



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7018-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Julio de 2018

Referencia: 1-47-3110-297/17-1

VISTO el expediente N° 1-47-3110-297/17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados 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 uso In Vitro denominados: 1) ELECSYS CMV IgG; 2) ELECSYS CMV IgM y 3) ELECSYS CMV IgG AVIDITY.

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

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

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de los productos médicos para diagnóstico de uso In Vitro denominados: **1) ELECSYS CMV IgG; 2) ELECSYS CMV IgM y 3) ELECSYS CMV IgG AVIDITY**, de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-28440186-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM 740-587”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **1) ELECSYS CMV IgG; 2) ELECSYS CMV IgM y 3) ELECSYS CMV IgG AVIDITY.**

Indicación de uso: 1) TEST INMUNOLÓGICO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LOS ANTICUERPOS IgG DIRIGIDOS CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS EN SUERO Y PLASMA HUMANOS, CONCEBIDO PARA SER UTILIZADO EN EL INMUNOANALIZADOR Cobas e 801; 2) TEST INMUNOLÓGICO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE LOS ANTICUERPOS IgM DIRIGIDOS CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS EN SUERO Y PLASMA HUMANOS, CONCEBIDO PARA SER UTILIZADO EN EL INMUNOANALIZADOR Cobas e 801; 3) TEST INMUNOLÓGICO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE LA AVIDEZ DE LAS INMUNOGLOBULINAS G ESPECÍFICAS DEL CITOMEGALOVIRUS EN SUERO Y PLASMA HUMANOS, CONCEBIDO PARA SER UTILIZADO EN EL INMUNOANALIZADOR Cobas e 801.

Forma de presentación: 1) y 2) Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos, Cal 1 (1 vial x 1,0 ml) y Cal 2 (1 vial x 1,0 ml); 3) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos, reactivo de pretratamiento (PT: 1 vial x 5 ml), Cal 1 (2 viales x 1,0 ml) y Cal 2 (2 viales x 1,0 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 1) y 3) 18 (DIECIOCHO) meses, conservado a 2 y 8°C; 2) 15 (QUINCE) meses, conservado a 2 y 8°C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305

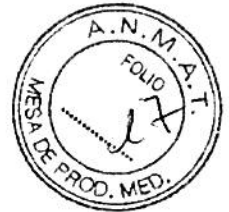
Mannheim. (ALEMANIA).

Expediente N° 1-47-3110-297/17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.11 09:29:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULOS



- 7027095 - Elecsys CMV IgG Avidity

Rótulos externos:

Elecsys CMV IgG Avidity

cobas e analyzers

REF 07027095190
GTIN 04015630940165

COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche

Roche Diagnostica GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by
Roche Diagnostics
Indianapolis, IN

Made in Germany

001

Roche

CONTENT ∇_{100}

R1	0.5 mL
R2	0.5 mL
M	6.4 mL
PT	5.5 mL
Cal1	2 x 1.0 mL
Cal2	2 x 1.0 mL

LOT 00000000

2000-01-31

IVD CE 0123 \times 2-8 °C

Roche

cobas

Pos.01

Elecsys CMV IgG Avidity

REF 07027095190

For USA: [USA]

R1 Biotinylated CMV-specific antigen (recombinant, E. coli) > 400 µg/L

R2 CMV-specific antigen (recombinant, E. coli) labeled with ruthenium complex > 400 µg/L

M Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL

PT 0.8 M Guanidine chloride CMV-specific antigen (recombinant, E. coli)

Cal1 Human serum, non reactive for anti CMV IgG

Cal2 Human serum, reactive for anti-CMV IgG, approximately 40 U/mL

Rx only 001

Roche

Pos.02

CMVAV

REF 07027095190

GTIN 04015630940165

LOT 00000000

2000-01-31

001

Roche

Pos.03

Sobre-rótulo externo colocado locamente

Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
IF-2018-28440186-ART-01/2018
C/ROCHE/PT/CDNPM#ANMAT



Rótulos internos Elecsys CMV IgG Avidity:

CMVAV
07027095190

R1
R2
M

IVD
LOT
00000000
2000-01-31

01

Pos.04

CMVAV
1011151

Σ 100

2-8 °C

01

Pos.05

CMVAV
Cal1
07027095190
1.0 mL
24 °C
2000-01-31

Pos.08

CMVAV
Cal1
07027095190
1.0 mL
24 °C
2000-01-31

Pos.09

CMVAV
Cal2
07027095190
1.0 mL
24 °C
2000-01-31

Pos.10

CMVAV
Cal2
07027095190
1.0 mL
24 °C
2000-01-31

Pos.11

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A. e. l.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA



• 7027117 - Elecsys CMV IgG

Rótulos externos:

Elecsys CMV IgG

cobas e analyzers **CONTENT** **V₃₀₀**

REF 07027117190
BTM 04015630940172

COBAS COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:
Roche Diagnostics
Indianapolis, IN
Made in Germany. 001

RT 18.8 mL
RZ 18.8 mL
M 14.1 mL
Cal1 1.0 mL
Cal2 1.0 mL

LOT 00000000
EXP 2000-01-31

IVD **CE** 0123 **3-4 °C**

Roche **cobas**

Pos.01

Elecsys CMV IgG

REF 07027117190
For USA: **ELECSYS**

R1 Biotinylated CMV-specific antigen (recombinant, E. coli) = 400 µg/L
R2 CMV specific antigen (recombinant, E. coli) labeled with ruthenium complex = 400 µg/L
M Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL
Cal1 Human serum, non-reactive for anti-CMV IgG
Cal2 Human serum, reactive for anti-CMV IgG, approximately 40 U/mL

lit only 001

Roche

Pos.02

CMVIGG

REF 07027117190
BTM 04015630940172

LOT 00000000
EXP 2000-01-31

001

Roche

Pos.03

Sobre-rótulo externo colocado locamente

Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Farm. **ROBERTA MELE MAZZA**
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-28440186-APN-DNPM#ANMAT



Rótulos internos Elecsys CMV IgG

CMVIGG
07027117190

R1
R2
M

IVD
LOT
00000000
2000-01-31

01

Pos.04

CMVIGG
1310070

Σ 300

χ 2-8 °C

01

Pos.05

CMVIGG
Ca1
07027117190
1.0 mL
 χ 2-8 °C
2000-01-31

Pos. 06

CMVIGG
Ca2
07027117190
1.0 mL
 χ 2-8 °C
2000-01-31

Pos.08

CMVIGG
Ca1
07027117190
1.0 mL
 χ 2-8 °C
2000-01-31

Pos.07

CMVIGG
Ca2
07027117190
1.0 mL
 χ 2-8 °C
2000-01-31

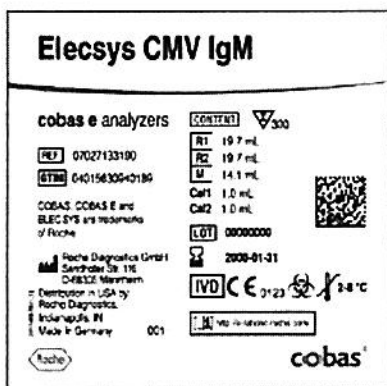
Pos.09

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO-DIRECTORA TECNICA



• 7027133 - Elecsys CMV IgM

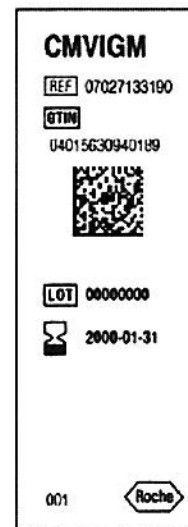
Rótulos externos:



Pos.01



Pos.02



Pos.03

Sobre-rótulo externo colocado locamente

Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELÉ MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-28440186-APN-DNPM#ANMAT



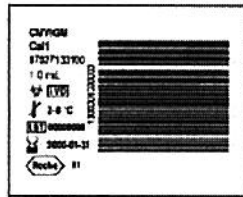
- Rótulos internos: Elecsys CMV IgM



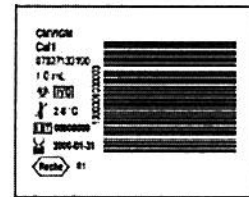
Pos.04



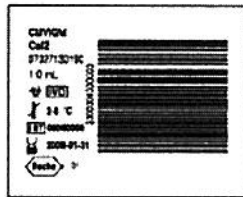
Pos.05



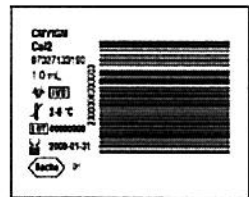
Pos.06



Pos.07



Pos.08



Pos.09

* La imagen del kit no está disponible

Elecsys CMV IgG



REF



SYSTEM

07027117190

07027117500

300

cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
CMVIGG	10070

Nota

El valor medido de IgG anti-CMV de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de IgG anti-CMV empleado. Los valores de IgG anti-CMV de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse directamente entre sí pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico. Por esta razón, se recomienda que el laboratorio indique los resultados al médico haciendo la siguiente anotación: "Los resultados indicados a continuación fueron obtenidos con el test Elecsys CMV IgG. Los resultados no pueden intercambiarse con los obtenidos por análisis de otros fabricantes."

Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa de los anticuerpos IgG dirigidos contra el citomegalovirus en suero y plasma humanos.

Los resultados de este test permiten comprobar una infección por el CMV actual o pasada.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801.

Aprobación regulatoria

El presente test ha obtenido el marcado CE cumpliendo con la Directiva 98/79/CE. El funcionamiento del test ha sido establecido para el uso diagnóstico y el análisis de donaciones de sangre.

