

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative

**Prueba de ácidos nucleicos para uso
en los cobas[®] 5800/6800/8800 Systems**

*Para diagnóstico *in vitro**

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 192T

P/N: 09446109190

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 480T

P/N: 09448870190

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

P/N: 09446117190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Tabla de contenido

Uso previsto	5
Resumen y explicación de la prueba.....	5
Reactivos y materiales.....	7
Reactivos y controles de cobas® SARS-CoV-2 Qualitative	7
Reactivos cobas omni para la preparación de muestras	9
Requisitos de almacenamiento de los reactivos	10
Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System	11
Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems.....	12
Material adicional necesario para el cobas® 5800 System	13
Materiales necesarios adicionales para los cobas® 6800/8800 Systems	14
Kits de obtención alternativos para muestras en hisopo para uso en los cobas® 5800/6800/8800 Systems.....	15
Instrumentos y software necesarios.....	15
Precauciones y requisitos de manipulación	16
Advertencias y precauciones.....	16
Manipulación de reactivos	17
Buenas prácticas de laboratorio.....	17
Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras.....	18
Obtención de las muestras — tipos de muestras en torunda	18
Obtención <i>in situ</i> de muestra de exudado nasal (fosas nasales anteriores) por personal médico o mediante auto-toma	19
Obtención de las muestras — saliva	20
Transporte y almacenamiento — tipos de muestras en torunda.....	21
Transporte y almacenamiento — saliva	21

Instrucciones de uso 22

Notas sobre el procedimiento	22
Ejecución de la prueba cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative con muestras en torunda	22
Muestras obtenidas en cobas ® PCR Media, suero salino al 0,9 %, UTM-RT o UVT	22
Muestras obtenidas mediante el cobas ® PCR Media Uni, el Dual Swab Sample Kit o el cobas ® PCR Media junto con el cobas ® Uni Swab 100 Kit.....	23
Ejecución de la prueba cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative con muestras de saliva	24
Agrupación de muestras para las pruebas de SARS-CoV-2	25
Métodos de agrupación	25
Comunicación de los resultados del pool y pruebas de seguimiento	26
Realización de la prueba cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative en el cobas ® 5800 System	27
Realización de la prueba cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative en los cobas ® 6800/8800 Systems	28

Resultados 29

Control de calidad y validez de los resultados en el cobas ® 5800 System	29
Resultados del control en el cobas ® 5800 System	29
Interpretación de los resultados en el cobas ® 5800 System	30
Control de calidad y validez de los resultados en los cobas ® 6800/8800 Systems	31
Interpretación de los resultados en los cobas ® 6800/8800 Systems	31
Limitaciones del procedimiento	34
Utilización del agrupamiento en función de la prevalencia	35

Evaluación no clínica del rendimiento	36
Sensibilidad analítica (límite de detección) — tipos de muestras en torunda	36
Sensibilidad analítica (límite de detección) — tipos de muestras de saliva.....	38
Inclusividad.....	39
Precisión	39
Especificidad analítica/reactividad cruzada.....	40
Interferencia.....	42
Equivalencia de matrices — UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media y suero salino al 0,9 %.....	44
Fallo de todo el sistema.....	44
Contaminación por arrastre	44
Rendimiento en los pools de muestras.....	45
Evaluación clínica del rendimiento	47
Rendimiento con muestras clínicas — tipos de muestras en torunda	47
Rendimiento con muestras clínicas — muestra de saliva	48
Reproducibilidad.....	50
Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas.....	51
Información adicional	52
Características principales de la prueba	52
Símbolos	53
Asistencia técnica	54
Fabricante e importador.....	54
Marcas registradas y patentes	54
Copyright.....	54
Bibliografía.....	55
Revisión del documento.....	56

Uso previsto

El ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative para uso en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems es una prueba de RT-PCR a tiempo real para la detección cualitativa de los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras de saliva y exudado nasal anterior obtenidas por el propio paciente según las instrucciones del personal médico (recogidas *in situ*) y en muestras de exudado nasal, nasofaríngeo y orofaríngeo obtenidas de todo tipo de pacientes, tanto aquellos con sospecha de COVID-19 por parte del personal sanitario como aquellos sin síntomas u otros motivos de sospecha de COVID-19.

Esta prueba también está diseñada para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras agrupadas con hasta seis muestras individuales de exudado nasal obtenidas por el propio paciente con ayuda del personal médico (recogidas *in situ*) o de exudado nasal, nasofaríngeo y orofaríngeo obtenidas por el personal médico. Los resultados negativos de las muestras agrupadas deben tratarse como presuntamente negativos y, si no concuerdan con los signos y síntomas clínicos o si es necesario para el tratamiento del paciente, las muestras agrupadas deberán analizarse de forma individual. Las muestras incluidas en pools con un resultado positivo o presuntamente positivo deberán analizarse individualmente antes de la comunicación de un resultado. En las muestras agrupadas, es posible que no se detecten muestras con concentraciones bajas de ARN de SARS-CoV-2 a causa de la menor sensibilidad de las pruebas conjuntas.

Los resultados se utilizan para la detección de ARN del SARS-CoV-2. El ARN del SARS-CoV-2 generalmente es detectable en muestras respiratorias durante la fase aguda de la infección. Los resultados positivos indican la presencia de ARN del SARS-CoV-2, aunque quizás no muestren la presencia de ARN de SARS-CoV-2; para determinar el estado de infección del paciente, es necesario realizar la correlación clínica con el historial del paciente y otra información de diagnóstico. Los resultados positivos no descartan infecciones bacterianas o la coinfección con otros virus.

Los resultados negativos no excluyen la infección por SARS-CoV-2 y no deberían utilizarse como fundamento único para la toma de decisiones relativas al tratamiento de los pacientes. Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, el historial del paciente y la información epidemiológica.

El ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative se ha diseñado para su uso por parte de personal de laboratorio clínico con la formación pertinente en las técnicas de PCR a tiempo real y procedimientos de diagnóstico *in vitro*.

Resumen y explicación de la prueba

Explicación de la prueba

El ensayo **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative es una prueba cualitativa de ácidos nucleicos para uso en el **cobas**® 5800 System, el **cobas**® 6800 System o el **cobas**® 8800 System para la detección del ARN del nuevo coronavirus de 2019 (SARS-CoV-2) en muestras de saliva individuales recogidas en un recipiente de recogida vacío estéril y muestras individuales o agrupadas de exudado nasal, nasofaríngeo y orofaríngeo obtenidas en sistema de medio de transporte universal (Universal Transport Medium, UTM-RT) de Copan, en medio de transporte universal de virus (Universal Viral Transport, UVT) de BD™, **cobas**® PCR Media o en suero salino al 0,9 %. El control interno de ARN, utilizado para supervisar el proceso completo de preparación de la muestra y amplificación de la PCR, se introduce en cada muestra durante el procesamiento. Además, la prueba utiliza controles externos (control positivo de título bajo y un control negativo).

Principios del procedimiento

La prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR. El cobas® 5800 System se ha diseñado como un único instrumento integrado. Los cobas® 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión de datos automática se realiza mediante el software del cobas® 5800 System o de los cobas® 6800/8800 Systems, que asigna los resultados de las pruebas para todas las pruebas. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirse como informe.

La extracción de ácidos nucleicos de las muestras de paciente y de las moléculas de ARN del control interno añadido (RNA IC) se realiza simultáneamente. Los ácidos nucleicos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y los posibles inhibidores de la PCR se eliminan en los siguientes pasos de lavado, mientras que los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el buffer de elución a temperatura elevada. Los controles externos (positivo y negativo) se procesan del mismo modo.

La amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra se consigue mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos para la diana en una región no estructural ORF1 a/b exclusiva del SARS-CoV-2. Para la detección del pan-sarbecovirus se ha seleccionado además una región conservada en la cubierta de proteínas estructurales del gen E. Los conjuntos de detección para el pan-sarbecovirus también detectan el virus SARS-CoV-2.

La amplificación selectiva del control interno de ARN se consigue mediante el uso de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos para una secuencia no competitiva y que no tienen homología con el genoma del coronavirus. Para el proceso de amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable.

El reactivo de Master Mix de cobas® SARS-CoV-2 Qualitative contiene sondas de detección específicas para el tipo de coronavirus SARS-CoV-2, miembros del subgénero del sarbecovirus, y el ácido nucleico del control interno de ARN. Las sondas de detección del coronavirus y el control interno de ARN se marcan con marcadores fluorescentes exclusivos que actúan como emisores. Además, cada sonda dispone de un segundo marcador que actúa como silenciador. Cuando no se unen a la secuencia diana, las señales fluorescentes de las sondas intactas se eliminan mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación mediante PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN mono-catenario provoca la escisión de la sonda por la actividad de la exonucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisor y silenciador y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. Los dos marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite detectar y discriminar simultáneamente la diana amplificada del coronavirus y el control interno del ARN. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón). La enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa), que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, destruye los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, los amplicones nuevos no se destruyen porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

Reactivos y materiales

Los materiales suministrados para el ensayo cobas® SARS-CoV-2 Qualitative se detallan en la Tabla 1. Los materiales necesarios no proporcionados se indican en la Tabla 2, la Tabla 3, la Tabla 4, la Tabla 8, la Tabla 9 y la Tabla 10.

Consulte los apartados **Reactivos y materiales** y **Precauciones y requisitos de manipulación** para obtener información sobre los peligros del producto.

Reactivos y controles de cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

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

Tabla 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Almacenar a 2-8 °C Casete para 192 pruebas (P/N 09446109190) Casete para 480 pruebas (P/N 09448870190)			
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 192 pruebas	Cantidad por kit 480 pruebas
Solución de proteínasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % de proteínasa, glicerol EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Contiene subtilisina de <i>Bacillus subtilis</i> . Puede provocar una reacción alérgica.	22,3 ml	38 ml
Control interno de ARN (RNA IC)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,001 % de constructo de Armored RNA diferente del sarbecovirus que contiene regiones de secuencia específicas del cebador y la sonda (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,1 % de azida sódica	21,2 ml	38 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	21,2 ml	38 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	7,5 ml	14,5 ml
Reactivo 2 de Master Mix de SARS-CoV-2 QL (SARS-CoV-2 QL MMX-R2)	Buffer Tricina, acetato de potasio, < 18 % de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para los cebadores del SARS-CoV-2 y del sarbecovirus, < 0,01 % de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para el control interno, < 0,01 % de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente específicas para SARS-CoV-2, sarbecovirus y el control interno de ARN, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido, < 0,1 % de ADN polimerasa Z05D, < 0,10 % de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de azida sódica	9,7 ml	17,5 ml

Tabla 2 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit Almacenar a 2-8 °C (P/N: 09446117190)		
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit
Control positivo para SARS-CoV-2 QL (SARS-CoV-2 QL (+)C)	Buffer Tris, < 0,05 % de azida sódica, < 0,005 % de EDTA, 0,003 % de poli Ar, < 0,01 % de ADN plasmídico no infeccioso (microbiano) con secuencia de SARS-CoV-2, < 0,01 % de ADN plasmídico no infeccioso (microbiano) con secuencia de pan-sarbecovirus	16 ml (16 × 1 ml)

Tabla 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit Almacenar a 2-8 °C (P/N 09051953190)		
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit
Control negativo para el buffer de cobas® (BUF (-) C)	Buffer Tris, < 0,1 % de azida sódica, EDTA, 0,002 % de ARN poli Ar (sintético)	16 ml (16 × 1 ml)

Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

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

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No aplicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	43 % (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5 % (p/v) de polidocanol***, 2 % (p/v) de ditiotreititol***, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 PELIGRO H302 + H332: Nocivo en caso de ingestión o inhalación. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H411: Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección/protección para los oídos. P303 + P361 + P353: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua. P304 + P340 + P310: EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico. P305 + P351 + P338 + P310: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico. P391: Recoger los derrames. 593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1 % de metil-4-hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

* Estos reactivos no están incluidos en los kits de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 8 y Tabla 9).

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

*** Sustancia peligrosa.

09467157001-02ES

Doc Rev. 2.0

Requisitos de almacenamiento de los reactivos

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

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

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

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	2-8 °C
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	2-8 °C
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	2-8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2-8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas omni Wash Reagent	15-30 °C

Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System

Los reactivos cargados en el cobas® 5800 System se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos del cobas® 5800 System.

Tabla 6 Condiciones de caducidad de los reactivos del cobas® 5800 System

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 36 días**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 36 días**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	No caducado	No aplicable*	No aplicable	Máx. 36 días**
cobas® Buffer Negative Control Kit	No caducado	No aplicable*	No aplicable	Máx. 36 días**
cobas omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable

* Reactivo de un solo uso.

