentes en plasma conservado en EDTA negativo para el CMV. La determinación de la tasa de positividad se llevó a cabo con 63 réplicas para cada nivel. El análisis se realizó con tres lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV. Los resultados se muestran en la Tabla 13. Los resultados demuestran que la prueba cobas® CMV es capaz de detectar el ADN del CMV para tres genotipos diferentes en una concentración de 34,5 UI/ml con una tasa de positividad del  $\geq 95\%$ .

3386



cobas® CMV

**Tabla 13** Verificación del límite de detección para el genotipo de ADN del CMV

Genotipo	17,25 UI/ml			34,5 UI/ml			51,75 UI/ml		
	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95%*)
gB-2	63	61	96,8 (99,6 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-3	63	57	90,5 (96,4%)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-4	63	55	87,3 (94,4%)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

\* Intervalo de confianza unilateral superior del 95%

**Verificación del intervalo lineal para los genotipos gB-2, gB-3 y gB-4**

La serie de diluciones utilizada para la verificación del estudio de linealidad de los genotipos de la prueba cobas® CMV constaba de un panel de siete miembros con el que se cubre el intervalo lineal del ensayo. El análisis se realizó con dos lotes de reactivos de cobas® CMV; se analizaron 16 réplicas por nivel en plasma conservado en EDTA.

Se comprobó el intervalo lineal de la prueba cobas® CMV para los tres genotipos (gB-2, gB-3 y gB-4).

**Verificación de las muestras de CMV resistentes a fármacos**

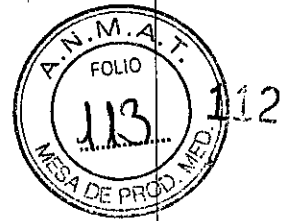
El rendimiento de la prueba cobas® CMV en las muestras resistentes a fármacos contra el CMV se evaluó mediante:

- Verificación del límite de detección para las muestras de CMV resistentes a fármacos (resistentes frente a Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir o Foscarnet)
- Verificación del intervalo lineal para las muestras de CMV resistentes a fármacos (resistentes frente a Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir o Foscarnet)

**Verificación del límite de detección para las muestras de CMV resistentes a fármacos (resistentes a Foscarnet o Ganciclovir, Valganciclovir y Cidofovir)**

Se diluyeron sobrenadantes de cultivos celulares de dos muestras de CMV resistentes a distintos fármacos (resistentes a Foscarnet o Ganciclovir, Valganciclovir y Cidofovir) con tres niveles de concentración diferentes en plasma conservado en EDTA negativo para CMV. La determinación de la tasa de positividad se llevó a cabo con 63 réplicas para cada nivel. El análisis se realizó con tres lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV. Los resultados se muestran en la Tabla 14. Los resultados demuestran que la prueba cobas® CMV es capaz de detectar el ADN del CMV para dos muestras diferentes resistentes a Foscarnet o Ganciclovir, Valganciclovir y Cidofovir en una concentración de 34,5 UI/ml con una tasa de positividad del  $\geq 95\%$ .

3386



cobas® CMV

**Tabla 14** Verificación del límite de detección para las muestras de CMV resistentes a fármacos

Resistencia a fármaco	Región de mutación en UL54	17,25 UI/ml			34,5 UI/ml			51,75 UI/ml		
		Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95%*)
Foscarnet	E756Q	63	58	92,1 (97,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir	L545S	63	59	93,7 (98,2%)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

\* Intervalo de confianza unilateral superior del 95%

### Verificación del intervalo lineal para las muestras resistentes a fármacos contra el CMV (resistentes a Foscarnet o Ganciclovir, Valganciclovir y Cidofovir)

La serie de diluciones utilizada para la verificación del estudio de linealidad de las muestras resistentes a fármacos contra el CMV de la prueba cobas® CMV constaba de un panel de siete miembros con el que se cubre el intervalo lineal del ensayo. El análisis se realizó con dos lotes de reactivos de cobas® CMV; se analizaron 16 réplicas por nivel en plasma conservado en EDTA.