Características

El citomegalovirus (CMV), un miembro de la familia de los herpesvirus, está presente en poblaciones humanas de todo tipo y causa en el huésped infecciones que permanecen de por vida en un estado latente, reactivándose ocasionalmente.^{1,2} La prevalencia de anticuerpos en el suero de adultos varía de un 40 al 100 % en correlación inversa a la situación socioeconómica.^{1,2,3} El CMV se transmite por fluidos corporales tales como la sangre, las secreciones genitales y la leche materna. También la saliva y la orina de individuos infectados constituyen una importante fuente de infección. Los niños, especialmente aquellos que van a centros de preescolar, son vectores transmisores importantes del virus.^{2,3,4,5,6} En individuos inmunocompetentes, la infección primaria por el CMV suele cursar de manera asintomática o con sintomatología leve.^{2,5} Los pacientes muchas veces desarrollan un síndrome parecido a la mononucleosis, con fiebre, dolor de garganta, linfadenopatía cervical, malestar, dolor de cabeza, dolores musculares y de las articulaciones.^{2,3,4,5,7} Durante el embarazo, el CMV puede provocar una infección congénita con secuelas físicas y/o neurológicas permanentes en el niño.⁵ La infección por el CMV puede ser primaria, o sea nuevamente adquirida, o secundaria, debido a la reactivación de un virus latente o la reinfección con una cepa nueva.^{3,5} La infección primaria por el CMV ocurre durante el embarazo en el 1-4 % de las mujeres seronegativas estimándose un riesgo de transmisión al feto de un 30-40 %.^{3,4} En el 10-30 % de las embarazadas seropositivas tiene lugar la reactivación de la infección por el CMV. En este caso, el riesgo de transmisión del virus es del aproximadamente 1-3 %.^{3,4,5} En total, la infección prenatal por el CMV ocurre en un 0.6-0.7 % de todos los nacimientos vivos en los países desarrollados.^{4,5,8} La mayoría de los bebés con una infección congénita por el CMV no presentan síntomas al nacer.^{8,9} De estos, el 5-15 % desarrolla secuelas irreversibles, con mayor frecuencia la pérdida de audición al cabo de algunos meses o incluso años tras el nacimiento.^{5,8,9,10} Los bebés sintomáticos al nacer tienen un pronóstico muy desfavorable ya que probablemente desarrollarán discapacidades intelectuales graves y/o la pérdida auditiva.^{5,8,9,10} Diferentes estudios revelaron que el riesgo de una infección congénita sintomática del

feto o del recién nacido es alto si la primoinfección materna tiene lugar en una fase temprana del embarazo antes de la semana 20 de gestación. Después, el riesgo es menor.^{4,5} La infección congénita por el CMV producida por una infección materna recurrente raras veces conduce a una enfermedad sintomática del recién nacido.^{4,5}

El riesgo de padecer una infección y enfermedad por el CMV se presenta también en pacientes inmunocomprometidos tales como los trasplantados o infectados por el VIH, en los que puede causar enfermedades potencialmente letales.^{11,12} El estado de CMV de donantes y receptores de trasplantes es muy importante y decide sobre eventuales medidas profilácticas y preventivas contra el CMV. Los receptores de trasplante negativos para CMV deberían recibir donaciones de individuos negativos para el CMV o productos sanguíneos leucorreducidos. Durante la latencia, el CMV reside en las células infectadas y la carga viral de ADN libre suele ser baja. El estado de CMV todavía puede determinarse midiendo los anticuerpos IgG anti-CMV.

Dentro de un contexto clínico apropiado, el primer paso en el diagnóstico de una infección primaria aguda por CMV se realiza comúnmente mediante la detección de los anticuerpos IgG e IgM anti-CMV.⁵ Las muestras reactivas para anticuerpos IgM indican la presencia de una infección aguda, reciente o reactivada.^{2,4,5,12} Para un análisis detallado de la infección primaria por CMV, se recurre a la determinación de la avidez de las IgG anti-CMV.^{2,4,5,12} Un resultado positivo para las IgM en combinación con un bajo índice de avidez para las IgG indica claramente una infección primaria por CMV.^{4,5,12} La seroconversión de IgM e IgG anti-CMV también permite establecer el diagnóstico de una infección reciente por el CMV.^{2,3,4,5,12}

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 12 µL de muestra, antígenos biotinilados recombinados específicos del CMV y antígenos recombinados específicos del CMV marcados con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de cobas link.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El cobas e pack (M, R1, R2) está etiquetado como CMVIGG.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 14.1 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Antígeno CMV-biotina, 1 frasco, 18.8 mL: Antígeno biotinilado específico del CMV (recombinante, *E. coli*), > 400 µg/L; Tampón ácido 2-morfolino-etanosulfónico (MES) 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Antígeno específico del CMV-Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 18.8 mL: Antígeno específico de CMV (recombinante, *E. coli*) marcado con quelato de rutenio > 400 µg/L; tampón MES 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.

CMVIGG Cal1 Calibrador 1 negativo, 1 frasco de 1.0 mL:
Suero humano, no reactivo para IgG anti-CMV; tampón; conservante.

Elecsys CMV IgG



CMVIGG Cal2 Calibrador 2 positivo, 1 frasco de 1.0 mL:
Suero humano, reactivo para IgG anti-CMV,
aproximadamente 40 U/mL; tampón; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso.

Los calibradores (CMVIGG Cal1, CMVIGG Cal2) han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presenta anticuerpos anti-HCV, anti-HIV ni HBsAg.

El suero con IgG anti-CMV (CMVIGG Cal2) fue filtrado en condiciones estériles.

Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{13,14}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche (M, R1 y R2) están listos para el uso y se suministran en **cobas e** packs.

Calibradores

Los calibradores se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema.

Si no se requiere el volumen total para la calibración en el analizador, trasvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar un solo procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del cobas e pack:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	hasta 16 semanas

Estabilidad de los calibradores:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
En el analizador cobas e 801, a 20-25 °C	emplear una sola vez

Conservar los calibradores en posición vertical a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico, citrato de sodio, CPD, CP2D, CPDA-1 y ACDA.

Criterio: Recuperación media del valor sérico: muestras negativas/indeterminadas ± 0.2 U/mL; muestras reactivas: 80-120 % para muestras que contienen anticoagulantes sólidos y 55-95 % para muestras que contienen anticoagulantes líquidos.

Los recipientes de muestra que contienen anticoagulantes líquidos pueden tener un efecto de dilución sobre las muestras de pacientes llevando eventualmente a valores disminuidos (U/mL).

Para minimizar este efecto es importante llenar los recipientes de muestra por completo según las instrucciones del fabricante.

Estable durante 7 días a 20-25 °C, 4 semanas a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 5 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras o sistemas seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

No alterar posteriormente las muestras con aditivos (biocidas, antioxidantes o sustancias que puedan modificar el pH de la muestra). De lo contrario se puede obtener una recuperación errónea.

Las mezclas de muestras y otros materiales de tipo artificial pueden ejercer diversos efectos sobre los ensayos provocando eventualmente resultados discrepantes.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado y las muestras descongeladas antes de efectuar la prueba. Pueden utilizarse muestras inactivadas por calor y muestras liofilizadas reconstituidas.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del test Elecsys CMV IgG ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o fluidos corporales que no sean suero y plasma.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04784600190, PreciControl CMV IgG, 16 x 1.0 mL
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e** 801

Accesorios para el analizador **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Elecsys CMV IgG



Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibradores:

Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Calibración

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado frente al estándar interno de Roche para IgG anti-CMV. No se dispone de estándar internacional para el CMV.

La curva máster preestablecida es adaptada al analizador con el dispositivo CMVIGG Cal1 y CMVIGG Cal2.

Intervalo de calibraciones: Efectuar la calibración una vez por lote con CMVIGG Cal1, CMVIGG Cal2 y reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl CMV IgG está fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl CMV IgG.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en U/mL.

Interpretación de los resultados

Resultado numérico	Mensaje de resultado	Interpretación/acciones posteriores
< 0.5 U/mL	No reactivo	No infectado por CMV y por esto susceptible a una infección primaria.
≥ 0.5 a < 1.0 U/mL	Indeterminado	Se recomienda volver a analizar las muestras. Si el resultado sigue siendo indeterminado, se recomienda recoger una segunda muestra (p. ej. dentro de 2 semanas) y repetir el análisis.

Resultado numérico	Mensaje de resultado	Interpretación/acciones posteriores
≥ 1.0 U/mL	Reactivo	Positivo para los anticuerpos IgG anti-CMV indicando una infección aguda o pasada. Si bien estas personas corren el riesgo de transmitir el virus, (por ejemplo de la madre al feto), no significa que actualmente sean contagiosas.*

* Para el diagnóstico de la infección aguda por CMV, se deben realizar pruebas adicionales tales como la determinación de los anticuerpos IgM anti-CMV y de la avidéz de las IgG anti-CMV. Un resultado positivo para las IgM en combinación con un bajo índice de avidéz para las IgG indica claramente una infección primaria por CMV en los últimos 4 meses.

Este diagnóstico puede corroborarse mediante un aumento significativo de los títulos de anticuerpos IgG anti-CMV de la primera a la segunda muestra obtenidos por ejemplo dentro del plazo de 3 a 4 semanas.

Nota: Un resultado indeterminado o levemente positivo ya puede indicar una infección incipiente aguda por CMV, aun en caso de no poder determinar anticuerpos IgM anti-CMV.

Si se comparan los resultados de anticuerpos IgG anti-CMV en una misma muestra obtenidos por pruebas de diferentes fabricantes, pueden existir diferencias debido a métodos de análisis y reactivos divergentes. Por esta razón, se recomienda que el laboratorio indique los resultados al médico haciendo la siguiente anotación: "Los resultados indicados a continuación fueron obtenidos con el test Elecsys CMV IgG. Los resultados no pueden intercambiarse con los obtenidos por análisis de otros fabricantes."