** El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en el cobas® 5800 System.

Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems

Los reactivos cargados en los cobas® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. Los cobas® 6800/8800 Systems solamente permiten utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 7. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 7 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems.

Tabla 7 Condiciones de caducidad de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 40 horas**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 20 series	Máx. 20 horas**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	No caducado	No aplicable*	No aplicable	Máx. 8 horas**
cobas® Buffer Negative Control Kit	No caducado	No aplicable*	No aplicable	Máx. 10 horas**
cobas omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable

* Reactivo de un solo uso.

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

Material adicional necesario para el cobas® 5800 System

Tabla 8 Material y fungibles para el uso en el cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Punta CORE TIPS con filtro, 1 ml	04639642001
Punta CORE TIPS con filtro, 300 µl	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
o	o
Bolsa para residuos sólidos con complemento	08030073001
Tubos secundarios cobas omni 13 × 75 (opcional)	06438776001
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcional)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050*,**	03143449001
RD5 RACK — RD Standard rack 0001-0050 LR*,**	11902997001
Transportador de tubos de 16 posiciones*	09224319001
Transportador de racks de 5 posiciones*	09224475001

* Póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras.

** El rack MPA de 16 mm o el transportador de tubos de 16 posiciones son los racks preferidos para uso con muestras recogidas en tubos **cobas®** PCR Media. Si se utilizan racks RD5, asegúrese de rellenar los tubos de muestras al menos con el volumen de entrada de muestra mínimo recomendado. Los tubos están más elevados en un rack RD5 debido a la junta de goma situada en el fondo de cada posición para tubo. Por lo tanto, es posible que al utilizar racks RD5, el sistema acepte tubos por debajo del volumen de entrada de muestra mínimo y provoque errores de pipeteo posteriores en la serie.

Materiales necesarios adicionales para los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 9 Materiales y fungibles para el uso en los cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos y recipiente de residuos sólidos o Bolsa para residuos sólidos con complemento y kit del cajón	07435967001 y 07094361001 o 08030073001 y 08387281001
Tubos secundarios cobas omni 13 × 75 (opcional)	06438776001
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcional)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050*,**	03143449001
RD5 RACK — RD Standard rack 0001-0050 LR*,**	11902997001

* Se necesitan racks MPA de 16 mm y racks RD5 para la prueba **cobas®** SARS-COV-2 Qualitative. póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

** El rack MPA de 16 mm es el rack preferido para su uso con muestras recogidas en tubos **cobas®** PCR Media. Si se utilizan racks RD5, asegúrese de rellenar los tubos de muestras al menos con el volumen de entrada de muestra mínimo recomendado. Los tubos están más elevados en un rack RD5 debido a la junta de goma situada en el fondo de cada posición para tubo. Por lo tanto, es posible que al utilizar racks RD5, el sistema acepte tubos por debajo del volumen de entrada de muestra mínimo y provoque errores de pipeteo posteriores en la serie.

Kits de obtención alternativos para muestras en hisopo para uso en los cobas® 5800/6800/8800 Systems

Tabla 10 Kits de obtención de muestras alternativos utilizados con la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative para muestras en torunda

Kit para la obtención de muestras	P/N
cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit	07958030190
cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit	07958021190
cobas® PCR Media 100 Tube Kit	06466281190
cobas® Uni Swab 100 Kit	09205098190

Instrumentos y software necesarios

El software cobas® 5800 y el paquete de análisis cobas® SARS-CoV-2 Qualitative para el cobas® 5800 System deben instalarse en el instrumento cobas® 5800. El software Data Manager y el PC para el cobas® 5800 System se suministran con el sistema.

El software cobas® 6800/8800 Systems y el paquete de análisis cobas® SARS-CoV-2 Qualitative para los cobas® 6800/8800 Systems deben estar instalado en los instrumentos. El IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

Tabla 11 Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (plataforma móvil)	05524245001 o 06379672001
cobas® 6800 System (plataforma fija)	05524245001 o 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras (solo para los cobas® 6800/8800 Systems)	06301037001

Consulte la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario del cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800 Systems para obtener información adicional.

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

Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones

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

- Para diagnóstico *in vitro*.
- Los resultados positivos indican la presencia de ARN del SARS-CoV-2.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados que se describen en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.^{1,2} Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative y los cobas® 5800/6800/8800 Systems.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5 % en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10) o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- Se recomienda la utilización de pipetas estériles desechables y puntas de pipetas sin nucleasa. Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- **Es posible que algunas muestras positivas no sean detectadas cuando están diluidas y se analizan en pools.** La concentración de ARN del SARS-CoV-2 se reduce cuando una muestra positiva se agrupa con otras muestras y esta reducción se corresponde de forma inversamente proporcional con el tamaño del pool. Por ejemplo, si solo hay una muestra positiva en un pool de 6, la concentración de la muestra original debería ser 6 veces mayor que el límite de detección del ensayo para que la concentración del pool esté dentro del límite de detección.
- Informe a la autoridad competente local de cualquier incidente grave que pueda tener lugar durante la realización del ensayo.
- La fiabilidad de los resultados de las muestras de saliva depende de la correcta obtención, manipulación y almacenamiento de las muestras. En el caso de observarse partículas visibles o decoloración de la muestra de saliva, detenga el procesamiento de la muestra y pida al paciente que proporcione una muestra nueva. Las partículas de comida y unos niveles elevados de mucina podrían causar errores en el procesamiento de la muestra de saliva.

Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas omni** Lysis Reagent contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- La prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, el **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, el **cobas**® Buffer Negative Control Kit, el **cobas omni** MGP Reagent y el **cobas omni** Specimen Diluent contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el **cobas omni** Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y los kits de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, el **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, el **cobas**® Buffer Negative Control Kit y los reactivos **cobas omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5 % en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70 %.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas**® 5800 o **cobas**® 6800/8800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario o la Guía del usuario de los **cobas**® Systems para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

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

Obtención de las muestras — tipos de muestras en torunda

Asegúrese de utilizar el dispositivo de recogida correcto con el tipo de muestra adecuado según la tabla siguiente:

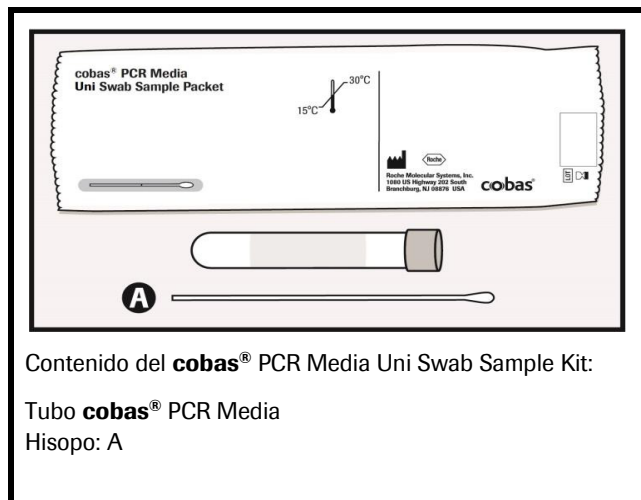
Tabla 12 Resumen de dispositivos de recogida y tipos de muestra

Dispositivo de recogida	Tipo de muestra		
	Nasofaríngea	Orofaringéa	Nasal
Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	✓	✓	✓
BD™ Universal Viral Transport (UVT)	✓	✓	✓
cobas ® PCR Media Uni Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Dual Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Kit (y PCR Media Kit de 100 tubos)			✓
Suero salino al 0,9 %			✓

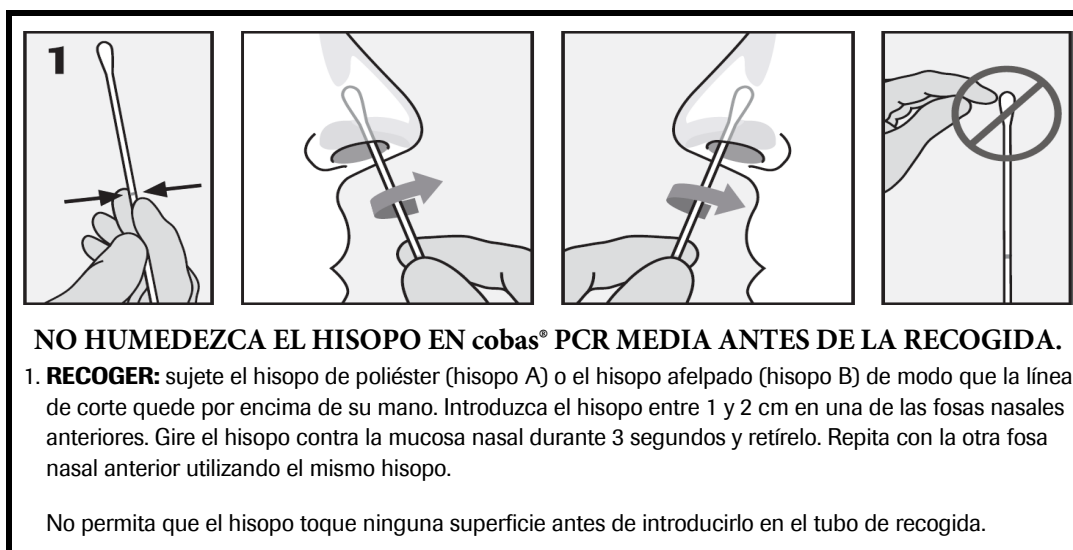
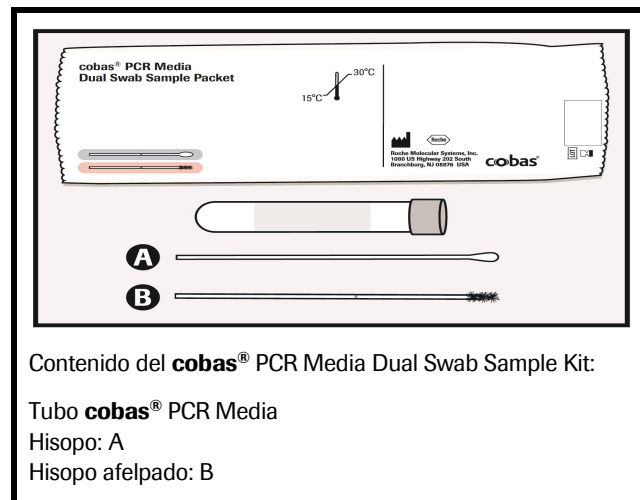
- Recoja las muestras de exudado nasal, nasofaríngeo y orofaríngeo de acuerdo con la técnica de recogida estándar mediante torundas afelpadas o con punta de poliéster y colóquelas inmediatamente en 3 ml de medio de transporte universal (UTM-RT) de Copan o de transporte universal de virus (UVT) de BD™.
- Recoja muestras de exudado nasal de acuerdo con la técnica de recogida estándar mediante torundas afelpadas o con punta de poliéster y colóquelas inmediatamente en el tubo **cobas**® PCR Media del **cobas**® PCR Media Kit (P/N 06466281190).
- Recoja muestras de exudado nasal mediante el **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) o el **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190) conforme a las instrucciones que se muestran abajo.
- Consulte las instrucciones de uso de los dispositivos de recogida para conocer la información sobre peligros.

