



# **cobas<sup>®</sup> Malaria**

---

Para diagnóstico *in vitro*

<b>cobas<sup>®</sup> Malaria – 192</b>	P/N: 09352511190
<b>cobas<sup>®</sup> Malaria Control Kit</b>	P/N: 09352520190
<b>cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit</b>	P/N: 09051554190
<b>cobas<sup>®</sup> omni MGP Reagent</b>	P/N: 06997546190
<b>cobas<sup>®</sup> omni Specimen Diluent</b>	P/N: 06997511190
<b>cobas<sup>®</sup> omni Lysis Reagent</b>	P/N: 06997538190
<b>cobas<sup>®</sup> omni Wash Reagent</b>	P/N: 06997503190

# Tabla de contenido

<b>Uso previsto .....</b>	<b>4</b>
<b>Resumen y explicación de la prueba.....</b>	<b>4</b>
<b>Reactivos y materiales.....</b>	<b>7</b>
Reactivos y controles de cobas® Malaria .....	7
Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras.....	10
Requisitos de almacenamiento y manipulación de los reactivos .....	11
Requisitos para la manipulación de reactivos en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 .....	11
Material adicional necesario para los sistemas cobas® 5800/6800/8800 .....	12
Instrumentos y software necesarios.....	13
<b>Precauciones y requisitos de manipulación.....</b>	<b>14</b>
Advertencias y precauciones.....	14
Manipulación de reactivos .....	15
Buenas prácticas de laboratorio.....	15
<b>Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras.....</b>	<b>16</b>
Muestras de donantes vivos y de diagnóstico.....	16
<b>Instrucciones de uso .....</b>	<b>18</b>
Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional).....	18
Notas sobre el procedimiento.....	18
Ejecución de la prueba cobas® Malaria en los sistemas cobas® 5800/6800/8800 .....	18
<b>Resultados .....</b>	<b>21</b>
Control de calidad y validez de los resultados en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con la versión del software 2.0 o posterior .....	21
Control de calidad y validez de los resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4 .....	22
Avisos de controles en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4 .....	22
Interpretación de los resultados en los sistemas cobas® 5800/6800/8800.....	22
Interpretación de los resultados en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior.....	23
Interpretación de resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4.....	23

---

Repetición de pruebas de muestras individuales .....	23
Limitaciones del procedimiento .....	24
<b>Evaluación no clínica del rendimiento .....</b>	<b>25</b>
<b>Equivalencia entre sistemas .....</b>	<b>25</b>
Características clave de rendimiento .....	25
Límite de detección (LoD).....	25
Repetibilidad.....	30
Verificación del genotipo.....	31
Sensibilidad para las muestras clínicas .....	31
Especificidad analítica .....	32
Fallo de todo el sistema .....	33
<b>Evaluación clínica del rendimiento .....</b>	<b>34</b>
Sensibilidad clínica.....	34
Especificidad clínica.....	35
Resultados de las pruebas individuales .....	35
Resultados de las pruebas de pools de 6.....	36
Donaciones diferidas.....	37
Reproducibilidad .....	38
Población asintomática en una región endémica.....	42
<b>Información adicional .....</b>	<b>43</b>
Características principales de la prueba .....	43
Símbolos .....	44
Asistencia técnica .....	45
Fabricante e importador .....	45
Marcas registradas y patentes .....	45
Derechos de autor .....	45
Bibliografía .....	46
Revisión del documento .....	47

## Uso previsto

La prueba cobas® Malaria para uso en los sistemas cobas® 5800/6800/8800 (cobas® Malaria) es una prueba cualitativa de cribado de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección directa de ADN y ARN de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) en muestras de sangre total de donantes humanos individuales, incluidos donantes de sangre total y componentes sanguíneos, así como otros donantes vivos. También se puede utilizar para analizar muestras de sangre total para cribar donantes de tejidos y órganos cuando las muestras se obtienen mientras el corazón del donante todavía late.

Las muestras de sangre total de todos los donantes se pueden cribar como muestras individuales. En el caso de las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos, las muestras de sangre total se pueden analizar individualmente o en pools compuestos por alícuotas de muestras individuales.

Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras de sangre del cordón umbilical.

Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras cadavéricas.