Limitaciones del análisis - Interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 μmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.310 mmol/L o ≤ 500 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 368 nmol/L o ≤ 90 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1500 UI/mL

Criterio: Recuperación promedio de las muestras positivas dentro de ± 20 % del valor en suero.

Un resultado negativo de test no descarta por completo la posibilidad de una infección por CMV. Es posible que ciertos individuos portadores de la infección aguda en un estado incipiente no presenten cantidades detectables de anticuerpos IgG.

La detección de anticuerpos IgG anti-CMV en una única muestra indica que el paciente ha estado expuesto al CMV pero no permite distinguir entre una infección aguda o latente independientemente del nivel de títulos de anticuerpos IgG obtenido.

En casos aislados de infección primaria por CMV, el anticuerpo IgG puede estar presente antes de obtener una respuesta específica del anticuerpo IgM. En este caso, se recomienda analizar una muestra de seguimiento pasadas 2 semanas. Si los títulos de anticuerpo IgG anti-CMV permanecen estables, puede excluirse una infección primaria.^{15,16}

Se recomienda evaluar los resultados del test Elecsys CMV IgG junto con el historial médico del paciente, los síntomas clínicos y otras pruebas de laboratorio, como por ejemplo los resultados obtenidos para la IgM anti-CMV o los resultados de avidéz para IgG anti-CMV.

Interpretar con cautela los resultados obtenidos para pacientes portadores del VIH, para pacientes bajo tratamiento inmunosupresivo o para pacientes con otros trastornos que llevan a la inmunosupresión.

Aun no se han realizado pruebas con muestras de neonatos, de sangre umbilical, de pacientes antes de ser sometidos a trasplantes ni con

Elecsys CMV IgG



muestras de fluidos corporales que no sean suero o plasma, es decir muestras de orina, saliva o de líquido amniótico.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de IgG anti-CMV de hasta 2500 U/mL.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos antivirales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Fármacos antivirales

Fármaco	Concentración analizada
Ganciclovir	≤ 800 mg/L
Valganciclovir	≤ 900 mg/L

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos contra los componentes inmunológicos, la estreptavidina y el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.25-500 U/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Blanco se indican como < 0.15 U/mL. Los valores superiores al Límite de Blanco pero inferiores al Límite de Detección no aparecerán con alarma en el instrumento. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 500 U/mL (o hasta 10000 U/mL en muestras diluidas al 1/20).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco (LdB), Límite de Detección (LdD)

Límite de Blanco = 0.15 U/mL

Límite de Detección = 0.25 U/mL

Tanto el Límite de Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A2 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

Dilución

Las muestras con concentraciones de anticuerpos IgG anti-CMV superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución a 1:20 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser ≥ 15 U/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

La dilución manual también puede realizarse con suero humano negativo para IgG anti-CMV.

Nota: Los anticuerpos contra el CMV son heterogéneos. Por eso, la dilución de la muestra puede no resultar lineal.

Valores teóricos

La prevalencia de anticuerpos IgG anti-CMV varía considerablemente según la situación geográfica y la situación socioeconómica de la población estudiada.

El test Elecsys CMV IgG fue empleado para analizar 616 muestras de la rutina clínica en Alemania (centro 1) y otras 520 muestras de la rutina clínica en Israel (centro 2). De éstas, 334 muestras de Alemania (54.2 %) y 415 muestras de Israel (79.8 %) fueron positivas o indeterminadas con el test Elecsys CMV IgG.

Los valores se distribuyen de la siguiente forma:

U/mL	Centro 1, Alemania, n = 616		Centro 2, Israel, n = 520	
	N	% del total	N	% del total
< 0.5	282	45.8	105	20.2
0.5-1	4	0.6	2	0.4
≥ 1-10	15	2.4	2	0.4
10-100	62	10.1	71	13.7
100-300	91	14.8	114	21.9
300-500	65	10.6	84	16.2
> 500	97	15.0	142	27.3

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento del analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Muestra	Repetibilidad			Precisión intermedia		
	Media U/mL	DE U/mL	CV %	Media U/mL	DE U/mL	CV %
MH ^{b)} , ligeramente positiva	1.09	0.020	1.8	1.09	0.026	2.4
MH, medianamente positiva	209	3.57	1.7	209	4.73	2.3
MH, altamente positiva	447	7.75	1.7	447	11.1	2.5
PC ^{c)} CMV IgG 1	1.17	0.025	2.1	1.17	0.065	5.6
PC CMV IgG 2	21.3	0.794	3.7	21.3	1.23	5.7

b) MH = muestra humana (suero/plasma)

c) PC = PreciControl

Especificidad analítica

439 muestras potencialmente interferentes fueron analizadas con el test Elecsys CMV IgG y un test de comparación de IgG anti-CMV incluyendo muestras con:

- anticuerpos contra HBV^{**}, HAV, HCV^{*}, HIV, HTLV, EBV^{**}, HSV^{**}, VZV^{**}, Parvo B19^{***}, rubéola, *Treponema pallidum*^{**} y *Toxoplasma gondii*^{**}

- con autoanticuerpos^{***} (ANA, anticuerpos anti-isulares, FR)

Analizadas con el test Elecsys CMV IgG y un test de comparación, estas muestras presentaron una concordancia total del 96.6 % (422/437). 110 muestras fueron concordantemente negativas y 312 muestras, positivas. 2 muestras fueron indeterminadas tanto en el test Elecsys CMV IgG como en el test de comparación.

^{*} HSV, HCV: 2 muestras discrepantes en cada grupo.

^{**} HBV, EBV, VZV, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*: 1 muestra discrepante en cada grupo.

^{***} Parvo B19, autoanticuerpos: 3 muestras discrepantes en cada grupo.

Elecsys CMV IgG



Concordancia en infecciones primarias

En 4 centros se determinaron con el test Elecsys CMV IgG un total de 368 muestras congeladas de mujeres embarazadas (en la fase aguda, reciente o tardía) incluyendo muestras secuenciales y simples analizadas previamente con pruebas de IgG anti-CMV comerciales.

Concordancia con pruebas de comparación

Centro	N	Concordancia ^{d)} %	Muestras reactivas concordantes	Muestras no reactivas concordantes	Discordantes
1 ^{e)}	181	96.1	172	2	7
2 ^{f)}	57	96.5	52	3	2
3	40 ^{g)}	97.5	39	0	1
	36 ^{h)}	94.4	34	0	2
4 ⁱ⁾	54	90.7	43	6	5

d) Las muestras indeterminadas se contaron como positivas.

e) Los resultados de 7 muestras fueron discordantes con el test Elecsys CMV IgG (6 positivos y 1 negativo).

f) Los resultados de 2 muestras fueron discordantes con el test Elecsys CMV IgG (1 positivo y 1 negativo).

g) El resultado de 1 muestra fue discordante con el test Elecsys CMV IgG (negativo).

h) El resultado de 1 muestra fue negativo (discordante) con el test Elecsys CMV IgG a indeterminado con el test de comparación.

i) 4 muestras fueron discordantes negativas con el test Elecsys CMV IgG; 1 muestra fue discordante indeterminada con el test Elecsys CMV IgG; el test de comparación fue negativo.

Concordancia en infecciones pasadas

Un total de 158 muestras congeladas de mujeres embarazadas con una infección por CMV pasada analizada con pruebas de IgG anti-CMV comerciales fue comprobado con el test Elecsys CMV IgG en 4 centros diferentes. El test Elecsys CMV IgG coincidió en un 100 % con los resultados obtenidos con el test del competidor.

Concordancia en muestras negativas preseleccionadas

Un total de 162 muestras congeladas de mujeres embarazadas en las cuales fue excluida una infección por CMV pasada con pruebas de IgG anti-CMV comerciales fue comprobado con el test Elecsys CMV IgG en 4 centros diferentes. En 3 centros se obtuvo una concordancia del 100 % con el test Elecsys CMV IgG y el test del competidor, mientras que en el centro 4 el test Elecsys CMV IgG proporcionó 1 valor discrepante positivo y 1 resultado discrepante indeterminado (concordancia del 96 %).

Comparación de métodos

Un total de 1668 muestras frescas obtenidas de la rutina clínica (sangre de donantes y de pruebas de embarazo) fue analizado con el test Elecsys CMV IgG en 3 centros diferentes en comparación con pruebas comerciales de IgG anti-CMV.

Concordancia con pruebas de comparación

Centro	N	Concordancia ^{j)} %	Muestras reactivas concordantes	Muestras no reactivas concordantes	Discordantes
1 ^{k)}	532	98.9	206	320	6
2 ^{h)}	616	96.8	316	279	21
3 ^{m)}	520	99.4	413	103	4

j) Las muestras indeterminadas se contaron como positivas.

k) Se obtuvieron resultados indeterminados para 4 muestras con el test Elecsys CMV IgG que fueron negativas en el test de comparación; 2 muestras fueron discordantes negativas en el test Elecsys CMV IgG.

l) 13 muestras fueron discordantes positivas en el test Elecsys CMV IgG; 4 muestras fueron indeterminadas en el test Elecsys CMV IgG y negativas en el test de comparación; 2 muestras fueron discordantes negativas en el test Elecsys CMV IgG; 1 muestra fue negativa con el test Elecsys CMV IgG e indeterminada con el test de comparación; 1 muestra fue positiva con el test Elecsys CMV IgG e indeterminada con el test de comparación.

m) 1 muestra fue indeterminada en el test Elecsys CMV IgG y negativa en el test de comparación; 2 muestras fueron discordantes negativas con el test Elecsys CMV IgG; 1 muestra fue indeterminada con el test Elecsys CMV IgG y positiva con el test de comparación.