El intervalo lineal de la prueba cobas® CMV se verificó para las dos muestras resistentes a los fármacos contra el CMV (resistentes a Foscarnet o Ganciclovir, Valganciclovir y Cidofovir).

### Especificidad

La especificidad de la prueba cobas® CMV se determinó mediante el análisis de muestras de plasma conservadas en EDTA negativas para el CMV obtenidas de donantes individuales. Se analizaron 608 muestras de plasma conservado en EDTA con dos lotes de reactivo de cobas® CMV. Todas las muestras dieron negativo para ADN del CMV. En el panel de la prueba, la especificidad de la prueba cobas® CMV fue del 100% (límite de confianza unilateral inferior del 95%: 99,5%).

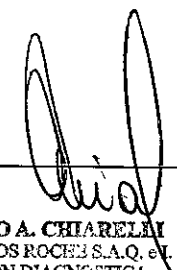
### Especificidad analítica

La especificidad analítica de la prueba cobas® CMV se evaluó mediante dilución de un panel de microorganismos en una concentración de 1,00E+06 partículas, copias, UI, equivalentes genómicos o UFC/ml en plasma conservado en EDTA positivo para ADN de CMV y negativo para ADN de CMV. En la tabla 15 se indican los organismos específicos analizados. Se analizó cada miembro del panel con la prueba cobas® CMV. Ninguno de los patógenos distintos del CMV interfirió en el rendimiento de la prueba.

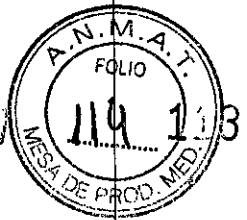
07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

23

  
**DR. ALDO A. CHIARELLI**  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.  
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
 DIRECTOR TÉCNICO

3386



cobas® CMV

**Tabla 15** Microorganismos analizados para reactividad cruzada

Virus	Bacterias	Levadura
Adenovirus tipo 5	Propionibacterium acnes	Aspergillus niger
Poliomavirus BK	Staphylococcus aureus	Candida albicans
Virus de Epstein-Barr	Chlamydia trachomatis	Cryptococcus neoformans
Virus de la hepatitis B	Clostridium perfringens	
Virus de la hepatitis C	Enterococcus faecalis	
Virus del herpes simple tipo 1	Escherichia coli	
Virus del herpes simple de tipo 2	Klebsiella pneumoniae	
Virus del herpes humano tipo 6	Listeria monocytogenes	
Virus del herpes humano tipo 7	Mycobacterium avium	
Virus del herpes humano tipo 8	Neisseria gonorrhoeae	
Virus de inmunodeficiencia humana 1	Staphylococcus epidermidis	
Virus de inmunodeficiencia humana 2	Streptococcus pyogenes	
Virus del papiloma humano	Mycoplasma pneumoniae	
Virus JC	Salmonella typhimurium	
Parvovirus B19	Streptococcus pneumoniae	
Virus de la varicela zóster		

### Especificidad analítica: sustancias interferentes

Se analizaron niveles elevados de triglicéridos (34,5 g/l), bilirrubina conjugada (0,25 g/l), bilirrubina no conjugada (0,25 g/l), albúmina (58,7 g/l), hemoglobina (2,9 g/l) y ADN humano (2 mg/l) en muestras en presencia y ausencia de ADN del CMV. El análisis de las sustancias interferentes endógenas demostró que no interferían con el rendimiento de la prueba cobas® CMV.

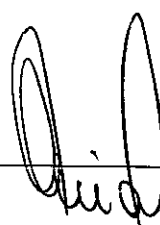
También se evaluó el impacto de la presencia de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y anticuerpos antinucleares en presencia y ausencia de ADN del CMV. Además, se analizaron los compuestos farmacológicos de la Tabla 16 con una concentración tres veces superior a la C<sub>max</sub> tanto en presencia como en ausencia de ADN del CMV.

Se ha demostrado que ninguna de las posibles sustancias interferentes afecta al rendimiento de la prueba.