Esta prueba también se puede utilizar como ayuda para el diagnóstico de la infección por *Plasmodium* en muestras extraídas de sujetos en los que el personal sanitario sospecha de una infección por el parásito *Plasmodium*.

## Resumen y explicación de la prueba

### Información de referencia

La malaria es consecuencia de una infección de los glóbulos rojos por parásitos protozoarios intracelulares del género *Plasmodium*. La malaria se presenta inicialmente como enfermedad febril y, de no tratarse, puede evolucionar rápidamente a una enfermedad potencialmente mortal con síntomas como la anemia grave, dificultades respiratorias (provocadas por la acidosis metabólica), la malaria cerebral y el fallo multiorgánico.<sup>1,2</sup>

Hay cinco especies de *Plasmodium* que causan la malaria en humanos (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*). De estas, 2 especies (*P. falciparum* y *P. vivax*) son las que más aumentan la morbilidad en humanos.<sup>2,3</sup>

La vía habitual de transmisión de los parásitos a los humanos es a través de la picadura de una hembra infectada del mosquito *Anopheles*. La malaria también se puede transmitir mediante transfusión (malaria transmitida por transfusión de sangre [MTT]), cuando se transfunde sangre o componentes sanguíneos de un donante infectado con malaria a un paciente, o de la madre al niño durante el embarazo o el parto.<sup>3,4</sup> La MTT puede provocar síntomas clínicos graves en los destinatarios, especialmente en aquellos sin exposición previa a la malaria o en sujetos inmunodeprimidos a causa de otras enfermedades coexistentes.<sup>5</sup>

La MTT puede producirse tanto en áreas endémicas como no endémicas. En zonas no endémicas, la MTT suele ser resultado de sangre o productos sanguíneos obtenidos de donantes infectados durante un viaje a zonas donde la malaria es endémica o de inmigrantes con infección crónica de zonas endémicas.<sup>5,6</sup> En los Estados Unidos (EE. UU.), los centros de obtención de sangre utilizan un cuestionario de donante que incluye preguntas sobre viajes o haber vivido en zonas endémicas de malaria para que los donantes que puedan ser susceptibles de padecer malaria pospongan la donación. El hecho de utilizar un cuestionario para excluir aquellos donantes en función del riesgo (como viajes o historial de residencia en países endémicos de malaria) hace que se difieran muchos posibles donantes que no están infectados con malaria. La utilización de una prueba de ácidos nucleicos (NAT) de alta sensibilidad para realizar un cribado de los donantes y detectar la presencia de *Plasmodium* hace que el número de donantes diferidos se reduzca significativamente.

## Motivos para el uso de las pruebas NAT

La malaria puede transmitirse mediante transfusión.<sup>3</sup> La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, sigla en inglés) de los Estados Unidos no exige actualmente el análisis de los donantes de sangre para detectar la malaria. Las pruebas serológicas no ofrecen un nivel de sensibilidad suficiente o incluso que permita su uso en el contexto del cribado de donantes. Lo que se hace es diferir aquellos donantes con un historial de viajes o residencia recientes en países endémicos de malaria. Estos aplazamientos reducen el número de donantes disponibles y pueden reducir la cantidad de sangre y productos sanguíneos disponibles para transfusiones. Podría utilizarse una prueba NAT de elevada sensibilidad para las 5 especies de *Plasmodium* que provocan la enfermedad en humanos a fin de cribar las muestras de donantes y disponer de una estrategia alternativa al diferimiento para evitar la escasez del suministro de sangre a causa de la malaria. Las donaciones de sangre infectada con *Plasmodium* podrían ser identificadas, interceptadas y descartadas. cobas® Malaria ofrece la novedosa capacidad de detectar *Plasmodium* en donaciones de sangre, lo que aumenta la protección frente a la infección por MTT para los receptores de componentes o productos sanguíneos donados y mejora todavía más la seguridad del suministro de sangre. La práctica habitual en las zonas endémicas para cribar las donaciones, consiste en utilizar pruebas de antígenos o microscopías,<sup>4</sup> pero estas técnicas no ofrecen la sensibilidad suficiente para detectar todas las unidades potencialmente infectadas.<sup>7</sup> En países no endémicos, los cuestionarios pueden excluir donantes que no estén infectados y no detectar algunos que sí estén infectados.<sup>7</sup> En algunos países no endémicos, se utilizan pruebas serológicas para cualificar donantes con riesgo de malaria según los cuestionarios de cribado de donantes, pero los ensayos serológicos disponibles presentan una detección variable y una concordancia escasa.<sup>8,9</sup>