Referencias bibliográficas

- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-213.
- Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:521-530.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-743.
- Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:919-935.
- Coll O, Benoist G, Ville Y, et al. WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med* 2009;37:433-445.
- Joseph S, Beliveau C, Muecke C, et al. Cytomegalovirus as an occupational risk in daycare educators. *Paediatr Child Health* 2006;11:401-407.
- Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192-197.
- Lombardi G, Garofoli F, Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23Suppl3:45-48.
- Elliott SP. Congenital cytomegalovirus infection: an overview. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:432-436.
- Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1285-1293.
- Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, et al. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev* 2012;33:156-163.
- Ross SA, Novak Z, Pati S, et al. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:466-474.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
- Weber B, Fall EM, Berger A, et al. Screening of blood donors for human cytomegalovirus (HCMV) IgG antibody with an enzyme immunoassay using recombinant antigens. *J Clin Virol* 1999;14:173-181.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

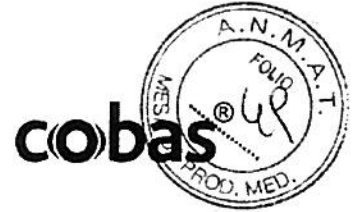
Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

C7027117500V1.0

Elecsys CMV IgG



© 2016, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



ROBERTA MELE MAYZA
IN-2018-2840186-ADRESA NORMAT
PRODUCTOS FOLIO 86-A-2016-03-V10 España
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECCION TECNICA

Elecsys CMV IgG Avidity



REF



SYSTEM

07027095190

07027095500

100 pruebas o sea
50 determinaciones de avidez de
IgG anti-CMV

cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	Tipo de test	Campo de aplicación
CMVAVI	cobas e flow	Muestras con un título desconocido de Elecsys CMV IgG
CMVAVI H	cobas e flow	Muestras con un título Elecsys CMV IgG > 500 U/mL
CMVAVI L	cobas e flow	Muestras con un título Elecsys CMV IgG ≤ 500 U/mL

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa de la avidez de las inmunoglobulinas G específicas del citomegalovirus en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801.

Características

El citomegalovirus (CMV), un miembro de la familia de los herpesvirus, está presente en poblaciones humanas de todo tipo y causa en el huésped infecciones que permanecen de por vida en un estado latente, reactivándose ocasionalmente.^{1,2} La prevalencia de anticuerpos en el suero de adultos varía de un 40 al 100 % en correlación inversa a la situación socioeconómica.^{1,2,3} El CMV se transmite por fluidos corporales tales como la sangre, las secreciones genitales y la leche materna. También la saliva y la orina de individuos infectados constituyen una importante fuente de infección. Los niños, especialmente aquellos que van a centros de preescolar, son vectores transmisores importantes del virus.^{2,3,4,5,6} En individuos inmunocompetentes, la infección primaria por el CMV suele cursar de manera asintomática o con sintomatología leve.^{2,5} Los pacientes muchas veces desarrollan un síndrome parecido a la mononucleosis, con fiebre, dolor de garganta, linfadenopatía cervical, malestar, dolor de cabeza, dolores musculares y dolores de las articulaciones.^{2,3,4,5,7}

Durante el embarazo, el CMV puede provocar una infección congénita con secuelas físicas y/o neurológicas permanentes en el niño.⁸ La infección por el CMV puede ser primaria, o sea nuevamente adquirida, o secundaria, debido a la reactivación de un virus latente o la reinfección con una cepa nueva.^{3,5} La infección primaria por el CMV ocurre durante el embarazo en el 1-4 % de las mujeres seronegativas estimándose un riesgo de transmisión al feto de un 30-40 %.^{3,4} En el 10-30 % de las embarazadas seropositivas tiene lugar la reactivación de la infección por el CMV. En este caso, el riesgo de transmisión del virus es del aproximadamente 1-3 %.^{3,4,5} En total, la infección prenatal por el CMV ocurre en un 0.6-0.7 % de todos los nacimientos vivos en los países desarrollados.^{4,5,8} La mayoría de los bebés con una infección congénita por el CMV no presentan síntomas al nacer.^{9,10} De estos, el 5-15 % desarrolla secuelas irreversibles, con mayor frecuencia la pérdida de audición al cabo de algunos meses o incluso años tras el nacimiento.^{5,8,9,10} Los bebés sintomáticos al nacer tienen un pronóstico muy desfavorable ya que probablemente desarrollarán discapacidades intelectuales graves y/o la pérdida auditiva.^{5,8,9,10} Diferentes estudios revelaron que el riesgo de una infección congénita sintomática del feto o del recién nacido es alto si la primoinfección materna tiene lugar en una fase temprana del embarazo antes de la semana 20 de gestación. Después, el riesgo es menor.^{4,5} La infección congénita por el CMV producida por una infección materna recurrente raras veces conduce a una enfermedad sintomática del recién nacido.^{4,5}

El riesgo de padecer una infección y enfermedad por el CMV se presenta también en pacientes inmunocomprometidos tales como los trasplantados o infectados por el VIH, en los que puede causar enfermedades potencialmente letales.^{11,12} El estado de CMV de donantes y receptores de trasplantes es muy importante y decide sobre eventuales medidas

profilácticas y preventivas contra el CMV. Los receptores de trasplante negativos para CMV deberían recibir donaciones de individuos negativos para el CMV o productos sanguíneos leucorreducidos. Durante la latencia, el CMV reside en las células infectadas y la carga viral de ADN libre suele ser baja. El estado de CMV todavía puede determinarse midiendo los anticuerpos IgG anti-CMV.

Dentro de un contexto clínico apropiado, el primer paso en el diagnóstico de una infección primaria aguda por CMV se realiza comúnmente mediante la detección de los anticuerpos IgG e IgM anti-CMV.⁵ Las muestras reactivas para anticuerpos IgM indican una infección aguda, reciente o reactivada.^{2,4,5,12} Para un análisis detallado de la infección primaria por CMV, la determinación de la avidez de las IgG anti-CMV constituye una ayuda.^{2,4,5,12} El test de avidez de IgG anti-CMV determina la afinidad funcional de unión de los anticuerpos IgG-CMV en respuesta a la infección. Los anticuerpos producidos durante la respuesta primaria tienen menor avidez por el antígeno que aquellos producidos en una fase más tardía.^{2,5,10} En individuos inmunocompetentes, una baja avidez se encuentra aproximadamente a las 18-20 semanas de iniciarse los síntomas.^{5,10} Sin embargo existen variaciones individuales en la tasa de maduración de la avidez. En casos raros pueden obtenerse resultados de baja avidez a los 6 meses tras iniciarse la infección o incluso posteriormente. Las pruebas de avidez deben efectuarse en la fase temprana de la gestación. Si se detectan anticuerpos IgG anti-CMV de baja avidez antes de las semanas 16-18 del embarazo junto con un resultado positivo de IgM anti-CMV, se tratará muy probablemente de una infección primaria reciente.^{3,5,10} Un resultado de alta avidez después de la semana 20 de gestación no puede excluir que en una fase más temprana de la gestación haya tenido lugar una infección primaria con presencia eventual de IgG anti-CMV de baja avidez.³ Un índice de alta avidez en las primeras 12-16 semanas de embarazo puede considerarse como indicio de una infección pasada.^{3,5,7,10}

Principio del test

El principio de test se basa en dos mediciones paralelas implementadas en un cobas e flow (consulte también la sección "cobas e flows").

La primera medición es una determinación estándar de IgG anti-CMV. Para la segunda medición, la muestra es tratada con CMV IgG Avidity Pretreatment (CMVAV PT) antes de que tenga lugar la reacción inmunológica. El CMVAV PT contiene componentes que interfieren en la unión de anticuerpos IgG anti-CMV de baja avidez.

La avidez (%) de los anticuerpos específicos de CMV se calcula automáticamente determinándose el cociente entre ambas mediciones.

El test Elecsys CMV IgG Avidity está basado en un principio sándwich. La duración total del test es de 18 minutos tanto para la medición de referencia como para la medición de la muestra tratada con CMVAV PT.

- 1.ª incubación: 12 µL de muestra (o respectivamente de muestra pretratada), antígenos biotinilados recombinados específicos del CMV y antígenos recombinados específicos del CMV marcados con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich. En la medición de las muestras tratadas con CMVAV PT, sólo los anticuerpos anti-CMV de alta avidez pueden formar un complejo sándwich mientras que el complejo con anticuerpos anti-CMV de baja avidez se disuelve.
- 2.ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de cobas link.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃)⁺

Elecsys CMV IgG Avidity



- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibradores:

Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Calibración

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado frente al estándar interno de Roche para IgG anti-CMV. No se dispone de estándar internacional para el CMV.

La curva máster preestablecida es adaptada al analizador con los calibradores CMVAV Cal1 y CMVAV Cal2.

Intervalo de calibraciones: Efectuar la calibración una vez por lote con CMVAV Cal1, CMVAV Cal2 y reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl CMV IgG está fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl CMV IgG y PreciControl CMV IgG Avidity.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

CMV IgG Avidity **cobas e** flow calcula automáticamente la avididad de los anticuerpos IgG anti-CMV en la muestra. Esta se indica como el resultado principal del **cobas e** flow (cociente de la avididad en %) junto con la interpretación cualitativa (baja avididad/zona gris/alta). Adicionalmente se indica el título de IgG anti-CMV (U/mL) de la muestra y la interpretación cualitativa correspondiente (no-reactivo/indeterminado/reactivo) como subresultado.

Estos resultados se transfieren también al sistema de información de laboratorio (Laboratory Information System, LIS).

Nota: La avididad de IgG anti-CMV (%) sólo puede determinarse en muestras reactivas para las IgG anti-CMV (≥ 1.0 U/mL).