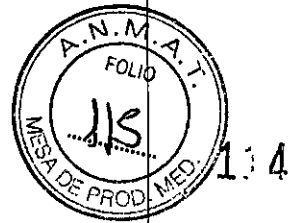
07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

24

  
**DR. ALDO A. CHIARELLI**  
 PRODUCTOS ROCHE S.A. S. I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 DIRECTOR TÉCNICO

3386



cobas® CMV

**Tabla 16** Compuestos farmacológicos analizados para la interferencia con la cuantificación de ADN del CMV con la prueba cobas® CMV

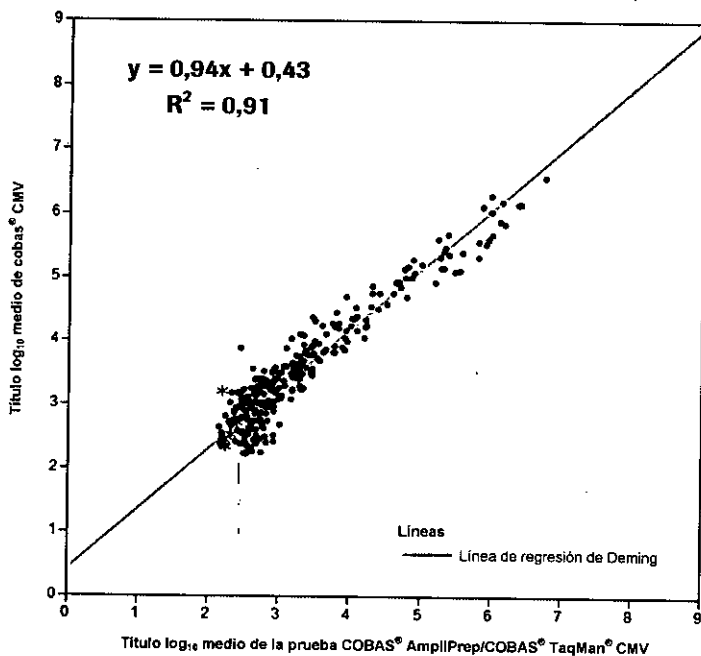
Clase de fármaco	Nombre genérico del fármaco	
Antibimicrobiano	Cefotetan	Sulfametoxazol
	Clavulanato de potasio	Ticarcilina disódica
	Fluconazol	Trimetoprima
	Piperacilina	Vancomicina
	Tazobactam sódico	
Compuestos para el tratamiento de los virus del herpes	Ganciclovir	Cidofovir
	Valganciclovir	Foscarnet
Inmunosupresores	Azatioprina	Prednisona
	Ciclosporina	Sirolimus
	Everolimus	Tacrolimus
	Micofenolato mofetil	
	Ácido micofenólico	

### Comparación del rendimiento con la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV

Se comparó el rendimiento de las pruebas cobas® CMV y COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV mediante el análisis de muestras de plasma conservado en EDTA de pacientes infectados por el CMV. Un total de 275 muestras de plasma conservado en EDTA representativas de todos los genotipos del CMV, analizadas por duplicado, resultaron válidas y se mostraron dentro del intervalo de cuantificación de ambas pruebas. Se realizó el análisis de la regresión de Deming.

En la Ilustración 4 se muestran los resultados de la regresión de Deming.

**Ilustración 4** Comparación del análisis de regresión entre la prueba cobas® CMV y la prueba cuantitativa CAP/CTM CMV



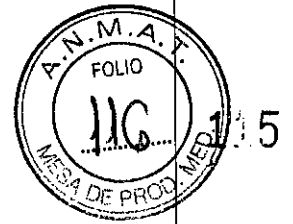
07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

25

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de I.  
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
 DIRECTOR TÉCNICO

3386



cobas® CMV

### Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema para la prueba cobas® CMV se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA a las que se añadió una muestra clínica positiva para CMV. Estas muestras se analizaron con una concentración aproximada de 3 x LoD.

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron válidas y positivas para el fragmento objetivo del CMV, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0% (intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0% y 3,6%).