## Explicación de la prueba

cobas® Malaria es una prueba de PCR cualitativa para la detección de ADN y ARN de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) que se ejecuta en los sistemas cobas® 5800/6800/8800. cobas® Malaria detecta cinco especies de malaria: *Plasmodium falciparum* (la más prevalente), *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*. De estas, 2 especies (*P. falciparum* y *P. vivax*) son las que más aumentan la morbilidad en humanos.

## Principios del procedimiento

La prueba cobas® Malaria 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 sistema cobas® 5800 consta de un único instrumento integrado. Los sistemas cobas® 6800/8800 constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión automática de los datos se realiza mediante el software del sistema cobas® 5800 o de los sistemas cobas® 6800/8800, que asigna los resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Si se utilizan los sistemas cobas® 5800/6800/8800, los resultados se pueden revisar directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirlos como informe o bien enviarlos a un sistema de gestión de información del laboratorio (LIS) o a otro sistema de gestión de resultados.

Las muestras se pueden analizar de forma individual o bien en pools de varias muestras.

Si va a realizarse el paso de pooling, puede utilizarse el software cobas® Synergy con el Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD.

La sangre total puede recogerse en el Roche Whole Blood Collection Tube designado a tal efecto. Si lo prefiere, puede transferir manualmente la sangre total recogida en anticoagulante EDTA al Roche Whole Blood Collection Tube. El Roche Whole Blood Collection Tube contiene un reactivo caotrópico preanalítico basado en guanidina que se utiliza para realizar la lisis de las células existentes en la sangre total con el objetivo de liberar y conservar los ácidos nucleicos. El tubo que contiene la sangre total lisada es el tubo primario del analizador, en el que se realizarán los pasos de preparación de la muestra en los sistemas **cobas**® 5800/6800/8800.

Durante el proceso de preparación de las muestras, se añadirán moléculas de control interno (IC) de Armored RNA que actuarán como control de todo el proceso, desde la preparación de las muestras hasta su amplificación/detección. El IC controla las interferencias que podrían generar resultados falsos negativos. Las muestras potencialmente afectadas quedan invalidadas.

La prueba también utiliza dos controles externos: un control positivo y un control negativo. Además de la lisis de la muestra y la liberación de ácidos nucleicos que tiene lugar en el tubo primario, también se liberan ácidos nucleicos al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra y los controles. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas que se han añadido a la muestra. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR (como la hemoglobina) se eliminan en los siguientes pasos de reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

Para llevar a cabo la amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra se utilizan cebadores específicos que van en un sentido y en sentido contrario que se seleccionan de regiones altamente conservadas de los ácidos nucleicos. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).<sup>10-12</sup> La enzima AmpErase (uracilo-N-glicosilasa), que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante el primer paso del termociclado, destruye los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Los amplicones recién formados no se destruyen porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo de Master Mix de **cobas**® Malaria contiene sondas de detección específicas para los ácidos nucleicos de *Plasmodium* y del IC. Cada una de estas sondas de detección específicas para *Plasmodium* y el IC se marca con uno de los dos marcadores fluorescentes que actúan como emisor. Además, cada sonda dispone de un segundo marcador que actúa como silenciador. Los marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite detectar y discriminar los fragmentos diana amplificados de *Plasmodium* y el IC.<sup>13,14</sup> Cuando no se une a la secuencia diana, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada de los marcadores emisores aumenta concomitantemente. Dado que los dos marcadores emisores específicos se miden en longitudes de onda definidas, es posible detectar y discriminar simultáneamente el fragmento diana de *Plasmodium* amplificado y el IC.

# Reactivos y materiales

## Reactivos y controles de cobas® Malaria

Los materiales suministrados para la prueba cobas® Malaria se detallan en la Tabla 1. Los materiales necesarios no proporcionados se indican en la Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 10 y la Tabla 11.