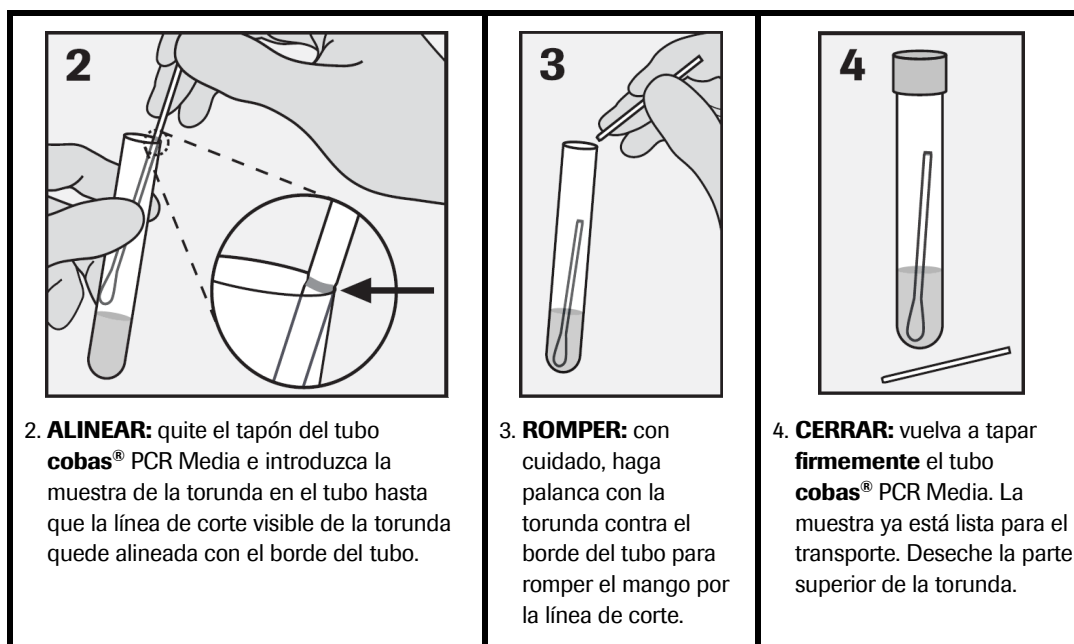
Obtención *in situ* de muestra de exudado nasal (fosas nasales anteriores) por personal médico o mediante auto-toma

ADVERTENCIA: NO HUMEDezca EL HISOPO EN cobas® PCR MEDIA ANTES DE LA RECOGIDA.



O





2. **ALINEAR:** quite el tapón del tubo **cobas®** PCR Media e introduzca la muestra de la torunda en el tubo hasta que la línea de corte visible de la torunda quede alineada con el borde del tubo.

3. **ROMPER:** con cuidado, haga palanca con la torunda contra el borde del tubo para romper el mango por la línea de corte.

4. **CERRAR:** vuelva a tapar **firmermente** el tubo **cobas®** PCR Media. La muestra ya está lista para el transporte. Deseche la parte superior de la torunda.

- Recoja las muestras de hisopo nasal de acuerdo con la técnica de recogida estándar mediante hisopos afelpados o con punta de poliéster y colóquelos inmediatamente en 3 ml de suero salino al 0,9 %.

Obtención de las muestras — saliva

- NO coma ni se cepille los dientes 60 minutos antes de la obtención de la muestra de saliva.
- Recoja la saliva del suelo de la boca y deje que se acumule sin tragarla. No tosa.
- Escupa la saliva recogida de forma pasiva en un recipiente de recogida estéril.
- Repita el procedimiento anterior hasta que recoger como mínimo 1 ml y como máximo 5 ml de saliva en el recipiente.
- Vuelva a colocar el tapón del recipiente de recogida de saliva.
- Devuelva el recipiente de recogida de saliva.

La saliva sin procesar debe licuarse en el plazo de 9 días tras su recogida (48 horas a 2-25 °C seguidas de 7 días por debajo de -18 °C) estimando el volumen de saliva y añadiendo el doble de la cantidad de suero salino al 0,9 % al recipiente de recogida de saliva. Después de añadir el suero salino, la muestra debe mezclarse (p. ej., agitándose durante 10-20 segundos) antes del almacenamiento o procesamiento posterior.

Transporte y almacenamiento — tipos de muestras en torunda

- El transporte de las muestras recogidas debe cumplir todas las normativas aplicables para el transporte de agentes etiológicos.
- Muestras recogidas en UTM-RT®:
 - Después de la recogida, las muestras pueden almacenarse durante un máximo de 48 horas a una temperatura de 2-25 °C, seguidas de hasta 3 días a 2-8 °C y hasta 30 días a ≤ -70 °C.
- Muestras recogidas en cobas® PCR Media:
 - Después de la recogida, las muestras pueden almacenarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de 2-25 °C, seguidas de hasta 3 días a 2-8 °C y hasta 30 días a ≤ -70 °C.
- Muestras recogidas en suero salino al 0,9 %:
 - Después de la recogida, las muestras pueden almacenarse durante un máximo de 48 horas a una temperatura de 2-25 °C, seguidas de hasta 3 días a 2-8 °C y hasta 30 días a ≤ -70 °C.
- Las muestras se mantienen estables hasta un máximo de dos ciclos de congelación/descongelación si se congelan a ≤ -70 °C.

Transporte y almacenamiento — saliva

- El transporte de las muestras recogidas debe cumplir todas las normativas aplicables para el transporte de agentes etiológicos.
- Muestras de saliva sin procesar recogidas en un dispositivo de obtención de polipropileno:
 - Después de la recogida, las muestras pueden almacenarse durante un máximo de 48 horas a una temperatura de 2-25 °C, seguidas de hasta 7 días a ≤ -18 °C.
- Saliva licuada:
 - Tras añadir 2 partes de suero salino al 0,9 % y una mezcla intensiva, las muestras de saliva licuada pueden almacenarse hasta 48 horas a 2-25 °C, seguidas de hasta 7 días a 2-8 °C.

Instrucciones de uso

Notas sobre el procedimiento

- No utilice la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, el cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, el cobas® Buffer Negative Control Kit ni ningún reactivo cobas omni después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Asegúrese de que las etiquetas de código de barras de los tubos de muestras puedan verse a través de las aberturas laterales de los racks de muestras. Consulte la Guía del usuario del cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800 Systems para conocer las especificaciones de códigos de barras adecuadas e información adicional sobre la carga de tubos de muestras.
- Consulte la Asistencia al usuario o la Guía del usuario del cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800 Systems para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

Ejecución de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative con muestras en torunda

Para el análisis de muestras en torunda, la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative puede realizarse con un volumen de muestra mínimo de 0,6 ml en un tubo secundario cobas omni para muestras obtenidas en el medio de transporte universal (UTM-RT) de Copan, el medio de transporte universal de virus (UVT) de BD™, cobas® PCR Media o en suero salino al 0,9 %. Las muestras obtenidas mediante el cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit o el cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit pueden analizarse en su tubo de recogida primario con un volumen de muestra mínimo de 1,0 ml.

Muestras obtenidas en cobas® PCR Media, suero salino al 0,9 %, UTM-RT o UVT

Las muestras obtenidas en tubos compatibles con los cobas® 5800 y los cobas® 6800/8800 Systems pueden cargarse directamente en los cobas® 5800 y los cobas® 6800/8800 Systems. Las muestras obtenidas en el medio de transporte universal (Universal Transport Medium, UTM-RT) de Copan, el medio de transporte universal de virus (Universal Viral Transport, UVT) de BD™, cobas® PCR Media o en tubos con suero salino al 0,9 % que no sean compatibles con los cobas® 5800 y los cobas® 6800/8800 Systems deben transferirse a un tubo secundario antes de su procesamiento en los cobas® 5800 y los cobas® 6800/8800 Systems. El tubo secundario cobas omni es la opción preferida. Las muestras deben procesarse utilizando la selección de tipo de muestra de la interfaz de usuario tal como se describe en la Tabla 13. Hay disponibles tubos adicionales para el análisis con la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. Póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener instrucciones detalladas para el análisis y una lista de pedido de tubos primarios y tubos secundarios compatibles con los instrumentos.

Extreme siempre la precaución al transferir las muestras de los tubos de recogida primarios a los tubos secundarios.

Utilice pipetas con puntas con filtro para aerosol o desplazamiento positivo para manipular las muestras.

Utilice siempre una punta de pipeta nueva para cada muestra.

Asegúrese de que las muestras alcancen la temperatura ambiente antes de transferirlas a un tubo secundario cobas omni.

Siga los pasos que se indican a continuación para transferir la muestra de paciente de un tubo de recogida primario a un tubo secundario **cobas omni**:

- Desenrosque el tapón del tubo primario de muestra.
- Levante el tapón y los hisopos que haya a fin de poder introducir una pipeta en el tubo de la muestra.
- Transfiera 0,6 ml al tubo secundario preparado con código de barras.
- Transfiera el tubo secundario a un rack. Cierre el tapón del tubo primario de muestra.

Muestras obtenidas mediante el cobas® PCR Media Uni, el Dual Swab Sample Kit o el cobas® PCR Media junto con el cobas® Uni Swab 100 Kit

Las muestras obtenidas mediante el **cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit** o el **cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit** o el **cobas® PCR Media** junto con el **cobas® Uni Swab 100 Kit** deben estar destapadas y pueden cargarse directamente en racks para su procesamiento en los **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. No es necesario transferir la muestra a un tubo secundario. Los tubos **cobas® PCR Media** están adaptados para el MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 (P/N 03143449001) o el transportador de tubos de 16 posiciones (P/N 09224319001) y pueden procesarse con el hisopo dentro del tubo. Las muestras obtenidas mediante el **cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit** o el **cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kits** o el **cobas® PCR Media** junto con el **cobas® Uni Swab 100 Kit** deben procesarse seleccionando el tipo de muestra “**cobas® PCR Media swab**” en la interfaz de usuario de la prueba **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, tal como se describe en la Tabla 13.

Una muestra en torunda recogida correctamente debe tener una sola torunda con el mango partido por la línea de corte. Si el mango se parte por encima de la línea de corte será más largo de lo normal y es posible que se tenga que doblar para que quepa en el tubo **cobas® PCR Media**. Esto podría obstruir el sistema de pipeteo y causar la pérdida de la muestra, de los resultados de la prueba y/o daños mecánicos en el instrumento. En el caso de que una muestra en hisopo presente un mango mal partido, extraiga el hisopo antes de procesar la muestra en los **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Extreme la precaución a la hora de eliminar los hisopos de muestras; para prevenir la contaminación, evite las salpicaduras o tocar otras superficies con los hisopos durante su eliminación.

La existencia de tubos primarios de muestras en hisopo **cobas® PCR Media** sin hisopo o con dos hisopos significa que no han sido recogidos de acuerdo con las instrucciones de uso de su respectivo kit de obtención de muestras y, por lo tanto, no deberían analizarse. Si resulta imprescindible analizar la muestra que contiene dos hisopos en los tubos primarios **cobas® PCR Media**, transfiera 0,6 ml al tubo secundario preparado con código de barras.

En ocasiones, las muestras en hisopo entrantes contienen demasiado moco, lo que puede causar errores de pipeteo en los **cobas® 5800/6800/8800 Systems** (p. ej., un coágulo u otras obstrucciones). Antes de volver a analizar las muestras que presentaron coágulos durante el procesamiento inicial, extraiga y deseche el hisopo y luego vuelva a tapar y agitar estas muestras durante 30 segundos para dispersar el exceso de moco.

Las muestras recogidas en hisopo se pueden procesar dos veces en los **cobas® 5800/6800/8800 Systems** siempre y cuando el hisopo permanezca dentro del tubo de recogida. Si se debe realizar un análisis adicional, o si la primera prueba falla a causa de un error de pipeteo de la muestra (p. ej., un coágulo u otra obstrucción), se debe extraer el hisopo y el volumen de fluido restante ha de ser de al menos 1,0 ml.

Ejecución de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative con muestras de saliva

Las muestras de saliva sin procesar recogidas en un recipiente de polipropileno estéril deben licuarse antes de su procesamiento. Para el licuado, debe estimarse el volumen de la saliva sin procesar y añadirse el doble de cantidad de suero salino al 0,9 %. El dispositivo de recogida debe volverse a tapar y la solución debe mezclarse (p. ej., agitando durante 10-20 segundos) antes de la transferencia necesaria a un tubo secundario y el procesamiento en los cobas® 5800/6800/8800 Systems. El tubo secundario **cobas omni** es la opción preferida. Las muestras de saliva licuada transferidas a tubos secundarios deben procesarse seleccionando el tipo de muestra "Saliva" en la interfaz de usuario de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Extreme siempre la precaución al transferir las muestras de los recipientes de recogida primarios a los tubos secundarios.

Utilice pipetas con puntas con filtro para aerosol o desplazamiento positivo para manipular las muestras.

Utilice siempre una punta de pipeta nueva para cada muestra.

Asegúrese de que las muestras alcancen la temperatura ambiente antes de licuarlas y transferirlas a un tubo secundario.

Siga los pasos que se indican a continuación para transferir muestras de saliva de un recipiente de recogida primario a un tubo secundario:

- Desenrosque el tapón del recipiente primario de muestra y levante el tapón.
- Estime el volumen de la saliva sin procesar y añada el doble de cantidad de suero salino al 0,9 %.
- Vuelva a tapar el recipiente y mezcle (p. ej., agitando durante 10-20 segundos) hasta obtener una solución homogénea.
- Desenrosque el tapón del recipiente primario de muestra y levante el tapón.
- Transfiera 1,2 ml al tubo secundario preparado con código de barras.
- Cierre el tapón del recipiente primario de muestra.
- Transfiera el tubo secundario al rack.