### Contaminación por arrastre

La tasa de contaminación por arrastre de la prueba cobas® CMV se determinó mediante el análisis de 240 réplicas de una muestra de plasma humano conservado en EDTA negativo al CMV y de 225 réplicas de una muestra de CMV con un título alto con una concentración de 1,00E+06 UI/ml. En total, se realizaron cinco series con muestras positivas y negativas utilizando un método de ensayo con configuración de tablero de ajedrez.

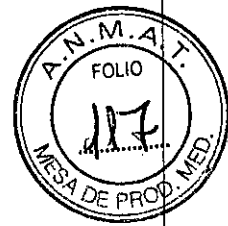
Las 240 réplicas de la muestra negativa resultaron negativas, por lo que la tasa de contaminación por arrastre fue del 0% (intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0% y 1,5%).

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3386



116

cobas® CMV

## Información adicional

### Características principales de la prueba

<b>Tipo de muestra</b>	Plasma conservado en EDTA
<b>Cantidad mínima de muestra necesaria</b>	500 µl
<b>Volumen de procesamiento de muestras</b>	350 µl
<b>Sensibilidad analítica</b>	34,5 UI/ml
<b>Intervalo lineal</b>	34,5 UI/ml - 1E+07 UI/ml
<b>Especificidad</b>	100%
<b>Genotipos detectados</b>	Genotipos de glicoproteína B 1-4 de CMV
<b>Muestras de CMV resistentes a fármacos detectadas</b>	Muestras de CMV resistentes a Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir y Foscarnet

*Handwritten mark*

07190620001-01ES






















Doc Rev. 1.0

**Dr. ALDO A. CHIARELLI**  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.I.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

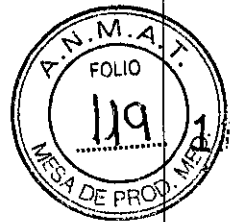


Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

Tabla 17 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

	Programa auxiliar		Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Límite inferior del intervalo asignado
	Hoja de datos del código de barras		Fabricante
	Código de lote		Almacenar en la oscuridad
	Riesgo biológico		Suficiente para $<n>$ pruebas
	Número de catálogo		Límite de temperatura
	Consulte las instrucciones de uso		Archivo de definición de pruebas
	Contenido del kit		Límite superior del intervalo asignado
	Distribuido por		Fecha de caducidad
	Para evaluación del rendimiento IVD únicamente		Número mundial de artículo comercial
	El presente producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79/CE de productos sanitarios para el diagnóstico <i>in vitro</i> .		

Servicio técnico para clientes de EE. UU.: 1-800-526-1247



cobas® CMV

## Fabricante y distribuidores

Tabla 18 Fabricante y distribuidores



Fabricado en los Estados Unidos

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics (Schweiz) AG  
Industriestrasse 7  
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL  
Avda. Generalitat, 171-173  
E-08174 Sant Cugat del Vallès  
Barcelona, Spain

Roche Diagnostica Brasil Ltda.  
Av. Engenheiro Billings, 1729  
Jaguará, Building 10  
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics  
9115 Hague Road  
Indianapolis, IN 46250-0457 USA  
(For Technical Assistance call the  
Roche Response Center  
toll-free: 1-800-526-1247)

Roche Diagnostics  
201, boulevard Armand-Frappier  
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada  
(For Technical Assistance call:  
Pour toute assistance technique,  
appeler le: 1-877-273-3433)

Roche Diagnostics  
2, Avenue du Vercors  
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:  
Roche Diagnostics S.p.A.  
Viale G. B. Stucchi 110  
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:  
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.  
Estrada Nacional, 249-1  
2720-413 Amadora, Portugal

## Marcas registradas y patentes

Consulte la página <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

## Copyright

©2014 Roche Molecular Systems, Inc.