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

**Tabla 1** Prueba cobas® Malaria

Almacenar a 2-8 °C


Casete para 192 pruebas (P/N 09352511190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 192 pruebas
<b>Solución de proteinasa (PASE)</b>	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % (p/v) de proteinasa, 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
<b>Control interno (IC)</b>	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,001 % de constructo de Armored RNA como control interno (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,002 % de ARN Poli rA (sintético), < 0,1 % de azida sódica	21,2 ml
<b>Buffer de elución (EB)</b>	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	21,2 ml
<b>Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)</b>	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	7,5 ml
<b>Reactivo 2 de Master Mix para malaria (Malaria MMX-R2)</b>	Buffer tricina, acetato de potasio, glicerol, 18 % de sulfóxido de dimetilo, Tween 20, EDTA, < 0,06 % de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % de dUTP, < 0,01 % de cebadores ascendentes y descendentes para <i>Plasmodium</i> y cebadores para control interno, < 0,01 % de sondas marcadas con fluorescente para <i>Plasmodium</i> , < 0,01 % de sonda marcada con fluorescente para control interno, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido, < 0,01 % de ADN polimerasa Z05D, < 0,01 % de enzima AmpErase (uracilo-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de azida sódica	9,7 ml

**Tabla 2** cobas® Malaria Control Kit

Almacenar a 2-8 °C

(P/N: 09352520190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>Control positivo para malaria (Malaria (+) C)</b>	<p>&lt; 0,001 % de ARN de <i>Plasmodium</i> sintético (Armored) encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, ADN y ARN de <i>Plasmodium</i> no detectables mediante métodos de PCR</p> <p>&lt; 0,1 % de conservante ProClin® 300**</p>	10,4 ml (16 × 0,65 ml)	 <p><b>ADVERTENCIA</b></p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>P261: Evitar respirar la niebla o los vapores.</p> <p>P273: Evítese su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.</p> <p>P362 + P364: Quitar las prendas contaminadas.</p> <p>P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).</p>


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

\*\* Sustancia peligrosa.

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

Almacenar a 2-8 °C

(P/N: 09051554190)


Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)</b>	Plasma humano normal, ADN y ARN de <i>Plasmodium</i> no detectables mediante métodos de PCR  0,1 % de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	 <p><b>ADVERTENCIA</b></p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar la niebla o los vapores.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.</p> <p>P362 + P364: Quitar las prendas contaminadas.</p> <p>P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).</p>

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

\*\* Sustancia peligrosa.

## Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras

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

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>cobas® omni MGP Reagent (MGP)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	480 pruebas	No se aplica
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No se aplica
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56 % (p/p) de tiocianato de guanidina**, 5 % (p/v) de polidocanol**, 2 % (p/v) de ditiotreitol**, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 <p><b>PELIGRO</b></p> <p>H302: Nocivo por ingestión. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. EUH071: Corrosivo para las vías respiratorias. P273: Evítase su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección/protección para los oídos. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. 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.</p> <p>593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</p>
<b>cobas® omni Wash Reagent (WASH)</b> Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato	4,2 l	No se aplica

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

\*\* Sustancia peligrosa.

## Requisitos de almacenamiento y manipulación 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 los sistemas cobas® 5800/6800/8800, 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® Malaria - 192	2-8 °C
cobas® Malaria Control Kit	2-8 °C
cobas® NHP 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 sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800

Los reactivos cargados en el sistema cobas® 5800 o en los sistemas cobas® 6800/8800 se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla y aplica su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6, la Tabla 7 y la Tabla 8. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La información sobre la estabilidad restante del kit abierto y el número de usos del kit para los reactivos específicos del ensayo está disponible a través de la interfaz de usuario del sistema.