Interpretación de los resultados

Los resultados obtenidos con el test Elecsys CMV IgG Avidity se interpretan de la manera siguiente:

Resultado numérico	Mensaje del resultado	Acciones
< 45.0 %	Baja avididad	Ninguna
45.0-54.9 %	Avididad indeterminada	No es posible deducir una interpretación clínica a partir de resultados indeterminados. Se recomienda repetir la medición con una nueva muestra dentro de un período de tiempo apropiado (p.ej. a las 2-4 semanas).
≥ 55.0 %	Alta avididad	Ninguna
-	No es posible calcular la avididad	Dependiente del subresultado podría recomendarse una repetición del test con un nuevo cobas e flow (consulte la tabla siguiente).

Recomendaciones si se obtiene el mensaje "No es posible calcular la avididad":

Subresultado	cobas e flow usado	Acciones
IgG anti-CMV < 1 U/mL o "inferior al intervalo de medición"	CMVAVI o CMVAVI L	Ninguna: el título de IgG anti-CMV es demasiado bajo para la determinación de la avididad.
IgG anti-CMV "inferior al intervalo de medición"	CMVAVI H	Repetir la determinación de la avididad con cobas e flow "CMVAVI L" o "CMVAVI".
IgG anti-CMV "superior al intervalo de medición"	CMVAVI o CMVAVI H	Ninguna, la muestra excede el intervalo de medición ampliado del test, no es posible determinar la avididad.
IgG anti-CMV "superior al intervalo de medición"	CMVAVI L	Repetir la determinación de la avididad con cobas e flow "CMVAVI H".

Se recomienda evaluar los resultados del test Elecsys CMV IgG Avidity junto con el historial médico del paciente, los síntomas clínicos y otras pruebas de laboratorio, como por ejemplo los resultados obtenidos para la IgM e IgG anti-CMV.

En caso de que un resultado de test de avididad de IgG anti-CMV no concuerde con el historial médico del paciente, los síntomas clínicos y otras pruebas de laboratorio, como p. ej. los resultados de las IgM e IgG específicas de CMV, deben efectuarse más pruebas para verificar el resultado. Se recomienda repetir el test con una nueva muestra.

Los resultados de avididad de anticuerpos IgG anti-CMV obtenidos para una muestra dada pueden variar al emplear pruebas de diferentes fabricantes debido a métodos de análisis y reactivos divergentes. Por esta razón, se recomienda que el laboratorio indique los resultados al médico haciendo la siguiente anotación: "Los siguientes resultados fueron obtenidos con el test Elecsys CMV IgG Avidity. Los resultados no pueden intercambiarse con los obtenidos por análisis de otros fabricantes."

cobas e flows

Los procedimientos **cobas e** flows permiten realizar secuencias completamente automatizadas de mediciones y el cálculo de combinaciones de pruebas requeridas para realizar algoritmos de decisión.

Elecsys CMV IgG Avidity



Están disponibles los siguientes **cobas e flows** para efectuar el test CMV IgG Avidity:

cobas e flow	Función
CMVAVI	cobas e flow "CMV IgG Avidity-todos los títulos" realiza una determinación de avidez de IgG anti-CMV completamente automatizada a través del intervalo de medición completo del test Elecsys CMV IgG de 0.25-10000 U/mL; en muestras superiores al límite superior del intervalo de medición estándar (IgG anti-CMV > 500 U/mL) inicia la dilución automática de estas muestras y la repetición de test. Se utiliza preferentemente en el caso de que no se conozca el título de las IgG anti-CMV de la muestra o si el título no ha sido determinado con el test Elecsys CMV IgG.
CMVAVI L	cobas e flow "CMV IgG Avidity-título bajo" realiza una determinación de avidez de IgG anti-CMV completamente automatizada a través del intervalo de medición estándar de IgG anti-CMV de 0.25-500 U/mL; las muestras con títulos de Elecsys CMV IgG > 500 U/mL no pueden analizarse. Se utiliza preferentemente si se sabe que el título de las IgG anti-CMV de la muestra se halla en el intervalo de medición estándar del test Elecsys CMV IgG.
CMVAVI H	cobas e flow "CMV IgG Avidity-título alto" realiza una determinación de avidez de IgG anti-CMV completamente automatizada exclusivamente dentro del intervalo de medición ampliado de IgG anti-CMV de 500-10000 U/mL; las muestras con títulos de Elecsys CMV IgG < 500 U/mL no pueden analizarse. Se utiliza preferentemente si se sabe que el título de las IgG anti-CMV de la muestra se halla en el intervalo de medición ampliado del test Elecsys CMV IgG.

Nota: Los flujos CMVAVI y CMVAVI H requieren que el analizador esté equipado con Diluent Universal para permitir la predilución automática de la muestra.

Limitaciones del análisis - interferencias

Interpretar con cautela los resultados obtenidos para pacientes portadores del VIH, para pacientes bajo tratamiento inmunosupresivo o para pacientes con otros trastornos que llevan a la inmunosupresión.

Aun no se han realizado pruebas con muestras de neonatos, de sangre umbilical, de pacientes antes de ser sometidos a trasplantes ni con muestras de fluidos corporales que no sean suero o plasma, es decir muestras de orina, saliva o de líquido amniótico.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) con concentraciones de IgG anti-CMV de hasta 2500 U/mL.

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 μmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.310 mmol/L o ≤ 500 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 368 nmol/L o ≤ 90 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1500 UI/mL

Criterio: Recuperación promedio de las muestras positivas dentro de ± 20 % del valor en suero.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos antivirales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Fármacos antivirales

Fármaco	Concentración analizada
Ganciclovir	≤ 800 mg/L
Valganciclovir	≤ 900 mg/L

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos contra la estreptavidina y el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.25-500 U/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Blanco se indican como < 0.15 U/mL de IgG anti-CMV en el nivel de subresultado. Los valores superiores al Límite de Blanco pero inferiores al Límite de Detección no producirán un mensaje de advertencia. Los valores superiores al Límite de Blanco se indican como > 500 U/mL de IgG anti-CMV en el nivel de subresultado.

Un intervalo de medición ampliado de 500-10000 U/mL de IgG anti-CMV se aplica para la medición de muestras prediluidas con Diluent Universal (ver la sección "dilución").

Límite de Blanco (LdB) y Límite de Detección (LdD)

Límite de Blanco = 0.15 U/mL de IgG anti-CMV

Límite de Detección = 0.25 U/mL de IgG anti-CMV

Tanto el Límite de Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A2 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

Dilución

Las muestras con concentraciones de IgG anti-CMV superiores al intervalo de medición estándar del test (> 500 U/mL) deberían analizarse otra vez con CMV IgG Avidity **cobas e flow** que apoya el intervalo de medición ampliado ("CMVAVI" o "CMVAVI H"). Al aplicar **cobas e flow**, la muestra se prediluye automáticamente a 1:20 con Diluent Universal. Asegurarse de que el analizador esté provisto de Diluent Universal al procesar CMVAVI o CMVAVI H.

Nota: Los anticuerpos contra el CMV son heterogéneos. Por eso, la dilución de la muestra puede no resultar lineal.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento del analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días ($n = 84$). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Elecsys CMV IgG Avidity



Analizador cobas e 801						
Muestra	Repetibilidad			Precisión intermedia		
	Media Avi%	DE Avi%	CV %	Media Avi%	DE Avi%	CV %
MH ^{b)} 1, baja avides	6.52	0.324	5.0	6.52	0.392	6.0
MH 2, indeterminado	49.6	0.770	1.6	49.6	0.808	1.6
MH 3, alta avides	94.8	1.37	1.4	94.8	1.37	1.4
PC ^{c)} CMV IgG Avidity 1	24.0	0.477	2.0	24.0	0.523	2.2
PC CMV IgG Avidity 2	87.2	1.50	1.7	87.2	1.61	1.8

b) MH = muestra humana (serum/plasma)

c) PC = Prec/Control

Especificidad analítica

439 muestras potencialmente interferentes fueron analizadas con el test Elecsys CMV IgG (que equivale a la medición de referencia del test Elecsys CMV IgG Avidity) y un test de comparación de IgG anti-CMV incluyendo las muestras:

- con anticuerpos contra HBV**, HAV, HCV*, HIV, HTLV, EBV**, HSV*, VZV**, Parvo B19***, rubéola, *Toxoplasma gondii*** y *Treponema pallidum***
- con autoanticuerpos*** (ANA, anticuerpos anti-tisulares, FR)

Analizadas con la medición de referencia del test Elecsys CMV IgG Avidity y un test de comparación, estas muestras presentaron una concordancia total del 96.6% (422/437). 110 muestras fueron concordantemente negativas y 312 muestras, positivas. 2 muestras fueron indeterminadas tanto en el test Elecsys CMV IgG como en el test de comparación.

* HSV, HCV: 2 muestras discrepantes en cada grupo.

** HBV, EBV, VZV, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*: 1 muestra discrepante en cada grupo.

*** Parvo B19 autoanticuerpos: 3 muestras discrepantes en cada grupo.

Sensibilidad

Sensibilidad (concordancia de los resultados de baja avides con infecciones primarias):

La sensibilidad del test de avides de IgG anti-CMV se define como el porcentaje de muestras con infecciones primarias de CMV (caracterizadas por laboratorios de referencia) conteniendo anticuerpos IgG anti-CMV de baja avides.

Se analizó un total de 183 muestras simples y secuenciales recogidas por laboratorios de referencia y caracterizadas por proceder de pacientes con infecciones primarias de CMV (basándose en pruebas diagnósticas y, donde fue posible, en indicaciones clínicas). 31 muestras proporcionaron resultados dudosos y fueron excluidas del cálculo.