Tabla 13 Selección del tipo de muestra en la interfaz de usuario de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Tipo de kit de recogida/matriz	Volumen mínimo (ml) Tubo de procesamiento	Procesar como tipo de muestra
Copan Universal Transport Medium BD™ Universal Viral Transport Suero salino al 0,9 % cobas® PCR Media Kit	0,6 ml Tubo secundario cobas omni	VTM
cobas® PCR Media Uni o Dual Swab Sample Kit cobas® PCR Media Kit junto con el cobas® Uni Swab 100 Kit	1,0 ml Tubo primario	cobas® PCR Media swab
Saliva licuada en un recipiente de polipropileno estéril	1,2 ml Tubo secundario cobas omni	Saliva

Agrupación de muestras para las pruebas de SARS-CoV-2

Con la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative pueden analizarse pools de hasta 6 muestras. El tamaño del pool utilizado por el laboratorio debe basarse en las ganancias de eficiencia requeridas, la tasa de positividad del SARS-CoV-2 en la población analizada y en los posibles riesgos del análisis en pools. No se ha validado la combinación de varios tipos de muestra en un pool.

Cuando la disponibilidad de recursos sea suficiente para satisfacer la demanda de pruebas, se recomienda a los laboratorios considerar si los riesgos de una sensibilidad reducida de la prueba para los pools superan los beneficios de la conservación de recursos.

- Emplee un procedimiento que garantice la trazabilidad entre los ID de las muestras individuales y los ID de los pools.
- Para reducir la posible contaminación de los cobas® 5800/6800/8800 Systems, no transfiera las muestras a los tubos secundarios mientras que las muestras se encuentren en los racks de 5 posiciones de Roche (RD5 y/o MPA y/o el transportador de tubos de 16 posiciones).
- Asegúrese de utilizar las técnicas de manipulación de muestras adecuadas para reducir el riesgo de contaminación cruzada de los pools y las muestras de paciente originales.

Nota: la agrupación de las muestras no se aplica a las muestras de saliva.

Métodos de agrupación

1. Identifique un tubo secundario con etiqueta exclusiva para la agrupación.
2. Asocie las muestras que se agruparán a la identificación del tubo del pool mediante una hoja de trabajo de agrupación o un sistema de rastreo de muestras validado.
3. Roche recomienda la utilización de una cabina de seguridad biológica u otra medida de seguridad aprobada durante la manipulación (p. ej., transferencia de la muestra al tubo secundario).
4. Para realizar una agrupación de forma manual, es recomendable trabajar únicamente con las muestras de un solo pool a la vez.
5. Asegúrese de que cada muestra tiene el volumen suficiente para la construcción del pool y cualquier prueba de resolución (deconvolución del pool) que pueda ser necesaria. Ejemplo: para pools de 6, se requiere un volumen mínimo de 100 µl (para el pool) más 600 µl (para la resolución) para un volumen de muestra mínimo de 700 µl antes de realizar la agrupación (Tabla 14).

Tabla 14 Volúmenes de muestra mínimos para la agrupación

Tamaño del pool	Volumen requerido para el pool (ml)	Volumen requerido para la prueba de resolución (ml)	Volumen mínimo requerido antes de la agrupación (ml)
6	0,100	0,600	0,700
5	0,120	0,600	0,720
4	0,150	0,600	0,750
3	0,200	0,600	0,800
2	0,300	0,600	0,900

6. Para preparar el pool, utilice una micropipeta calibrada con una punta de pipeta nueva para cada muestra y pipetee con cuidado cada una de las muestras asociadas a ese pool en el tubo secundario adecuado.
7. Asegúrese de mezclar bien después de añadir todas las muestras al tubo secundario (p. ej., pipeteando hacia arriba y hacia abajo). Preste atención para no crear burbujas, espuma o aerosoles durante la mezcla.
8. Para realizar el pool de forma manual, se recomienda realizar una comparación visual del volumen de muestra agrupado en el tubo secundario con un tubo secundario que contenga el volumen diana de pool. Si el nivel del tubo del pool es inferior o superior a volumen del pool estándar, descarte el pool preparado manualmente y vuelva a prepararlo.
9. Procese las muestras agrupadas tal como se describe en la Ilustración 1 y la Ilustración 2.

Comunicación de los resultados del pool y pruebas de seguimiento

La interpretación de los resultados del pool es la misma que para los resultados individuales que se describe en el apartado **Interpretación de los resultados**.

- Si el resultado del pool es negativo, cada una de las muestras integrantes puede comunicarse como negativa. El informe de resultados debería incluir un comentario sobre la utilización de un agrupamiento durante el análisis. Consulte el apartado **Advertencias y precauciones** para obtener información adicional sobre la sensibilidad disminuida de las pruebas de agrupaciones.
- Si el resultado del pool es positivo o presuntamente positivo, deberá repetirse el análisis de cada una de las muestras integrantes como una muestra individual independiente. Utilice el sistema de rastreo definido por el laboratorio para garantizar que se analizan las muestras individuales correctas. Los resultados de las pruebas individuales sustituyen al resultado del pool.

Realización de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en el cobas® 5800 System

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario de los cobas® 5800 Systems. La Ilustración 1 siguiente resume el procedimiento.

Ilustración 1 Procedimiento de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en el cobas® 5800 System

1	Inicie una sesión en el sistema.
2	Carga de las muestras en el sistema: • Cargue los racks de muestras en el sistema. • El sistema se prepara automáticamente. • Solicite las pruebas.
3	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los miniracks de control. • Cargue las puntas de procesamiento. • Cargue las puntas de elución. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el casete de MGP. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
4	Seleccione el botón de inicio de procesamiento en la interfaz de usuario para iniciar la serie analítica. Las series siguientes se iniciarán de forma automática si no se posponen manualmente.
5	Revise y exporte los resultados.
6	Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario. Limpieza del instrumento: • Descargue los miniracks de control vacíos. • Descargue el casete de reactivo específico de la prueba vacío. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Realización de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en los cobas® 6800/8800 Systems

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario o la Guía del usuario de los cobas® 6800/8800 Systems. La Ilustración 2 siguiente resume el procedimiento.

Ilustración 2 Procedimiento de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en los cobas® 6800/8800 Systems

1	Inicie una sesión en el sistema. Pulse el botón “Iniciar” para preparar el sistema. Solicite las pruebas.
2	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los casetes de control. • Cargue las puntas de pipeta. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue el reactivo MGP. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
3	Carga de las muestras en el sistema: • Cargue los racks de muestras y los racks para puntas obstruidas en el módulo de suministro de muestras. • Confirme que las muestras han sido aceptadas en el módulo de transferencia.
4	Inicio manual de la serie analítica mediante el botón “Iniciar manualmente” de la interfaz de usuario o inicio automático después de 120 minutos o cuando la serie esté llena
5	Revise y exporte los resultados.
6	Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario. Limpieza del instrumento: • Descargue los casetes de control vacíos. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Resultados

Los cobas® 5800/6800/8800 detectan el SARS-CoV-2 automáticamente para cada muestra y control procesados individualmente, además de mostrar los resultados individuales para cada diana, la validez de la prueba y los resultados globales de los controles.

Control de calidad y validez de los resultados en el cobas® 5800 System

- Se procesan un cobas® Buffer Negative Control [BUF (-) C] y un control positivo [SARS-CoV-2 QL (+) C] al menos cada 72 horas y con cada lote de kit. Los controles positivos y/o negativo pueden programarse con mayor frecuencia en función de los procedimientos de laboratorio y/o la reglamentación local.
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software del cobas® 5800 System como en el informe para garantizar la validez de los resultados.

El software cobas® 5800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos o negativos fallan.

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

Resultados del control en el cobas® 5800 System

Los resultados de los controles se muestran en el software del cobas® 5800, en la aplicación de controles.

- Los controles se marcan como “Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todas las dianas del control se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “No válido” en la columna “Resultados de control” cuando todas o alguna de las dianas del control se han notificado como no válidas.
- Los controles marcados como “No válido” muestran un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que el control se ha notificado como no válido, además de información sobre el aviso.
- Si uno de los controles no es válido, repita el análisis de todos los controles y de todas las muestras asociadas.

Interpretación de los resultados en el cobas® 5800 System

Los resultados de las muestras se muestran en el software del cobas® 5800 System, en la aplicación de resultados.

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

Tabla 15 Ejemplo de visualización de resultados de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en el cobas® 5800 System

ID muestra*	Prueba	Resultado de control	Avisos**	Estado	Resultado		Fecha/Hora creación
Sample_01	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	SCoV2-QL	Invalid		Released	Invalid	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarB Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarB Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_E1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	SCoV2-QL	Valid		Released	Invalid	PanSarB Positive	7/7/2021 8:27:39 AM

* La tabla es válida para todos los tipos de muestra usados.

** El resumen de resultados muestra un símbolo de aviso en caso de resultados no válidos. Encontrará descripciones detalladas de los avisos en los detalles del resultado.

- Las muestras asociadas con las series de control válidas se muestran como “Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todos los resultados de las dianas del control se han notificado como válidos. Las muestras asociadas con las series de control erróneas se muestran como “No válido” en la columna “Resultados de control” si los resultados de control se notifican como no válidos.
- Si los controles asociados al resultado de una muestra no son válidos, se añade un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
 - Q05D: fallo de validación del resultado por un control positivo no válido.
 - Q06D: fallo de validación del resultado por un control negativo no válido.
- Los valores en la columna “Resultado” para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 15 anterior.
- Si una o más dianas de la muestra están marcadas como “No válido”, el software cobas® 5800 muestra un aviso en la columna de avisos. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que la(s) diana(s) de la muestra se ha notificado como no válidas, además de información sobre el aviso.

Control de calidad y validez de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

- En cada serie se procesa un **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] y un Positive Control [SARS-CoV-2 QL (+)C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software **cobas**® 6800/8800 Systems como en los informes para garantizar la validez de la serie.
- Todos los avisos están descritos en la Guía del usuario de los **cobas**® 6800/8800 Systems.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los controles. Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie.

El software **cobas**® 6800/8800 Systems valida automáticamente los resultados según el resultado del control negativo y del control positivo.

Interpretación de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

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

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.
- En la Tabla 16 se muestran ejemplos de visualización de resultados de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative.
- Las columnas “Válido” y “Resultado general” no son aplicables a los resultados de las muestras de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative.
- Los resultados no válidos para una o varias combinaciones de dianas son posibles y se comunican específicamente para cada diana. Si el resultado de una diana individual no es válido, no se puede determinar la presencia o la ausencia de esa diana en particular.
- Otros resultados de diana válidos inicialmente pueden interpretarse tal como se describe en la Tabla 17.

Tabla 16 Ejemplo de visualización de resultados de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en los cobas® 6800/8800 Systems

Prueba	ID muestra	Válido*	Avisos	Tipo de muestra	Resultado general*	Diana 1	Diana 2
SCoV2-QL	Sample_01	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative
SCoV2-QL	Sample_C1	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid
SCoV2-QL	Sample_B1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Positive
SCoV2-QL	Sample_B2	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarβ Positive
SCoV2-QL	Sample_D1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative
SCoV2-QL	Sample_A6	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarβ Negative
SCoV2-QL	Sample_E1	NA	C01H2	VTM	NA	SCoV2 Positive	Invalid
SCoV2-QL	Sample_A2	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	PanSarβ Positive
SCoV2-QL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
SCoV2-QL	C161420284093009580264	Yes		SCoV2-QL (+) C	Valid	Valid	Valid

* Las columnas “Válido” y “Resultado general” no son aplicables a los resultados de las muestras de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. Consulte la Tabla 17, Interpretación de los resultados de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, para obtener instrucciones específicas sobre la interpretación de los resultados de la prueba.