**Tabla 6** Condiciones de caducidad de los reactivos monitorizadas y aplicadas por el sistema cobas® 5800

Reactivo	Estabilidad del kit abierto	Número de usos del kit	Periodo de estabilidad
cobas® Malaria - 192	90 días desde el primer uso	40	36 días desde la carga
cobas® Malaria Control Kit	Vial de un solo uso	16	36 días desde la carga
cobas® NHP Negative Control Kit	Vial de un solo uso	16	36 días desde la carga

**Tabla 7** Condiciones de caducidad de los reactivos controladas y aplicadas por los sistemas cobas® 6800/8800

Reactivo	Estabilidad del kit abierto	Número de usos del kit	Periodo de estabilidad (fuera del refrigerador a bordo)
cobas® Malaria - 192	90 días desde el primer uso	40	40 horas desde la carga
cobas® Malaria Control Kit	Vial de un solo uso	16	10 horas desde la carga
cobas® NHP Negative Control Kit	Vial de un solo uso	16	10 horas desde la carga

La Tabla 8 muestra la estabilidad tras la apertura de los reactivos **cobas® omni**. Antes de cada serie, el sistema verifica la estabilidad del kit abierto y procura un volumen de llenado suficiente. Por lo tanto, estos reactivos no tienen asignado un número de usos del kit o un periodo de estabilidad.

**Tabla 8** Condiciones de caducidad de los reactivos **cobas® omni** monitorizadas y aplicadas por los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Reactivo	Estabilidad del kit abierto
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	30 días desde la carga
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	30 días desde el primer uso
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	30 días desde la carga
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	30 días desde la carga

## Material adicional necesario para los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

**Tabla 9** Material y fungibles para el uso en los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
Roche Whole Blood Collection Tube	08827907001
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	06997503190

**Tabla 10** Material fungible para el uso en el sistema **cobas® 5800\***

Material
<b>cobas® omni</b> Processing Plate 24
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Plate 24
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate 24
Puntas CORE TIPS con filtro, 1 ml
Punta CORE TIPS con filtro, 300 µl
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container
Bolsa para residuos sólidos o bolsa para residuos sólidos con inserto
Transportador de muestras de tubos de 16 posiciones completo
Transportador de racks de 5 posiciones

\* Para conocer los números de referencia, consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800**.

**Tabla 11** Material fungible para el uso en los sistemas **cobas®** 6800/8800\*

<b>Material</b>
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Processing Plate
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Amplification Plate
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Pipette Tips
<b>cobas®</b> <b>omni</b> Liquid Waste Container
Bolsa para residuos sólidos y recipiente de residuos sólidos o bolsa para residuos sólidos con inserto y kit del cajón

\* Para conocer los números de referencia, consulte la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas®** 6800/8800.

## Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software **cobas®** 5800, el software de los sistemas **cobas®** 6800/8800 y los paquetes de análisis (ASAP) **cobas®** Malaria para los sistemas **cobas®** 5800/6800/8800 en los instrumentos. El software **cobas®** **Synergy** debe instalarse si es necesario.

Para el sistema **cobas®** 5800 y los sistemas **cobas®** 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior, el software gestor de datos x800 y el PC (o servidor) se suministran con el sistema.

Para los sistemas **cobas®** 6800/8800 con versión del software 1.4, el servidor IG (Instrument Gateway) se suministra con los sistemas. El software **cobas®** **Synergy** debe instalarse si es necesario.

**Tabla 12** Instrumentos

<b>Equipo</b>	<b>P/N</b>
Sistema <b>cobas®</b> 5800	08707464001
Sistema <b>cobas®</b> 6800	05524245001 y 09575154001
Sistema <b>cobas®</b> 8800	05412722001 y 09575146001
Módulo de suministro de muestras para los sistemas <b>cobas®</b> 6800/8800	06301037001 y 09936882001
<b>Opciones de pipeteo y pooling</b>	<b>P/N</b>
Licencia electrónica del software <b>cobas®</b> <b>Synergy</b> (solo para el sistema <b>cobas®</b> 5800) (opcional)	09311246001
Licencia electrónica del software <b>cobas®</b> <b>Synergy</b> (solo para los sistemas <b>cobas®</b> 6800/8800) (opcional)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STARlet IVD	04872649001

Consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas®** 5800 o la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas®** 6800/8800 para obtener información adicional. Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas®** **Synergy** para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