Tipo de muestra	Sensibilidad %	Límite inferior de confianza del 95 %	Límite superior de confianza del 95 %
Diagnóstico	96.1 (74/77)	89.0	99.2
Embarazadas	93.4 (99/106)	86.9	97.3
Total	94.5 (173/183)	90.2	97.4

Sensibilidad relativa (concordancia de los resultados de baja avides con dos pruebas comerciales de avides de IgG anti-CMV):

Se analizaron varias muestras simples de donantes de sangre seleccionados aleatoriamente con dos pruebas comerciales de IgG anti-CMV. Las muestras con seroconversión de IgG anti-CMV entre la obtención anterior y la actual fueron caracterizadas por contener anticuerpos IgG anti-CMV de baja avides. De un total de 24 muestras, se detectaron 22 muestras con anticuerpos IgG anti-CMV de baja avides. 1 muestra presentó un resultado dudoso.

Especificidad

Especificidad (concordancia de los resultados de alta avides con infecciones tardías):

La especificidad del test de avides de IgG anti-CMV se define como el porcentaje de muestras con infecciones tardías de CMV (caracterizadas por laboratorios de referencia) conteniendo anticuerpos IgG anti-CMV de alta avides.

Se examinó un total de 95 muestras simples recogidas por un laboratorio de referencia y caracterizadas por proceder de infecciones tardías por CMV (a base de exámenes diagnósticos).

12 muestras proporcionaron resultados dudosos y fueron excluidas del cálculo.

Tipo de muestra	Especificidad %	Límite inferior de confianza del 95 %	Límite superior de confianza del 95 %
Diagnóstico	90.9 (40/44)	78.3	97.5
Embarazadas	100 (51/51)	93.0	100
Total	95.8 (91/95)	89.6	98.8

Especificidad relativa (concordancia de resultados de alta avides en muestras reactivas para IgG anti-CMV y no reactivas para IgM anti-CMV indicando la ausencia de una infección primaria):

Se analizó un total de 365 muestras de análisis de donantes de sangre y de cribado de embarazo (muestras reactivas para IgG anti-CMV, no reactivas para IgM anti-CMV con resultados de alta avides concordantes en dos métodos de comparación indicando la ausencia de una infección primaria). 20 muestras proporcionaron resultados dudosos y fueron excluidas del cálculo.

Tipo de muestra	Especificidad relativa %	Límite inferior de confianza del 95 %	Límite superior de confianza del 95 %
Donantes de sangre	98.5 (130/132)	94.6	99.8
Embarazadas	100 (233/233)	98.4	100
Total	99.5 (363/365)	98.0	99.9

Distribución de la avides

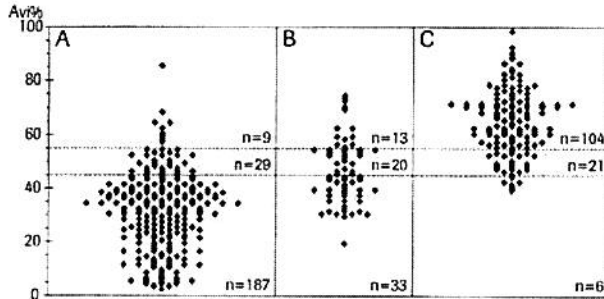
La capacidad de distinguir entre infecciones agudas y tardías por CMV se documentó con 422 muestras simples y secuenciales obtenidas por laboratorios de referencia y clasificadas en una de las categorías siguientes:

- Categoría A: < 90 días tras el supuesto inicio de la infección o la fecha del primer sangrado (muestras simples y secuenciales de pacientes con primeros síntomas de infección primaria por CMV); n = 225 muestras
- Categoría B: 90-180 días tras el supuesto inicio de la infección o la fecha del primer sangrado (muestras simples y secuenciales de pacientes con primeros síntomas de infección primaria por CMV); n = 66 muestras
- Categoría C: > 180 días tras el supuesto inicio de la infección o la fecha del primer sangrado (muestras simples y secuenciales de pacientes con primeros síntomas de infección primaria por CMV); n = 131 muestras

En el diagrama siguiente se indica la distribución exacta de los resultados de baja, dudosa o alta avides:

07027095500V1.0

Elecsys CMV IgG Avidity



CALIBRATOR

Calibrador



Volumen tras reconstitución o mezcla

GTIN

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer-Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Referencias bibliográficas

- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-213.
- Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:521-530.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-743.
- Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:919-935.
- Coll O, Benoist G, Ville Y, et al. WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med* 2009;37:433-445.
- Joseph S, Beliveau C, Muecke C, et al. Cytomegalovirus as an occupational risk in daycare educators. *Paediatr Child Health* 2006;11:401-407.
- Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192-197.
- Lombardi G, Garofoli F, Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23 Suppl 3:45-48
- Elliott SP. Congenital cytomegalovirus infection: an overview. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:432-436.
- Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1285-1293.
- Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, et al. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev* 2012;33:156-163.
- Ross SA, Novak Z, Pati S, et al. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:466-474.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

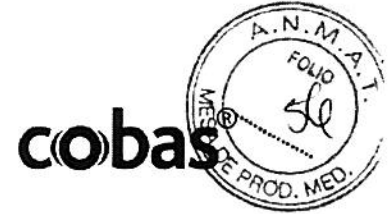
En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo

Elecsys CMV IgM



REF			SYSTEM
07027133190	07027133500	300	cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
CMVIGM	10087

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa de los anticuerpos IgM dirigidos contra el citomegalovirus en suero y plasma humanos.

Los resultados obtenidos con el presente ensayo se utilizan como ayuda en el diagnóstico de infecciones recientes por el CMV.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence Immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801.

Aprobación regulatoria

El presente test ha obtenido el marcado CE cumpliendo con la Directiva 98/79/CE. El funcionamiento del test ha sido establecido para el uso diagnóstico y el análisis de donaciones de sangre.

Características

El citomegalovirus (CMV), un miembro de la familia de los herpesvirus, está presente en poblaciones humanas de todo tipo y causa en el huésped infecciones que permanecen de por vida en un estado latente, reactivándose ocasionalmente.^{1,2} La prevalencia de anticuerpos en el suero de adultos varía de un 40 al 100 % en correlación inversa a la situación socioeconómica.^{1,2,3} El CMV se transmite por fluidos corporales tales como la sangre, secreciones genitales y leche materna. También la saliva y la orina de individuos infectados constituyen una importante fuente de infección. Los niños, especialmente aquellos que van a centros de preescolar, son vectores transmisores importantes del virus.^{2,3,4,5,6} En individuos inmunocompetentes, la infección primaria por el CMV suele cursar de manera asintomática o con sintomatología leve.^{2,5} Los pacientes muchas veces desarrollan un síndrome parecido a la mononucleosis, con fiebre, dolor de garganta, linfadenopatía cervical, malestar, dolor de cabeza, dolores musculares y dolores de las articulaciones.^{2,3,5,7} Durante el embarazo, el CMV puede provocar una infección congénita con secuelas físicas y/o neurológicas permanentes para el niño.⁵ La infección por el CMV puede ser primaria, o sea nuevamente adquirida, o secundaria, debido a la reactivación de un virus latente o la reinfección con una cepa nueva.^{3,5} La infección primaria por el CMV ocurre durante el embarazo en el 1-4 % de las mujeres seronegativas estimándose un riesgo de transmisión al feto de un 30-40 %.^{3,4} En el 10-30 % de las embarazadas seropositivas tiene lugar la reactivación de la infección por el CMV. En este caso, el riesgo de transmisión del virus es del aproximadamente 1-3 %.^{3,4,5} En total, la infección prenatal por el CMV ocurre en un 0,6-0,7 % de todos los nacimientos vivos en los países desarrollados.^{4,5,8} La mayoría de los bebés con una infección congénita por el CMV no presentan síntomas al nacer.^{8,9,10} De estos, el 5-15 % desarrolla secuelas irreversibles, con mayor frecuencia la pérdida de audición al cabo de algunos meses o incluso años tras el nacimiento.^{5,8,9,10} Los bebés sintomáticos al nacer tienen un pronóstico muy desfavorable y la gran mayoría de entre ellos desarrollará discapacidades intelectuales graves y/o la pérdida auditiva.^{5,8,9,10} Diferentes estudios revelaron que el riesgo de una infección congénita sintomática del feto o del recién nacido es alto si la primoinfección materna tiene lugar en una fase temprana del embarazo antes de la semana 20 de gestación. Después, el riesgo es menor.^{4,5} La infección congénita por el CMV producida por una infección materna recurrente raras veces conduce a una enfermedad sintomática del recién nacido.^{4,5}

El riesgo de padecer una infección y enfermedad por el CMV se presenta también en pacientes inmunocomprometidos tales como los trasplantados o infectados por el VIH, en los que puede causar enfermedades potencialmente letales.^{11,12} El estado de CMV de donantes y receptores de trasplantes es muy importante y decide sobre eventuales medidas profilácticas y preventivas contra el CMV. Los receptores de trasplante negativos para CMV deberían recibir donaciones de individuos negativos para el CMV o productos sanguíneos leucorreducidos. El CMV puede permanecer latente en células infectadas y la carga viral de ADN libre suele ser baja. El estado de CMV todavía puede determinarse midiendo los anticuerpos IgG anti-CMV.