Tabla 17 Interpretación de los resultados de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Diana 1	Diana 2	Interpretación
SCoV2 Positive	PanSarb Positive	Todos los resultados de las dianas son válidos. Se ha detectado un resultado para ARN de SARS-CoV-2.
SCoV2 Positive	PanSarb Negative	Todos los resultados de las dianas son válidos. Se ha detectado un resultado para ARN de SARS-CoV-2. Un resultado positivo para la diana 1 y un resultado negativo para la diana 2 sugieren 1) una muestra en concentraciones cercanas o inferiores al límite de detección de la prueba, 2) una mutación en la región de la diana 2 o 3) otros factores.
SCoV2 Negative	PanSarb Positive	Todos los resultados de las dianas son válidos. El resultado para ARN de SARS-CoV-2 es presuntamente positivo. Un resultado negativo para la diana 1 y un resultado positivo para la diana 2 sugiere 1) una muestra en concentraciones cercanas o inferiores al límite de detección de la prueba, 2) una mutación en la región de la diana 1 en las regiones de unión de los oligonucleótidos, 3) una infección con algún otro sarbecovirus (p. ej., SARS-CoV u otro sarbecovirus anteriormente desconocido por infectar a seres humanos) o 4) otros factores. Para las muestras con un resultado presuntamente positivo, puede realizarse una prueba de confirmación adicional si es necesario diferenciar entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 u otro sarbecovirus actualmente desconocido por infectar a seres humanos, por motivos epidemiológicos o para la gestión clínica.
SCoV2 Negative	PanSarb Negative	Todos los resultados de las dianas son válidos. No se ha detectado un resultado para ARN de SARS-CoV-2.
SCoV2	Invalid	No todos los resultados de las dianas son válidos. Se ha detectado un resultado para ARN de SARS-CoV-2.
Invalid	PanSarb Positive	No todos los resultados de las dianas son válidos. El resultado para ARN de SARS-CoV-2 es presuntamente positivo. Para las muestras con un resultado presuntamente positivo, puede realizarse una prueba de confirmación adicional si es necesario diferenciar entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 u otro sarbecovirus actualmente desconocido por infectar a seres humanos, por motivos epidemiológicos o para la gestión clínica.
SCoV2 Negative	Invalid	No todos los resultados de las dianas son válidos. La muestra se debe volver a analizar. Si el resultado sigue siendo no válido, deberá obtenerse una nueva muestra.
Invalid	PanSarb Negative	No todos los resultados de las dianas son válidos. La muestra se debe volver a analizar. Si el resultado sigue siendo no válido, deberá obtenerse una nueva muestra.
Invalid	Invalid	Todos los resultados de las dianas son no válidos.* La muestra se debe volver a analizar. Si el resultado sigue siendo no válido, deberá obtenerse una nueva muestra.

* Para obtener información detallada, consulte también el apartado **Limitaciones del procedimiento**.

Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, el **cobas**® Buffer Negative Control Kit, el **cobas omni** MGP Reagent, el **cobas omni** Lysis Reagent, el **cobas omni** Specimen Diluent y el **cobas omni** Wash Reagent en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- La detección del ARN de SARS-CoV-2 puede verse afectada por los métodos de obtención de la muestra, otros factores propios del paciente (p. ej., presencia de síntomas) y/o el estadio de la infección.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- Debido a la naturaleza del tipo de muestra de saliva y a la variabilidad de la muestra de cada paciente, puede producirse un aumento de la tasa de coagulación y de resultados no válidos. Asimismo, las partículas de comida y unos niveles elevados de mucina evidenciados por una posible decoloración de las muestras podrían causar errores en el procesamiento de la muestra de saliva. Consulte el apartado **Obtención de las muestras — saliva** para conocer las precauciones que deben adoptarse durante el procedimiento de obtención para garantizar un rendimiento óptimo.
- En ocasiones, las muestras de saliva entrantes pueden causar errores de pipeteo (p. ej., un coágulo u otras obstrucciones) en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. Un posible paso de procesamiento adicional antes de repetir el análisis de las muestras con coágulos durante el procesamiento inicial consiste en centrifugar las muestras a 2.000 g durante 1 minuto y volver a cargar las muestras en el instrumento. Pueden generarse aerosoles durante la centrifugación. Para evitar la contaminación o la transmisión de virus, manipule con cuidado las muestras centrifugadas.
- Esta prueba está diseñada para la detección del ARN de SARS-CoV-2 en muestras de exudado nasal, nasofaríngeo y orofaríngeo obtenidas en un sistema de medio de transporte universal (UTM-RT) de Copan o un sistema de transporte universal de virus (UVT) de BD™, y en muestras de exudado nasal recogidas en **cobas**® PCR Media y suero salino al 0,9 %. Además, la prueba está diseñada para su uso en la detección de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de saliva licuadas con suero salino al 0,9 %. La realización de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con otros tipos de muestras puede dar lugar a resultados inexactos.
- Como sucede con cualquier prueba molecular, las mutaciones en las regiones diana cubiertas por la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative pueden afectar a la unión de cebadores y/o sondas e impedir la detección de la presencia del virus.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. No cabe esperar una concordancia de porcentaje del 100 % entre los resultados debido a las diferencias entre tecnologías indicadas anteriormente. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.
- Pueden obtenerse resultados falsos negativos o no válidos debido a la interferencia. La prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative incluye el control interno para permitir la identificación de muestras que contienen sustancias que podrían interferir con el aislamiento de ácidos nucleicos y la amplificación mediante PCR.
- La incorporación de la enzima AmpErase al reactivo de Master Mix de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative permite realizar una amplificación selectiva del ARN diana; no obstante, es imprescindible emplear las mejores prácticas de laboratorio y cumplir estrictamente los procedimientos especificados en este documento de instrucciones de uso para evitar la contaminación de los reactivos.

Utilización del agrupamiento en función de la prevalencia

El agrupamiento puede aumentar el rendimiento de los laboratorios de análisis de muestras de poblaciones con una prevalencia baja del SARS-CoV-2. En poblaciones con una prevalencia mayor, puede resultar indicado el uso de tamaños de pool más reducidos o el análisis de muestras individuales.

Cuando se consideren la aplicación de una estrategia de agrupamiento, los laboratorios deben considerar su idoneidad en función de la tasa de positividad en la población analizada y la eficiencia del flujo de trabajo de agrupamiento. Además, los laboratorios deberían evaluar la sensibilidad del análisis de pooles en función del límite de detección del ensayo.

La Tabla 18 ofrece una estimación de la ganancia de eficiencia máxima basada en el agrupamiento de N muestras y en el porcentaje de muestras positivas para el SARS-CoV-2 en una población.

Tabla 18 Eficiencia del agrupamiento en función de la prevalencia

P, porcentaje de sujetos positivos en la población analizada	n_{eficiencia máx.} (n se corresponde con la eficiencia máxima)	Eficiencia (F) de un pool de n muestras (aumento máximo del número de pacientes analizados si se usa la estrategia de agrupamiento n de Dorfman)
1-4 %	6	4,44-2,60
5-6 %	6	2,32-2,10
7-12 %	6	1,92-1,42
13-25 %	6	1,36-1,01
1-4 %	5	4,02-2,60
5-6 %	5	2,35-2,15
7-12 %	5	1,98-1,49
13-25 %	5	1,43-1,04
1-4 %	4	3,46-2,50
5-6 %	4	2,30-2,13
7-12 %	4	1,99-1,54
13-25 %	4	1,48-1,07
1-4 %	3	2,75-2,23
5-6 %	3	2,10-1,99
7-12 %	3	1,89-1,53
13-25 %	3	1,48-1,10
1-4 %	2	1,92-1,73
5-6 %	2	1,67-1,62
7-12 %	2	1,57-1,38
13-25 %	2	1,35-1,07

Dado que un pool positivo requiere la repetición del análisis de cada muestra integrante individualmente, la eficiencia de cualquier estrategia de agrupamiento depende de la tasa de positividad. La eficiencia (F) del agrupamiento de n muestras para la tasa de positividad (P) puede calcularse con la fórmula $F=1/(1+1/n-(1-P)n)$. La eficiencia (F) indica cuántas muestras más pueden analizarse con pooles de n muestras en comparación con el análisis individual. Por ejemplo, una estrategia de agrupamiento de 6 muestras aumenta el número de muestras analizadas en 2,10 veces para una tasa de positividad P del 6 % (F = 2,10). Con una F = 2,10, la realización de 1.000 pruebas puede cubrir el análisis de 2.100 muestras como media.

Evaluación no clínica del rendimiento

Sensibilidad analítica (límite de detección) — tipos de muestras en torunda

Los estudios del límite de detección (LoD) determinan la concentración detectable más abajo del SARS-CoV-2 a la que un porcentaje igual o superior al 95 % de todas las réplicas (positivos verdaderos) genera un resultado positivo para la prueba.

Para determinar el LoD, se diluyó en serie el Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146) en una matriz clínica simulada. Se analizó un total de 5 niveles de concentración y 3 series de dilución independientes, con un total de 24 réplicas por concentración y lote y 60 réplicas adicionales de una muestra de blanco (es decir, pools de muestras clínicas).

Tal como se muestra en la Tabla 19 y en la Tabla 20, los niveles de concentración con tasas de positividad observadas iguales o superiores al 95 % fueron de 250 y 125 UI/ml para el SARS-CoV-2 (diana 1) y el pansarbecovirus (diana 2), respectivamente, y las tasas de positividad del 95 % previstas según el análisis Probit fueron de 200 y 102 UI/ml para el SARS-CoV-2 (diana 1) y el pan-sarbecovirus (diana 2), respectivamente.

Tabla 19 Resumen del LoD para el SARS-CoV-2 mediante el Estándar internacional de la OMS (código NIBSC: 20/146)

Cepa viral	Lote de kit	Probit 95% [UI/ml]	IC del 95 % de Probit [UI/ml]	Tasa de positividad ≥ 95 % [UI/ml]	Ct medio con tasa de resultados positivos ≥ 95 %
Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	202	157-319	250	33,2
	Lote 2	121	97-183	125	34,1
	Lote 3	259	196-413	250	33,2
	Lotes 1-3	200	170-252	250	33,4

Tabla 20 Resumen del LoD para el pan-sarbecovirus mediante el Estándar internacional de la OMS (código NIBSC: 20/146)

Cepa viral	Lote de kit	Probit 95% [UI/ml]	IC del 95 % de Probit [UI/ml]	Tasa de positividad ≥ 95 % [UI/ml]	Ct medio con tasa de resultados positivos ≥ 95 %
Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	83	64-127	125	35,2
	Lote 2	67	46-454	125	36,0
	Lote 3	132	99-233	125	34,8
	Lotes 1-3	102	83-140	125	35,3

La sensibilidad del ensayo se determinó también mediante un cultivo de virus de un aislado de un paciente de EE. UU. (USA-WA1/2020, número de catálogo NR-52281, número de lote 70033175, $2,8E+05$ TCID₅₀/ml[§]) diluido en serie en una matriz clínica simulada. Se analizó un total de 7 niveles de concentración, con diluciones en serie tres veces mayores entre los niveles, con un total de 21 réplicas por concentración y 10 réplicas adicionales de una muestra de blanco (es decir, una matriz clínica simulada).

Tal como se muestra en la Tabla 21, el nivel de concentración con las tasas de positividad observadas iguales o superiores al 95 % fue de 0,009 y 0,003 TCID₅₀/ml para SARS-CoV-2 (diana 1) y pan-sarbecovirus (diana 2), respectivamente. Tal como se muestra en la Tabla 22, las tasas de positividad del 95 % esperadas según el análisis Probit fueron de 0,007 y 0,004 TCID₅₀/ml para SARS-CoV-2 (diana 1) y pan-sarbecovirus (diana 2), respectivamente.

Tabla 21 Determinación del LoD mediante la cepa USA-WA1/2020

Cepa	Concentración [TCID ₅₀ /ml]	Total de resultados válidos	Tasa de positividad [%]**		Ct medio*	
			Diana 1	Diana 2	Diana 1	Diana 2
USA-WA1/2020* (concentración de stock $2,8E+05$ TCID ₅₀ /ml) Lote 70033175***	0,084	21	100	100	31,0	33,0
	0,028	21	100	100	31,8	34,1
	0,009	21	100	100	32,7	35,2
	0,003	21	38,1	100	33,5	36,4
	0,001	21	0	52,4	ND	37,9
	0,0003	21	0	14,3	ND	37,2
	0,0001	21	0	9,5	ND	38,5
	0 (blanco)	10	0	0	ND	ND

* El reactivo siguiente fue depositado por los centros para el control y la prevención de enfermedades y obtenido a través de recursos del BEI, NIAID, NIH: coronavirus 2 relacionado con SARS, aislado USA-WA1/2020, NR-52281.

** Todas las réplicas positivas para la diana 1 fueron también positivas para la diana 2.

*** Basado en la información suministrada en el Certificado de análisis del proveedor, 1 TCID₅₀/ml es igual a 7.393 equivalentes genómicos por ddPCR.