0123



07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

3380



cobas® CMV

## Bibliografía

1. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattson JR, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 4th ed. London; John Wiley and Sons, 2000: pp. 79-116.
2. Pass RR. Cytomegalovirus. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: pp. 2675-2706.
3. Reeves M, Sinclair J. Aspects of Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation. In: Shenk TE, Stinski MF, editors. Human Cytomegalovirus. Current Topics in Microbiology and Immunology. Berlin Heidelberg; Springer-Verlag; 2008, pp. 297-313.
4. Jordan MC. Latent infection and the elusive cytomegalovirus. Rev Infect Dis. 1983;5:205-215.
5. Drew WL. Other virus infections in AIDS. I. Cytomegalovirus. Immunol Ser. 1989;44:507-534.
6. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 1992;5:204-210.
7. Moscarski ES, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: pp. 2629-2674.
8. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al.; A VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2007;7:2106-2113.
9. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. J Infect Dis. 2002;186:829-833.
10. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. Transplantation. 1999;68:1305-1311.
11. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transplantation 2010;89(7):779-95.
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. Transplantation. 2013;96:333-360.
13. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, Rolles K, Griffiths PD, Emery VC. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. J Infect Dis. 1997;176:1484-1490.
14. Razonable RR, Emery VC; 11<sup>th</sup> Annual Meeting of the IHMF (International Herpes Management Forum). Management of CMV infection and disease in transplant patients. 27-29 February 2004. Herpes. 2004;11:77-86.
15. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. J Clin Virol. 2008;41:237-241.
16. Salmon-Ceron D, Mazon MC, Chaput S, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2000;14:1041-1049.

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e. I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 DIRECTOR TECNICO

3386



120

cobas® CMV

17. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, Grywacz M, Knight S, Griffiths PD. Quantitative effects of valacyclovir on the replication of cytomegalovirus (CMV) in persons with advanced human immunodeficiency virus disease: baseline CMV load dictates time to disease and survival. The AIDS Clinical Trials Group 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis.* 1999;180:695-701.
18. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS.* 1997;11:889-893.
19. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS.* 2002;16:877-887.
20. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al.; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice; Canadian Society of Transplantation. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transpl.* 2009;9:258-268.
21. Yan SS, Fedorko DP. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Clinical and Applied Immunology Reviews.* 2002;2:155-167.
22. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant.* 2005;5:218-227.
23. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-128.
24. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-493.
25. Mol CD, Arvai AS, Slupphau G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-878.
26. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
27. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
28. 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.
29. 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.

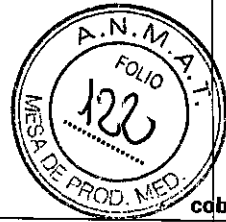
07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

31

Dr. ALDO A. CHIAVELLI  
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 DIRECTOR TÉCNICO

3386



121

### Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 10/2014	Primera publicación.

07190620001-01ES

Doc Rev. 1.0

**Dr. ALDO A. CHIARULLI**  
PRODUCTOS ROCHE S.A. S. de C.V.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A. N. M. A. T

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA  
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-3456/15-6


Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a importar y comercializar los Productos para Diagnóstico de uso "in vitro" denominados 1) COBAS® CMV (Nº de catálogo: 07001029190)/ PRUEBA DISEÑADA PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE ADN DEL VIRUS DE CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN PLASMA HUMANO CONSERVADO EN EDTA, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800; 2) COBAS® CMV CONTROL KIT (Nº de catálogo: 07001037190)/ PARA CONTROL DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON COBAS® CMV EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800, en envases conteniendo 1) CASSETTE PARA 96 DETERMINACIONES; 2) ENVASES CONTENIENDO, CONTROL POSITIVO BAJO PARA CMV (CMV L[+]C: 8 viales x 0.5 ml) Y CONTROL POSITIVO ALTO PARA CMV (CMV H[+]C: 8 viales x 0.5 ml). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: 1) 13 (TRECE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C; 2) 17 (DIECISIETE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C. Periodo de vida útil: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, INC. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876 (USA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA). En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de

instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO"  
USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION  
NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008377**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA  
MÉDICA.

Buenos Aires, **07 ABR. 2016**



Firma y sello  
**DR. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.