Dentro de un contexto clínico apropiado, el primer paso en el diagnóstico de una infección primaria aguda por CMV se realiza comúnmente mediante la detección de los anticuerpos IgG e IgM anti-CMV.⁵ Las muestras reactivas para anticuerpos IgM indican la presencia de una infección aguda, reciente o reactivada.^{2,4,5,12} Para un análisis detallado de la infección primaria por CMV, se recurre a la determinación de la avidez de CMV IgG.^{2,4,5,12} Un resultado positivo para las IgM en combinación con un bajo índice de avidez para las IgG indica claramente una infección primaria por CMV.^{4,5,12} La seroconversión de IgM e IgG anti-CMV también permite establecer el diagnóstico de una infección reciente por el CMV.^{2,3,4,5,12}

Principio del test

Principio de μ -captura. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 6 μ L de muestra se prediluyen automáticamente con Diluent Universal a 1:20. A continuación, se añaden los anticuerpos monoclonales biotinilados anti-IgM humana.
- 2.ª incubación: Se añade el antígeno recombinante específico de CMV marcado con quelato de rutenio^{a)} así como micropartículas recubiertas de estreptavidina. Los anticuerpos IgM anti-CMV presentes en la muestra reaccionan con el antígeno recombinado específico del CMV, marcado con rutenio. El complejo total se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia generada por la reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El cobas e pack (M, R1, R2) está etiquetado como CMVIGM.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 14,1 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0,72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-IgM humana-biotina, 1 frasco, 19,7 mL: Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-IgM humana (ratón) > 500 μ g/L; tampón MES^{b)} 50 mmol/L, pH 6,5; conservante.
- R2 Antígeno específico del CMV-Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 19,7 mL: Antígeno específico de CMV (recombinante, *E. coli*) marcado con quelato de rutenio > 50 μ g/L; tampón MES 50 mmol/L, pH 5,5; conservante.

b) MES = ácido 2-merfolino-etanosulfónico

- CMVIGM Cal1 Calibrador 1 negativo, 1 frasco de 1,0 mL: Suero humano, negativo para IgM anti-CMV; conservante.
- CMVIGM Cal2 Calibrador 2 positivo, 1 frasco de 1,0 mL: IgM anti-CMV (suero humano) en tampón HEPES^{c)}, pH 7,4; albúmina bovina; conservante.

c) HEPES = ácido [4-(2-hidroxietil)piperazino] etanosulfónico

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso.

Elecsys CMV IgM



Todos los hemoderivados humanos (CMVIGM Cal1, CMVIGM Cal2) han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg o anticuerpos anti-HCV y anti-HIV.

El suero que contiene IgM anti-CMV (CMVIGM Cal2) fue filtrado en condiciones estériles.

Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{13,14}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche (M, R1 y R2) están listos para el uso y se suministran en **cobas e** packs.

Calibradores

Los calibradores se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema.

Si no se requiere el volumen total para la calibración en el analizador, transvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C o -20 °C.

Efectuar un solo procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del cobas e pack:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	16 semanas

Estabilidad de los calibradores:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
una vez abierto, a -20 °C	16 semanas
En el analizador cobas e 801, a 20-25 °C	emplear una sola vez

Conservar los calibradores en posición vertical a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico, ACD, CPD, CP2D, CPDA y citrato de sodio.

Criterio: Recuperación media del valor sérico, muestras negativas ± 0.2 COI (índice de corte); muestras indeterminadas/reactivas: 80-120 %.

Los recipientes de muestra que contienen anticoagulantes líquidos tienen un efecto de dilución sobre algunas muestras de pacientes, disminuyéndose el COI.

Para minimizar este efecto es importante llenar los recipientes de muestra por completo según las instrucciones del fabricante.

Estable durante 7 días a 25 °C, 4 semanas a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 5 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras o sistemas seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

No alterar posteriormente las muestras con aditivos (biocidas, antioxidantes o sustancias que puedan modificar el pH de la muestra). De lo contrario se puede obtener una recuperación errónea.

Las mezclas de muestras y otros materiales de tipo artificial pueden ejercer diversos efectos sobre los ensayos provocando eventualmente resultados discrepantes.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado y las muestras descongeladas antes de efectuar la prueba. Es posible emplear muestras liofilizadas.

No emplear muestras inactivadas por calor.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del test Elecsys CMV IgM ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o fluidos corporales que no sean suero y plasma.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04784626190, PreciControl CMV IgM, 16 x 1.0 mL
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e** 801

Accesorios para el analizador **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibradores:

Elecsys CMV IgM



Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.
Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Calibración

Trazabilidad: El presente método fue estandarizado frente a un estándar de referencia de Roche. Las unidades fueron definidas arbitrariamente.

Intervalo de calibraciones: Efectuar la calibración una vez por lote con CMVIGM Cal1, CMVIGM Cal2 y reactivos frescos de un cobas e pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador. Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo cobas e pack en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl CMV IgM está fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl CMV IgM.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada cobas e pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en la medición de CMVIGM Cal1 y CMVIGM Cal2. El resultado de la muestra se indica como reactivo, indeterminado o no reactivo así como en forma de índice de corte (señal muestra/punto de corte).

Interpretación de los resultados

Resultado numérico	Mensaje	Interpretación/ acciones posteriores
COI < 0.7	No reactivo	Negativo para anticuerpos IgM anti-CMV
COI ≥ 0.7 hasta < 1.0	Limitrofe	Se recomienda volver a analizar la muestra. Si el resultado sigue siendo indeterminado, se recomienda repetir el análisis con una segunda muestra recogida dentro de p.ej. 2-3 semanas.
COI ≥ 1.0	Reactivo	Positivo para anticuerpos IgM anti-CMV

La medida en que el resultado supera al índice de corte no constituye un indicador de la cantidad total de anticuerpos presentes en la muestra. Si se comparan los resultados de anticuerpos IgM anti-CMV obtenidos para una misma muestra por pruebas de diferentes fabricantes pueden existir diferencias debido a métodos de análisis y reactivos divergentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 342 μmol/L o ≤ 20 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.310 mmol/L o ≤ 500 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL

Sustancia	Concentración analizada
Biotina	≤ 410 nmol/L o ≤ 100 ng/mL
Factores reumatoides ^{d)}	≤ 2000 UI/mL

d) sólo muestras negativas

Criterio: Recuperación de las muestras positivas dentro de ± 20 %.
Recuperación de las muestras negativas ± COI de 0.2.

Al igual que sucede con otros ensayos de μ-captura, las IgM inespecíficas pueden interferir con el test. Cantidades en aumento de IgM inespecíficas pueden producir una reducción en la recuperación de muestras positivas con el test Elecsys CMV IgM.

Un resultado negativo para IgM anti-CMV, también en combinación con un resultado positivo para IgG anti-CMV, no descarta completamente la existencia de una infección aguda por CMV:

- Es posible que ciertos individuos portadores de la infección aguda en un estado incipiente no presenten cantidades detectables de anticuerpos IgM anti-CMV. En estas personas pueden obtenerse resultados limitrofos o bajos positivos con el test Elecsys CMV IgG que indican la presencia de una infección aguda precoz. Se recomienda entonces analizar una segunda muestra, p. ej. dentro de 2 a 3 semanas. La detección de IgM anti-CMV y/o un aumento significativo de los títulos de anticuerpos determinados con el test Elecsys CMV IgG en una segunda muestra corrobora el diagnóstico de una infección aguda por el CMV.^{15, 16}
- La respuesta inmune tras la infección de CMV varía considerablemente de individuo a individuo.

Algunas muestras de pacientes pueden generar resultados no reactivos con el test Elecsys CMV IgM, especialmente en la fase tardía de una infección aguda.

La detección de anticuerpos IgM contra el CMV en una única muestra no es suficiente para comprobar la existencia de una infección aguda por el CMV. En casos particulares, las concentraciones elevadas de anticuerpos IgM pueden persistir hasta durante años tras pasada la infección inicial. Para un diagnóstico más claro, se recomienda realizar pruebas de laboratorio adicionales o combinadas, tales como por ejemplo las pruebas de IgG anti-CMV o de avidéz de IgG y evaluar los resultados junto con el historial médico y los síntomas clínicos del paciente.

Interpretar con cautela los resultados obtenidos para pacientes portadores del HIV, para pacientes bajo tratamiento inmunosupresivo o para pacientes con otros trastornos que llevan a la inmunosupresión.

Aun no se han realizado pruebas con muestras de neonatos, de sangre umbilical, de pacientes antes de ser sometidos a trasplantes ni con muestras que no sean las de suero o plasma tales como muestras de orina, saliva o de líquido amniótico.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 18 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos especiales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Fármacos especiales

Fármaco	Concentración analizada
Ganciclovir	≤ 800 mg/L
Valganciclovir	≤ 900 mg/L

El suero de pacientes con una infección primaria por el virus de Epstein-Barr puede presentar resultados positivos en el test Elecsys CMV IgM. Este comportamiento es previsible ya que ambos virus pertenecen a la familia de los herpesvirus y la interferencia potencial en los ensayos de IgM anti-CMV es un hecho conocido.¹⁶

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del análisis, la estreptavidina o el ruténio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Elecsys CMV IgM



Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento del analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 801					
Muestra	Media COI	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE COI	CV %	DE COI	CV %
MH ^{e)} , negative	0.202	0.002	1.2	0.006	2.8
MH, ligeramente positiva	1.09	0.018	1.6	0.020	1.8
MH, altamente positiva	3.46	0.033	1.0	0.049	1.4
PC ^{f)} CMV IgM 1	0.225	0.002	0.9	0.006	2.6
PC CMV IgM 2	1.85	0.036	1.9	0.041	2.2

e) MH = muestra humana (serum/plasma)

f) PC = PreciControl

Especificidad analítica

433 muestras potencialmente interferentes fueron analizadas con el test Elecsys CMV IgM y un test de comparación de IgM anti-CMV incluyendo muestras:

- conteniendo anticuerpos contra HBV, HAV, HCV, HIV*, HTLV, EBV**, HSV***, VZV, Parvo B19***, rubéola****, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*
- conteniendo autoanticuerpos***** (ANA, anticuerpos anti-tisulares, FR)
- * HIV: 8 muestras discordantes en 70 muestras.
- ** EBV: 13 muestras discordantes en 48 muestras.
- ** HSV, Parvo B19: 1 muestra discrepante en cada grupo.
- **** Rubéola: 2 muestras discrepantes.
- ***** Autoanticuerpos: 7 muestras discordantes en 73 muestras.