Tabla 22 Tasas de positividad del 95 % esperadas según el análisis Probit con la cepa USA-WA1/2020

Cepa	Tasa de positividad del 95 % esperada según el análisis Probit [TCID ₅₀ /ml]	
	Diana 1	Diana 2
USA-WA1/2020 (concentración de stock $2,8E+05$ TCID ₅₀ /ml)	0,007 (IC del 95 %: 0,005-0,036)	0,004 (IC del 95 %: 0,002-0,009)

Sensibilidad analítica (límite de detección) — tipos de muestras de saliva

Los estudios del límite de detección (LoD) determinan la concentración detectable más abajo del SARS-CoV-2 a la que un porcentaje igual o superior al 95 % de todas las réplicas (positivos verdaderos) genera un resultado positivo para la prueba.

Para determinar el LoD, se diluyó en serie el Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146) en pools diluidos en serie de muestras clínicas de saliva negativas. Se analizó un total de 8 niveles de concentración y 3 series de dilución/pools de muestras de saliva independientes, con un total de 32 réplicas por concentración y lote y 96 réplicas adicionales de una muestra de blanco (es decir, pools de muestras clínicas).

Tal como se muestra en la Tabla 23 y en la Tabla 24, los niveles de concentración con tasas de positividad observadas iguales o superiores al 95 % fueron de 150 UI/ml y 75 UI/ml para el SARS-CoV-2 (diana 1) y el pansarbecovirus (diana 2), respectivamente, y las tasas de positividad del 95 % previstas según el análisis Probit fueron de 92 y 72 UI/ml para el SARS-CoV-2 (diana 1) y el pansarbecovirus (diana 2), respectivamente.

Tabla 23 Resumen del LoD para el SARS-CoV-2 mediante el Estándar internacional de la OMS (código NIBSC: 20/146)

Cepa viral	Lote de kit	Probit 95% [UI/ml]	IC del 95 % de Probit [UI/ml]	Tasa de positividad ≥ 95 % [UI/ml]	Ct medio con tasa de resultados positivos ≥ 95 %
Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	102	76-156	150	34,0
	Lote 2	92	71-140	150	33,9
	Lote 3	82	64-121	150	33,8
	Lotes 1-3	92	78-114	150	33,9

Tabla 24 Resumen del LoD para el pan-sarbecovirus mediante el Estándar internacional de la OMS (código NIBSC: 20/146)

Cepa viral	Lote de kit	Probit 95% [UI/ml]	IC del 95 % de Probit [UI/ml]	Tasa de positividad ≥ 95 % [UI/ml]	Ct medio con tasa de resultados positivos ≥ 95 %
Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	62	48-94	75	36,6
	Lote 2	75	54-128	150	35,6
	Lote 3	79	58-130	75	36,5
	Lotes 1-3	72	60-92	75	36,5

Inclusividad

La inclusividad de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative para la detección del SARS-CoV-2 se confirmó mediante el análisis de nueve cepas de SARS-CoV-2, incluidas las cepas de seis variantes. En la Tabla 25 se muestra el analito diana más bajo con el que se obtuvieron resultados positivos para las cuatro réplicas analizadas.

Tabla 25 Resumen de inclusividad

Cepa	Número de catálogo	Número de lote	Concentración de la prueba con 100 % de positividad
Hong Kong/VM20001061/2020	0810590CFHI	325659	1,06E+02 cp/ml
Italy-INMI1	0810589CFHI	325658	1,00E+02 cp/ml
USA-WA1/2020	0810587CFHI	325656	5,03E+01 cp/ml
UK (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	2,4E+01 cp/ml
Japan / Brazil (P.1)	NR-54982	70042875	1,9E+02 cp/ml
South Africa (B.1.351)	0810613CFHI	326229	2,4E+01 cp/ml
US NY (B.1.526)	NR-55359	70043342	1,9E+02 cp/ml
India (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 cp/ml
India (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	7,0E+01 cp/ml

Precisión

La precisión intralaboratorio se evaluó con un panel de cultivos de SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, inactivado por calor) diluidos en una matriz clínica simulada en medio de transporte universal. Las fuentes de variación se examinaron con un panel compuesto por tres niveles de concentración, utilizando tres lotes de reactivos de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative y tres instrumentos durante un periodo de 15 días de instrumentos (2 series/día × 3 instrumentos × 5 días/instrumento) con un total de 30 series. En la Tabla 26 figura una descripción del panel de precisión y de las tasas de positividad observadas. Todos los niveles de panel negativos resultaron negativos en todo el estudio. En el análisis de la desviación estándar y el porcentaje del coeficiente de variación (CV) de los valores de Ct de los ensayos realizados con los miembros del panel positivos (consulte la Tabla 27) se obtuvo un porcentaje de CV global comprendido entre el 1,1 % y el 2,2 % para la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Tabla 26 Resumen de la precisión intralaboratorio

Diana	Miembro del panel	Nivel (× LoD)	Resultados positivos	Resultados totales	% de positividad	Límite inferior del IC bilateral al 95 %	Límite superior del IC bilateral al 95 %
Diana 1 (SARS-CoV-2)	Positivo débil	~0,3×	9	90	10 %	5 %	18 %
	Positivo bajo	~1,0×	82	90	91 %	83 %	96 %
	Positivo moderado	~3,0×	90	90	100 %	96 %	100 %
Diana 2 (pan-sarbecovirus)	Positivo débil	~0,3×	31	90	34 %	25 %	45 %
	Positivo bajo	~1,0×	84	90	93 %	86 %	97 %
	Positivo moderado	~3,0×	90	90	100 %	96 %	100 %
N/D	Negativa	En blanco	0	90	0 %	0 %	4 %

Tabla 27 Media global, desviación estándar y porcentaje de coeficiente de variación para valores de Ct por miembro positivo del panel

Diana	Nivel (× LoD)	Tasa de positi- vidad	Ct medio	Entre instrumentos		Entre lotes		Entre días		Entre series		Intraserie		Total	
				SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV
Diana 1 (SARS-CoV-2)	~0,3×	10,0 %	32,51	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4	0,5	1,4
	~1,0×	91,1 %	32,1	0,0	0,0	0,2	0,6	0,1	0,3	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	1,9
	~3,0×	100,0 %	31,18	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,4	1,1
Diana 2 (pan- sarbecovirus)	~0,3×	34,4 %	35,36	0,0	0,0	0,5	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,5	1,5	0,8	2,2
	~1,0×	93,3 %	34,21	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	0,7	2	0,7	2,2
	~3,0×	100,0 %	32,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,1

Especificidad analítica/reactividad cruzada

Se analizó un panel de 48 virus, bacterias y hongos (incluidos los de mayor presencia en el tracto respiratorio) con la prueba **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** fin de valorar su especificidad analítica. Se añadieron los organismos indicados en la Tabla 28 con concentraciones de aproximadamente 1×10^5 unidades/ml para los virus y de aproximadamente 1×10^6 unidades/ml para el resto de organismos, salvo que se indique lo contrario.

Se analizaron todos los posibles organismos interferentes con ausencia y presencia de la diana de SARS-CoV-2 (añadida a una concentración de $\sim 3 \times \text{LoD}$). Ninguno de los organismos interfirió con el rendimiento de la prueba. Las pruebas para el SARS-CoV-1 generaron un resultado positivo para pan-sarbecovirus.

Tabla 28 Resultados de la prueba de reactividad cruzada

Microorganismo	Concentración
Coronavirus humano 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus humano OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus humano HKU1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus humano NL63	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus MERS	1,0E+05 equivalente genómico/ml
Coronavirus SARS	1,0E+05 UFP/ml
Adenovirus B (tipo 34)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Bocavirus	1,0E+05 cp/ml
Citomegalovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus Epstein Barr	1,0E+05 cp/ml
Metapneumovirus humano (hMPV)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus del sarampión	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus de las paperas	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus de la parainfluenza tipo 1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus de la parainfluenza tipo 2	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus de la parainfluenza tipo 3	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus de la parainfluenza tipo 4	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml

Microorganismo	Concentración
Influenza A (H1N1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus de la influenza A (H1N1-2009, H1N3, H3N2)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenza B	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus E (tipo 1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus respiratorio sincitial	1,0E+05 UFP/ml
Rinovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,0E+06 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Legionella jordanis (non-pneumophila)</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 células/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1:20 de muestra de paciente
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 UFC/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 UFC/ml
Pool de lavado nasal	1:20 de muestra de paciente

Interferencia

Se evaluó el efecto de sustancias exógenas potencialmente secretadas en las muestras respiratorias (Tabla 29). Todas las sustancias potencialmente interferentes se analizaron en los niveles clínicos relevantes o superiores en una matriz clínica simulada negativa estabilizada en medio de transporte universal en ausencia y presencia de diana del SARS-CoV-2 (añadida a una concentración de $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Ninguna de las sustancias interfirió con el rendimiento de la prueba generando resultados falsos negativos, falsos positivos o resultados no válidos.

Tabla 29 Lista de sustancias exógenas analizadas para determinar la interferencia

Sustancia	Concentración
Oximetazolina	0,011 mg/ml
Galphimia glauca, Luffa operculata, Sabadilla	0,023 mg/ml
Lidocaína y fenilefrina	2,68 mg/ml
Budesónida	0,039 mg/ml
Fenol	0,47 mg/ml
Propionato de fluticasona	166,67 µg/ml
Mupirocina	0,20 mg/ml
Zanamivir	0,0015 mg/ml
Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Benzocaína y mentol	5,00 mg/ml
Tobramicina	0,018 mg/ml
Vaselina	1 % (p/v)
Nicotina	1 % (p/v)
Alcanfor sintético, aceite de eucalipto y ungüento mentolado	1 % (p/v)
NaCl al 0,65 %, fenilcarbinol, cloruro de benzalconio	1 % (p/v)

Se analizaron sustancias endógenas que podrían estar presentes en muestras respiratorias a fin de determinar su interferencia (Tabla 30). Todas las sustancias potencialmente interferentes se analizaron en los niveles clínicos relevantes o superiores en una matriz clínica simulada negativa estabilizada en medio de transporte universal en ausencia y presencia de diana del SARS-CoV-2 (añadida a una concentración de $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Ninguna de las sustancias interfirió con el rendimiento de la prueba generando resultados falsos negativos, falsos positivos o resultados no válidos.

Tabla 30 Lista de sustancias endógenas analizadas para determinar su interferencia

Sustancia	Concentración
ADN genómico humano	20 ng/μL
Moco cervical	Una torunda con esputo/ml
Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	1,0E+03 células/μl
Sangre total humana	1 % (v/v)
Sangre total humana	2 % (v/v)
Sangre total humana	5 % (v/v)

Equivalencia de matrices — UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media y suero salino al 0,9 %

Se evaluó la equivalencia entre diferentes medios de recogida (UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media y suero salino). Se evaluó la equivalencia entre UTM-RT/UVT y cobas® PCR Media se realizó mediante el Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146). El Estándar internacional de la OMS se utilizó para formular a una concentración diana de aproximadamente $2 \times \text{LoD}$ (positivo bajo) y de $4 \times \text{LoD}$ (positivo moderado) en pares de muestras clínicas negativas individuales, estabilizadas en Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) o cobas® PCR Media (CPM).

La equivalencia entre UTM-RT/UVT y la solución de suero salino fisiológico al 0,9 % se evaluó mediante cultivo de virus (cepa USA-WA1/2020). El cultivo de virus se utilizó para formular a una concentración diana de aproximadamente $2 \times \text{LoD}$ (positivo bajo) y de $4 \times \text{LoD}$ (positivo moderado) en pares de muestras clínicas negativas individuales, estabilizadas en Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) o suero salino al 0,9 % (NaCl).

Para cada tipo de medio de recogida se analizaron como mínimo 20 réplicas por muestra positiva baja y 10 réplicas por muestra positiva moderada. Todas las réplicas analizadas fueron positivas para SARS-CoV-2 en los tres tipos de medio de recogida. Por tanto, UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media, y el suero salino al 0,9 % son aceptables para su uso con la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema se evaluó mediante el análisis de 100 muestras de matriz clínica simulada a las que se añadió Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 (aislado de England/02/2020 inactivado por ácido-calor, código NIBSC: 20/146) a una concentración de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$. Los resultados de este estudio determinaron que todas las réplicas fueron válidas y positivas para SARS-CoV-2, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0 % con un intervalo de confianza unilateral superior del 95 % del 2,95 %.

Contaminación por arrastre

Se realizaron diversos estudios para evaluar la posible contaminación por arrastre en los cobas® 6800/8800 Systems que utilizan la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. La contaminación por arrastre puede causar resultados falsos positivos. En este estudio de rendimiento, la tasa de contaminación por arrastre entre muestras de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative fue del 0,0 % (0/239, con un IC unilateral superior del 95 % del 1,25 %) para muestras en UTM y del 0,6 % (3/480; con un IC del 95 % del 0,1 % al 1,8 %) para muestras de saliva al alternar muestras positivas de elevado nivel vírico y negativas a lo largo de varias series. Las muestras positivas de elevado nivel vírico del estudio se prepararon para generar un valor de Ct que supere el percentil 95 de todas las muestras positivas observadas a través de la supervisión de casos reales de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative (> 10 millones de resultados). La probabilidad de encontrar este tipo de muestras en el uso rutinario de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative es proporcional a la prevalencia del SARS-CoV-2 en la población de análisis. Por lo tanto, la tasa de contaminación por arrastre entre muestras para muestras de saliva en el uso rutinario de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative probablemente será inferior al $0,6 \% \times 5 \% \times \text{prevalencia de SARS-CoV-2 (valor porcentual)}$ en la población de análisis. Con una prevalencia asumida del 10 %, la tasa de contaminación por arrastre sería de $0,6 \% \times 5 \% \times 10 \% = 0,003 \%$.

Rendimiento en los pooles de muestras

Se evaluó el rendimiento de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative durante el análisis de muestras nasofaríngeas recogidas en UTM o UVT utilizando un cobas® 6800 System y un cobas® 8800 System. Se analizaron 30 muestras positivas individualmente y en pooles de 6 con 1 muestra positiva y 5 negativas así como en pooles de 3 con 1 muestra positiva y 2 negativas. Además, se analizaron muestras negativas de forma individual, en 20 pooles negativos de 6 y en 20 pooles negativos de 2.

Las 30 muestras positivas individuales presentaban valores de Ct de la diana 2 de pan-sarbecovirus de 15,1-35,3, incluido un subconjunto de 8 muestras positivas bajas (~27 % de las muestras) con valores de Ct de la diana 2 comprendidos entre 33,4 y 35,3. El subconjunto de muestras positivas bajas obtuvo un valor de Ct de 2-3 (valor real de 1,1-3) del valor de Ct medio para la diana 2 y el límite de detección.

El rendimiento del análisis de pooles de muestras de 6 y de 3 con una muestra positiva en cada pool, comparado con el análisis de las muestras individuales, se muestra en la Tabla 31 y en la Tabla 32, respectivamente. Los resultados positivos y presuntamente positivos (tal como se describe en la Tabla 17) se utilizaron para los cálculos de la concordancia del porcentaje de positivos (pooles frente a muestras individuales), puesto que todas las muestras integrantes necesitarían una repetición del análisis como muestras individuales independientes. Los resultados se resumen para todas las muestras y se resumen de forma separada para el subconjunto de muestras positivas bajas para cada tamaño del pool analizado.

Tabla 31 Reactividad en muestras positivas de pooles de 6

Muestras en pooles de 6	Resultados del pool negativos	Resultados del pool no válidos	Resultados del pool positivos o presuntamente positivos	N total de resultados válidos del pool	Concordancia de porcentaje de positivos (pooles frente a muestras individuales)
Positiva (incluida positiva baja)	0	0	30*	30	100 % (30/30) (IC del 95 %: 88,6-100 %)
Positiva baja	0	0	8*	8	100 % (8/8) (IC del 95 %: 67,6-100 %)

* Nota: una muestra positiva baja fue presuntamente positiva cuando se analizó en un pool de 6.

Tabla 32 Reactividad en muestras positivas de pooles de 3

Muestras en pooles de 3	Resultados del pool negativos	Resultados del pool no válidos	Resultados del pool positivos o presuntamente positivos	N total de resultados válidos del pool	Concordancia de porcentaje de positivos (pooles frente a muestras individuales)
Positiva (incluida positiva baja)	0	0	30	30	100 % (30/30) (IC del 95 %: 88,6-100 %)
Positiva baja	0	0	8	8	100 % (8/8) (IC del 95 %: 67,6-100 %)

El rendimiento del análisis de pooles de muestras de 6 y de 2 que contengan solo muestras negativas, comparado con el análisis de las muestras individuales, se muestra en la Tabla 33.

Tabla 33 Especificidad en pooles de 6 y pooles de 2 de muestras negativas

Tamaño del pool	Resultados del pool negativos	Resultados del pool no válidos	Resultados del pool positivos o presuntamente positivos	N total de resultados válidos del pool	Tasa de negatividad observada
Pooles de 6	20	0	0	20	100 % (20/20) (IC del 95 %: 83,9-100 %)
Pooles de 2	20	0	0	20	100 % (20/20) (IC del 95 %: 83,9-100 %)

Nota: es posible que algunas muestras positivas no sean detectadas cuando están diluidas y se analizan en pooles.

Las estimaciones de rendimiento anteriores pueden infravalorar la pérdida de detección del análisis por agrupaciones.

Los laboratorios también deberían considerar el límite de detección del ensayo para la evaluación del análisis por agrupaciones (consulte el apartado **Advertencias y precauciones**).

Evaluación clínica del rendimiento

Rendimiento con muestras clínicas — tipos de muestras en torunda

El rendimiento de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative se evaluó en tres estudios con muestras archivadas o recién obtenidas recogidas prospectivamente. Combinados, los tres estudios compararon el rendimiento de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en cuatro centros de análisis externos (uno en la UE y tres en EE. UU.) utilizando un ensayo común de SARS-CoV-2 de alta sensibilidad y con marcado CE-IVD como método de comparación. Las muestras de todos los estudios se recogieron en VTM.

El primer estudio incluía muestras de exudado nasofaríngeo archivadas procedentes de pacientes con signos y síntomas de una infección respiratoria evaluados en un centro externo. El segundo estudio implicaba un centro externo para la evaluación de muestras archivadas de pacientes sin síntomas ni ningún otro motivo de sospecha de COVID-19. El estudio final fue un estudio multicéntrico a gran escala con tres centros de análisis externos para la evaluación prospectiva de muestras clínicas recién recogidas de personas con signos y síntomas de una infección respiratoria. Se obtuvieron muestras de exudado nasofaríngeo y nasal de los participantes de los 12 centros integrantes distribuidos geográficamente como parte de un procedimiento de obtención dual en el que (a) se modificó el orden de obtención de forma que la primera muestra obtenida fuera ~50 % de exudados nasofaríngeos y ~50 % de exudados nasales y (b) se modificó el método de recogida para las muestras de exudado nasal para conseguir ~50 % de muestras obtenidas por el propio paciente y ~50 % de muestras obtenidas por el personal sanitario.

En los tres estudios, un total de 1.500 resultados de muestras de exudado nasofaríngeo de SARS-CoV-2 fueron evaluables y se incluyeron en el análisis de datos. En la Tabla 34 se muestra la precisión (correlación de métodos) de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative en comparación con un ensayo SARS-CoV-2 de alta sensibilidad y marcado CE-IVD. En general, la concordancia de porcentaje de positivos (CPP) de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative fue del 97,2 % (140/144) y la concordancia de porcentaje de negativos (CPN), del 99,9 % (1.354/1.356).

Tabla 34 Resumen del rendimiento clínico con muestras de exudado nasofaríngeo de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Tipo de muestra	Diana	Total (N)	CPP	LCI del CPP del IC con porcentaje del 95 %	LCS del CPP del IC con porcentaje del 95 %	CPN	LCI del CPN del IC con porcentaje del 95 %	LCS del CPN del IC con porcentaje del 95 %
Nasofaríngea	SARS-CoV-2	1500	97,2 % (140/144)	93,1 %	98,9 %	99,9 % (1.354/1.356)	99,5 %	100 %

IC = intervalo de confianza, LCI = límite de confianza inferior, CPN = concordancia de porcentaje de negativos, CPP = concordancia de porcentaje de positivos, LCS = límite de confianza superior.

Asimismo, el estudio prospectivo de evaluación multicéntrico mencionado anteriormente se diseñó para evaluar el rendimiento de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando muestras de exudado nasofaríngeo y nasal procedentes de individuos con sospecha de infección respiratoria. Este estudio empleó un método de comparación compuesto por el que los laboratorios utilizaron hasta 3 ensayos SARS-CoV-2 de alta sensibilidad con marcado CE-IVD para determinar el estado de infección mayoritario. El resultado del comparador compuesto se definió como los resultados concordantes de 2 ensayos comparativos (prueba A y prueba B). En caso de discordancia ente los 2 ensayos de comparación iniciales, la muestra se analizó con un tercer ensayo (prueba C) y el resultado de la prueba determinó el estado del comparador compuesto.

Cuando se comparó con el resultado del comparador compuesto, la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative mostró una concordancia de porcentaje de positivos (CPP) del 98,7 % para muestras de exudado nasofaríngeo y del 96,2 % para muestras de exudado nasal. La concordancia de porcentaje de negativos (CPN) fue del 99,7 % para las muestras de exudado nasofaríngeo y del 100 % para las muestras de exudado nasal. La prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative también demostró un rendimiento similar cuando se utilizaron muestras de exudado nasal recogidas por el propio paciente y por personal sanitario, tal como se muestra en la Tabla 35.

Tabla 35 Resumen del rendimiento clínico de hisopos nasofaríngeos/nasales con la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative - Evaluación prospectiva

Tipo de muestra	Diana	Total (N)	CPP	LCI del CPP del IC con porcentaje del 95 %	LCS del CPP del IC con porcentaje del 95 %	CPN	LCI del CPN del IC con porcentaje del 95 %	LCS del CPN del IC con porcentaje del 95 %
Nasofaríngea*	SARS-CoV-2	938	98,7 % (77/78)	93,1 %	99,8 %	99,7 % (857/860)	99,0 %	99,9 %
Hisopo nasal	SARS-CoV-2	941	96,2 % (76/79)	89,4 %	98,7 %	100,0 % (862/862)	99,6 %	100,0 %
Exudado nasal — Recogido por el propio paciente	SARS-CoV-2	481	100,0 % (40/40)	91,2 %	100,0 %	100,0 % (441/441)	99,1 %	100,0 %
Exudado nasal — Recogido por PS	SARS-CoV-2	460	92,3 % (36/39)	79,7 %	97,3 %	100,0 % (421/421)	99,1 %	100,0 %

IC = intervalo de confianza, LCI = límite de confianza inferior, CPN = concordancia de porcentaje de negativos, CPP = concordancia de porcentaje de positivos, LCS = límite de confianza superior, PS = personal sanitario.

* Los datos de las muestras nasofaríngeas del estudio prospectivo se incluyen en la Tabla 34 y la Tabla 35. La prueba A del comparador compuesto para SARS-CoV-2 fue el mismo método empleado como el comparador individual en el análisis del resumen de los tres estudios.

Rendimiento con muestras clínicas — muestra de saliva

El rendimiento de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative se evaluó con muestras recogidas prospectivamente. El estudio comparó el rendimiento de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative en un centro de análisis externo situado en la UE frente al resultado de la muestra de exudado nasofaríngeo emparejada de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative como el comparador. Las muestras de exudado nasofaríngeo se recogieron en RT-UTM y las muestras de saliva se recogieron como saliva sin procesar en un dispositivo estéril.

El estudio consistía en evaluar las muestras clínicas recogidas prospectivamente de personas con signos y síntomas de una infección respiratoria así como de personas sin signos ni síntomas de infección respiratoria. Los participantes suministraron muestras de exudado nasofaríngeo y de saliva como parte de un procedimiento dual de recogida.

Se evaluaron muestras pareadas de un total de 652 sujetos y se incluyeron en el análisis de los datos: 298 muestras (45,7 %) de personas sintomáticas y 354 muestras (54,3 %) de personas asintomáticas en el momento de obtención de las muestras. La precisión (correlación de métodos) de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando saliva en la comparación con la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando una muestra de exudado nasofaríngeo se muestra en la Tabla 36. En general, la concordancia de porcentaje de positivos (CPP) de la prueba **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative entre los tipos de muestra de saliva y exudado nasofaríngeo fue del 82,2 % (120/146) y la concordancia de porcentaje de negativos (CPN) fue del 97,2 % (492/506).

Tabla 36 Resumen del rendimiento clínico de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando saliva en la comparación con muestras de exudado nasofaríngeo

Tipo de muestra	Diana	Total (N)	CPP	LCI del CPP del IC con porcentaje del 95 %	LCS del CPP del IC con porcentaje del 95 %	CPN	LCI del CPN del IC con porcentaje del 95 %	LCS del CPN del IC con porcentaje del 95 %
Saliva	SARS-CoV-2	652	82,2 % (120/146)	75,2 %	87,5 %	97,2 % (492/506)	95,4 %	98,3 %

IC = intervalo de confianza, LCI = límite de confianza inferior, CPN = concordancia de porcentaje de negativos, CPP = concordancia de porcentaje de positivos, LCS = límite de confianza superior.