Analizadas con el test Elecsys CMV IgM y un test de comparación, estas muestras presentaron una concordancia total del 92.3 % (381/413). 377 muestras fueron concordantemente negativas y 4 muestras, positivas. 20 muestras fueron indeterminadas tanto en el test Elecsys CMV IgM como en el test de comparación.

Sensibilidad clínica

Sensibilidad en infecciones primarias

En 4 centros se determinaron con el test Elecsys CMV IgM un total de 365 muestras congeladas de mujeres embarazadas con una infección primaria por CMV incluyendo muestras secuenciales y simples analizadas previamente con pruebas de IgM anti-CMV comerciales. Las muestras confirmadas como positivas y utilizadas para calcular la sensibilidad tenían un índice de avidez bajo o habían sido caracterizadas clínicamente. Las muestras indeterminadas se contaron como positivas. Del cálculo de la sensibilidad fueron excluidas las muestras con un índice alto de avidez, todas las muestras discrepantes, así como las concordantes negativas con un índice de avidez moderado.

Centro	N	Sensibilidad (%)	
		Test Elecsys CMV IgM	Test de comparación de IgM anti-CMV
1 ^{g)}	180	93.0 (106/114)	94.7 (108/114)
2	57	96.5 (55/57)	96.5 (55/57)

Centro	N	Sensibilidad (%)	
		Test Elecsys CMV IgM	Test de comparación de IgM anti-CMV
3	39 ^{h)}	91.2 (31/34)	79.4 (27/34)
	35 ⁱ⁾	93.1 (27/29)	100 (29/29)
4 ^{j)}	54	92.3 (48/52)	98.1 (51/52)

g) 66 muestras fueron excluidas debido a su avidez alta o moderada.

h) 5 muestras fueron excluidas debido a su avidez moderada y a resultados concordantemente negativos para IgM anti-CMV.

i) 6 muestras fueron excluidas debido a su avidez moderada/alta y a resultados concordantemente negativos para IgM anti-CMV.

j) 2 muestras fueron excluidas debido a su avidez moderada y a resultados discrepantes de IgM anti-CMV.

Especificidad en la infección pasada

En 4 centros se determinaron con el test Elecsys CMV IgM un total de 158 muestras congeladas de mujeres embarazadas con una infección por CMV pasada previamente analizadas con pruebas de CMV comerciales. Todas las muestras fueron preseleccionadas positivas para IgG anti-CMV, negativas para IgM anti-CMV y presentaron un alto índice de avidez bajo ausencia de una infección aguda.

Especificidad relativa en infecciones pasadas

Centro	N	Especificidad relativa (%)	
		Test Elecsys CMV IgM	Test de comparación de IgM anti-CMV
1 ^{k)}	48	98	100
2	30	100	100
3 ^{l)}	50	84	86
4	30	100	100

k) 1 muestra fue indeterminada con el test Elecsys CMV IgM y negativa con el test de comparación.

l) 8 muestras fueron positivas con el test Elecsys CMV IgM; 7 muestras presentaron resultados equivocados en el test de comparación.

Capacidad para reconocer las IgM persistentes tras una infección por CMV

En 3 centros se determinaron con el test Elecsys CMV IgM un total de 68 muestras congeladas de mujeres embarazadas previamente analizadas con pruebas de CMV IgM comerciales. Todas las muestras fueron preseleccionadas positivas para IgG anti-CMV e IgM anti-CMV y presentaron un alto índice de avidez bajo ausencia de una infección aguda.

Capacidad para reconocer IgM anti-CMV persistentes

Centro	N	Test Elecsys CMV IgM determinado/reactivo	Test de comparación de IgM anti-CMV determinado/reactivo
1 ^{m)}	20	20/6	20/20
2 ⁿ⁾	28	28/4	28/28
3 ^{o)}	20	20/7	20/20

m) 14 muestras fueron negativas discrepantes con el test Elecsys CMV IgM.

n) 24 muestras fueron negativas discrepantes con el test Elecsys CMV IgM.

o) 12 muestras fueron negativas discrepantes con el test Elecsys CMV IgM.

Especificidad en muestras negativas preseleccionadas

En 4 centros se determinaron con el test Elecsys CMV IgM un total de 173 muestras congeladas de mujeres embarazadas en las cuales fue excluida una infección por CMV. Las muestras fueron previamente analizadas con pruebas de IgM anti-CMV comerciales.

Centro	N	Especificidad (%)	
		Test Elecsys CMV IgM	Test de comparación de IgM anti-CMV
1	50	100	100
2 ^{p)}	50	98	100

Elecsys CMV IgM



Centro	N	Especificidad (%)	
		Test Elecsys CMV IgM	Test de comparación de IgM anti-CMV
3 ^{d)}	23	100	95.7
4	50	100	100

p) 1 muestra fue positiva con el test Elecsys CMV IgM.

q) 1 muestra fue equivocada en el test de comparación.

Especificidad clínica

Un total de 1646 muestras frescas provenientes de la rutina clínica (donantes de sangre, centro 1) fue analizado en 3 centros diferentes (pruebas de embarazo, centros 2 y 3) con el test Elecsys CMV IgM en comparación con pruebas de competidores. El test de avidez de IgG anti-CMV fue utilizado para resolver los resultados discrepantes.

Especificidad relativa tras resolución

Centro	N	Especificidad relativa Test Elecsys CMV IgM, %	Límite inferior de confianza, %
1 ^{a)}	511	98.8 (495/501)	97.4
2 ^{a)}	616	97.1 (574/591)	95.4
3 ^{a)}	519	97.0 (492/507)	95.2

r) 10 muestras fueron excluidas debido a su avidez moderada o a la falta de resultados para la avidez.

s) 10 muestras fueron confirmadas positivas por su bajo índice de avidez; 15 muestras fueron excluidas debido a resultados moderados o a la falta de resultados para la avidez.

t) 3 muestras fueron confirmadas positivas por su bajo índice de avidez; 9 muestras fueron excluidas debido a resultados moderados o a la falta de resultados para la avidez.

Centro	N	Especificidad relativa Test de comparación de IgM anti-CMV, %	Límite inferior de confianza, %
1 ^{a)}	511	96.6 (484/501)	94.6
2 ^{a)}	616	93.4 (552/591)	91.1
3 ^{a)}	519	92.9 (471/507)	90.3

u) 10 muestras fueron excluidas debido a su avidez moderada o a la falta de resultados para la avidez.

v) 10 muestras fueron confirmadas positivas por su bajo índice de avidez; 15 muestras fueron excluidas debido a resultados moderados o a la falta de resultados para la avidez.

w) 3 muestras fueron confirmadas positivas por su bajo índice de avidez; 9 muestras fueron excluidas debido a resultados moderados o a la falta de resultados para la avidez.

Referencias bibliográficas

- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-213.
- Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:521-530.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-743.
- Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:919-935.
- Coll O, Benoit G, Ville Y, et al. WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med* 2009;37:433-445.
- Joseph S, Beliveau C, Muecke C, et al. Cytomegalovirus as an occupational risk in daycare educators. *Paediatr Child Health* 2006;11:401-407.
- Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192-197.
- Lombardi G, Garofoli F, Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23Suppl3:45-48.
- Elliott SP. Congenital cytomegalovirus infection: an overview. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:432-436.
- Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1285-1293.
- Plosa EJ, Esbenschade JC, Fuller MP, et al. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev* 2012;33:156-163.
- Ross SA, Novak Z, Pati S, et al. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:466-474.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
- Genser B, Truschnik-Wilders M, Stünzner D, et al. Evaluation of Five Commercial Enzyme Immunoassays for the Detection of Human Cytomegalovirus-Specific IgM Antibodies in the Absence of a Commercially Available Gold Standard. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(1): 62-70.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

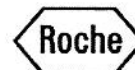
CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-28440186-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-3110-297-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.13 17:00:25 -03'00'

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.13 17:00:27 -03'00'



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

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-297/17-1

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (División Diagnóstica), se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:
Nombre Comercial: **1) ELECSYS CMV IgG; 2) ELECSYS CMV IgM y 3) ELECSYS CMV IgG AVIDITY.**

Indicación de uso: 1) TEST INMUNOLÓGICO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LOS ANTICUERPOS IgG DIRIGIDOS CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS EN SUERO Y PLASMA HUMANOS, CONCEBIDO PARA SER UTILIZADO EN EL INMUNOANALIZADOR Cobas e 801; 2) TEST INMUNOLÓGICO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE LOS ANTICUERPOS IgM DIRIGIDOS CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS EN SUERO Y PLASMA HUMANOS, CONCEBIDO PARA SER UTILIZADO EN EL INMUNOANALIZADOR Cobas e 801; 3) TEST INMUNOLÓGICO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE LA AVIDEZ DE LAS INMUNOGLOBULINAS G ESPECÍFICAS DEL CITOMEGALOVIRUS EN SUERO Y PLASMA HUMANOS, CONCEBIDO PARA SER UTILIZADO EN EL INMUNOANALIZADOR Cobas e 801.

Forma de presentación: 1) y 2) Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos, Cal 1 (1 vial x 1,0 ml) y Cal 2 (1 vial x 1,0 ml);

3) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos, reactivo de pretratamiento (PT: 1 vial x 5 ml), Cal 1 (2 viales x 1,0 ml) y Cal 2 (2 viales x 1,0 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 1) y 3) 18 (DIECIOCHO) meses, conservado a 2 y 8°C; 2) 15 (QUINCE) meses, conservado a 2 y 8°C.

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA).

Condición de Venta/Categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-587.

Expediente N° 1-47-3110-297/17-1

Disposición N° **7018** 11 JUL. 2018



Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.