La concordancia de porcentaje de positivos de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando saliva en la comparación con la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando una muestra de exudado nasofaríngeo dividida en grupos arbitrarios de carga viral se muestra en la Tabla 37. La concordancia de porcentaje de positivos (CPP) de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative entre los tipos de muestra de saliva y exudado nasofaríngeo fue del 97,9 % (47/48) para las muestras de exudado nasofaríngeo con un nivel vírico alto (Ct de la diana 1 (SARS-CoV-2) $\leq$ 23), del 100,0 % (50/50) para las muestras de exudado nasofaríngeo con un nivel vírico moderado (Ct de la diana 1 (SARS-CoV-2) $>$ 23 a 30) y del 47,9 % (23/48) para las muestras de exudado nasofaríngeo con un nivel vírico bajo tanto en el límite de detección del tipo de muestra de exudado nasofaríngeo como debajo del mismo (Ct de la diana 1 (SARS-CoV-2) $>$ 30).

Tabla 37 Concordancia de porcentaje de positivos de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando saliva en comparación con el nivel vírico detectado en la muestra de exudado nasofaríngeo emparejada

Nivel vírico basado en el Ct* de la muestra de exudado nasofaríngeo emparejada	Diana	Total (N)	CPP	LCI del CPP del IC con porcentaje del 95 %	LCS del CPP del IC con porcentaje del 95 %
Alto (Ct exudado nasofaríngeo $\leq$ 23)	SARS-CoV-2	48	97,9 % (47/48)	89,1 %	99,6 %
Moderado (Ct exudado nasofaríngeo $>$ 23 a Ct $\leq$ 30)	SARS-CoV-2	50	100,0 % (50/50)	92,9 %	100,0 %
Bajo (Ct exudado nasofaríngeo $>$ 30, en el LoD y por debajo del LoD de un tipo de muestra de exudado nasofaríngeo)	SARS-CoV-2	48	47,9 % (23/48)	34,5 %	61,7 %

IC = intervalo de confianza, LCI = límite de confianza inferior, CPN = concordancia de porcentaje de negativos, CPP = concordancia de porcentaje de positivos, LCS = límite de confianza superior.

* Ct de la diana 1 (SARS-CoV-2)

El análisis de las 40 muestras de saliva con discrepancia de resultados entre la muestra de exudado nasofaríngeo y la muestra de saliva emparejada mediante una prueba NAT alternativa de alta sensibilidad con marcado CE-IVD resultó en una concordancia del 100 % con el resultado de la muestra de saliva con la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. Las 14 muestras de exudado nasofaríngeo negativas según la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative NPS pero con resultados positivos para saliva se confirmaron como positivas para saliva mediante la prueba alternativa y las 26 muestras de exudado nasofaríngeo positivas según la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative pero negativas para saliva se confirmaron como negativas para saliva mediante la prueba alternativa. Esto indica que los resultados discrepantes cuando se utiliza saliva como tipo de muestra dependen de las diferencias entre los dos tipos de muestras y no del rendimiento del ensayo.

Además se realizó una comparación directa entre muestras de saliva analizadas con la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative y la prueba Hologic Aptima™ SARS-CoV-2 (Tabla 38). Ambas pruebas detectaron mediante comparación ARN de SARS-CoV-2 en muestras de saliva con una concordancia de porcentaje de positivos (CPP) global de 97,8 % (131/134) y una concordancia de porcentaje de negativos (CPN) de 99,4 % (514/517). Los límites de confianza del 95 % oscilaron entre 93,6 % y 99,2 % para la CPP y entre 98,3 % y 99,8 % para CPN, respectivamente. Todas las muestras de saliva cobas-/Aptima+ generaron resultados negativos para los pares de muestras de exudado nasofaríngeo. De las muestras de saliva cobas+/Aptima-, dos de tres resultados resultaron positivos para los pares de muestras de exudado nasofaríngeo. La tercera muestra de saliva cobas+/Aptima- resultó positiva solo para la diana 2 (pansarbecovirus) con un valor de Ct tardío que indica un nivel bajo de ARN de SARS-CoV-2 cercano al límite de detección.

Tabla 38 Correlación entre las pruebas cobas® SARS-CoV-2 Qualitative y Aptima™ SARS-CoV-2

Tipo de muestra	SARS-CoV-2				CPP [IC con porcentaje del 95 %]	CPN [IC con porcentaje del 95 %]
	Con +	Con -	cobas + Aptima -	cobas - Aptima +		
Saliva	131	515	3	3	97,8 % (131/134) [93,6-99,2 %]	99,4 % (515/518) [98,3-99,8 %]

Con = Concordante; + = Positivo; - = Negativo; IC = intervalo de confianza; CPN = concordancia de porcentaje de negativos; CPP = concordancia de porcentaje de positivos.

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba cobas® SARS-CoV-2 Qualitative se evaluó con respecto a diversos factores que teóricamente pueden afectar a los resultados comunicados como, por ejemplo, el lote de reactivo, el centro de análisis/instrumento, el día y la serie. La evaluación se llevó a cabo en 3 centros de análisis, con 3 lotes de reactivo y un panel de 4 miembros de muestras positivas y negativas que dio lugar a un total de 216 pruebas por concentración (sin incluir los controles). Los miembros del panel positivos contenían material de cultivo de virus SARS-CoV-2 (Estándar internacional de la OMS para ARN del SARS-CoV-2 [código NIBSC: 20/146]) en 3 concentraciones distintas en una matriz clínica simulada basada en medio de transporte universal (UTM). Cada centro analizó dos lotes de reactivos durante 6 días. Se llevaron a cabo dos series analíticas cada día y en cada serie se analizaron 3 réplicas de cada miembro del panel. Se determinó que el resultado general positivo para SARS-CoV-2 se obtendría con una detección positiva en uno o ambos de los canales para SARS-CoV-2 o/y pan-sarbecovirus. Los resultados de la evaluación se resumen en la Tabla 39.

Los resultados de la prueba mostraron una buena variabilidad entre lotes, instrumentos (centros), días y series para los miembros del panel $\sim 0,3 \times \text{LoD}$, $\sim 1 \times \text{LoD}$ y $\sim 3 \times \text{LoD}$ (Tabla 39). Con independencia de las dianas de virus y las concentraciones víricas, la mayor parte de la variabilidad se situó entre distintas series, oscilando entre el 79,5 % y el 100 %. La variabilidad entre centros se situó entre el 0,0 % y el 10,1 %, mientras que la variabilidad entre series fue del 0,0 % al 16,0 %.

Tabla 39 Media estimada global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) de los valores de umbral de ciclo por diana vírica y concentración vírica esperada (miembros positivos del panel)

Diana vírica	Concentración del miembro del panel	N*/N	Ct medio**	SD del centro	CV (%) del centro	SD del lote	CV (%) del lote	SD del día	CV (%) del día	SD de la serie	CV (%) de la serie	SD entre series	CV (%) entre series	SD total**	CV total (%)***
SARS-CoV-2	~0,3 × LoD	45/216	33,6	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,35	1,1	0,37	1,1
SARS-CoV-2	~1 × LoD	196/216	33,2	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,37	1,1	0,42	1,3
SARS-CoV-2	~3 × LoD	216/216	32,2	0,05	0,2	0,02	0,1	0,00	0,0	0,03	0,1	0,24	0,8	0,25	0,8
Pan-sarbecovirus	~0,3 × LoD	158/216	36,5	0,18	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,71	2,0	0,74	2,0
Pan-sarbecovirus	~1 × LoD	214/216	35,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,67	1,9	0,67	1,9
Pan-sarbecovirus	~3 × LoD	216/216	34,1	0,11	0,3	0,05	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,32	0,9	0,34	1,0

Ct = umbral de ciclo; LoD = límite de detección; SD = desviación estándar; CV (%) = porcentaje del coeficiente de variación; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2.

Nota: SARS-CoV-2 es un ensayo de doble diana. El material de cultivo de virus inactivado se diluyó a ~0,3/1/3 × LoD según el LoD de la diana 2 (SARS-CoV-2).

* n es el número de pruebas positivas que ayuda a generar los valores Ct del análisis. N es el número total de pruebas válidas para el miembro del panel.

** Las estimaciones de media y de desviación estándar (SD) total se calcularon a partir del procedimiento PROC MIXED.

*** CV (%) total = (SD ÷ Media) × 100.

El sistema mostró una concordancia de porcentaje de negativos del 99,1 % con un IC del 95 % del 96,7-99,9 %. De las 216 pruebas válidas, 2 pruebas resultaron positivas (1 para SARS-CoV-2 y otra para pan-sarbecovirus). La secuenciación del ADN postamplificación confirmó la presencia de un producto de amplificación en una muestra (positiva para pan-sarbecovirus, Ct de 36,7) y no detectó el producto de amplificación para ninguna de las dianas en la otra (positiva para SARS-CoV-2, Ct de 34,4). Los valores de Ct y el análisis de la curva del miembro reactivo negativo del panel indica un nivel bajo de contaminación durante la manipulación de las muestras.

Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas

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

Información adicional

Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Muestras de exudado nasofaríngeo y orofaríngeo obtenidas en un sistema de medio de transporte universal (UTM-RT) de Copan o un sistema de transporte universal de virus (UVT) de BD™. Muestras de exudado nasal obtenidas en un sistema de medio de transporte universal (UTM-RT) de Copan, un sistema de transporte universal de virus (UVT) de BD™, cobas® PCR Media y en suero salino al 0,9 %. Muestras de saliva
Cantidad mínima de muestra necesaria	Tipos de muestras en torunda: 0,6 o 1,0 ml*,** Saliva licuada: 1,2 ml
Volumen de procesamiento de muestras	Tipos de muestras en torunda: 0,4 ml Saliva licuada: 0,85 ml

* Volumen muerto de 0,2 ml identificado para los tubos secundarios **cobas omni**. Volumen muerto de 0,6 ml identificado para los tubos primarios **cobas®** PCR Media. Otros tubos compatibles con **cobas®** 5800/6800/8800 Systems (consulte las Guías de asistencia al usuario) pueden tener un volumen muerto distinto y requerir más o menos volumen mínimo.

** Se requiere volumen adicional en caso de agrupamiento.

Símbolos

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

Tabla 40 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

Age/DOB	Edad o fecha de nacimiento		Dispositivo no apto para pruebas cerca del paciente	QS IU/PCR	UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.
	Software auxiliar		Dispositivo no apto para autoexamen	SN	Número de serie
Assigned Range [copies/mL]	Intervalo asignado (copias/mL)		Distribuidor (Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)	Site	Centro
Assigned Range [IU/mL]	Intervalo asignado (UI/mL)		No deben reutilizarse	Procedure Standard	Procedimiento estándar
EC REP	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Mujeres	STERILE EO	Esterilizado con óxido de etileno
BARCODE	Hoja de datos del código de barras		Para evaluación del rendimiento IVD únicamente		Almacenar en la oscuridad
LOT	Código de serie	GTIN	Global Trade Item Number (número mundial de un artículo comercial)		Límite de temperatura
	Riesgo biológico		Importador		Archivo de definición de pruebas
REF	Número de catálogo	IVD	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>		Este lado hacia arriba
	Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> .	LLR	Límite inferior del intervalo asignado	Procedure UltraSensitive	Procedimiento ultrasensible
Collect Date	Fecha de recogida		Hombres	UDI	Identificación exclusiva del dispositivo
	Consulte las instrucciones de uso		Fabricante	ULR	Límite superior del intervalo asignado
	Suficiente para <n> pruebas	CONTROL -	Control negativo	Urine Fill Line	Línea de llenado de orina
CONTENT	Contenido del kit		Sin esterilizar	Rx Only Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.	
CONTROL	Control		Nombre del paciente		
	Fecha de fabricación		Número del paciente		
	Dispositivo para pruebas cerca del paciente		Abrir aquí		Fecha de caducidad
	Dispositivo para autoexamen	CONTROL +	Control positivo	QS copies / PCR	Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.

Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su filial local:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabla 41 Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Fabricado en los EE. UU.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas registradas y patentes

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Bibliografía

1. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 11/2021	Primera publicación.
Doc Rev. 2.0 01/2022	Se ha ampliado la declaración para contemplar la ejecución también en el cobas ® 5800 System, lo que ha supuesto incluir toda la información necesaria en todo el documento. Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.