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

# Precauciones y requisitos de manipulación

## Advertencias y precauciones

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

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.<sup>15, 16</sup> Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba cobas® Malaria, los sistemas cobas® 5800/6800/8800 y, opcionalmente, el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR IVD/STARlet con el software cobas® Synergy.
- 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 o potasio al 0,5 % en agua destilada o desionizada o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El cobas® Malaria Control Kit y el cobas® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. El análisis del plasma humano normal mediante métodos de PCR tampoco muestra niveles detectables de ARN y ADN de malaria. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- El aditivo del Roche Whole Blood Collection Tube contiene hidrocloreuro de guanidina. Evite el contacto directo entre hidrocloreuro de guanidina y el hipoclorito de potasio o de sodio u otros reactivos altamente reactivos como ácidos o bases. Tales mezclas pueden producir gases nocivos. Si se derrama aditivo que contenga hidrocloreuro de guanidina, límpielo con un detergente apto para laboratorio y agua. Si el aditivo vertido contiene agentes potencialmente infecciosos, limpie PRIMERO el área afectada con detergente para laboratorio y agua y, a continuación, con una solución de hipoclorito de sodio o potasio al 0,5 %.
- 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.
- 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.
- Informe a la autoridad competente local y al fabricante de cualquier incidente grave que pueda tener lugar durante la realización del ensayo.

## Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación cruzada 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.
- El aditivo del Roche Whole Blood Collection Tube contiene hidrocloreuro de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de este aditivo con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- Los kits **cobas®** Malaria, 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 o de potasio. Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Puede solicitar ficha de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- 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 de laboratorio, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits **cobas®** Malaria 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 o potasio al 0,5 % en agua destilada o desionizada. A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70 %.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas®** 5800 o en instrumentos **cobas®** 6800/8800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario del sistema **cobas®** 5800 o de los sistemas **cobas®** 6800/8800 para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

## Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras

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

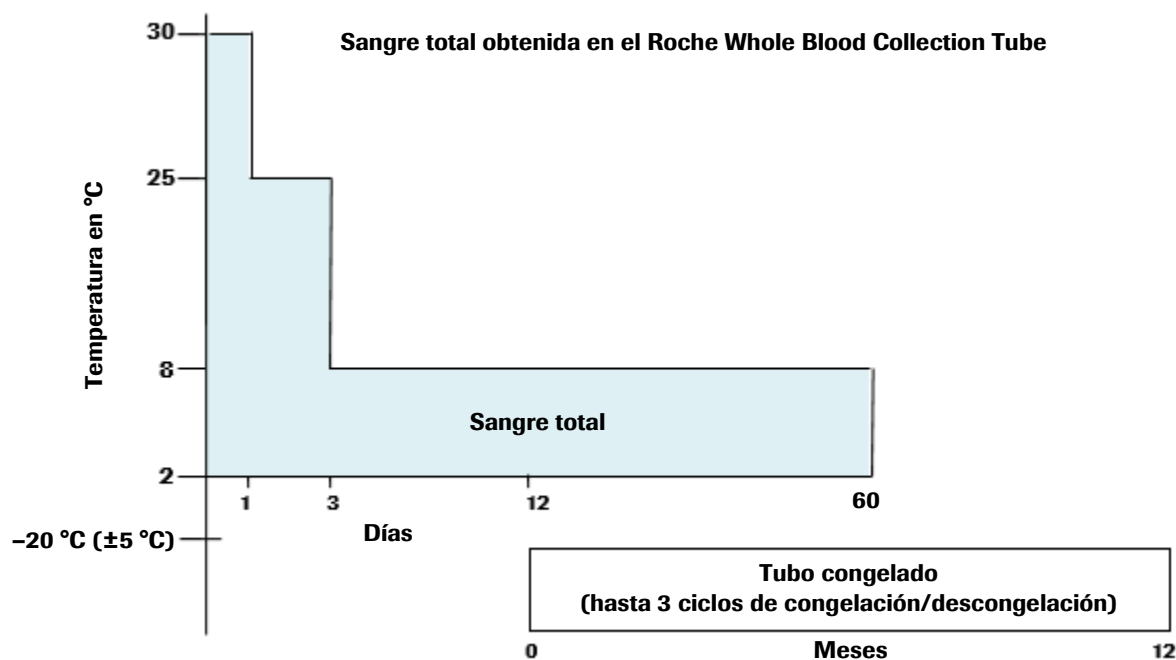
- Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.
- La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.
- Centrifugue las muestras a 1000 FCR (fuerza centrífuga relativa) durante 2 minutos.

### Muestras de donantes vivos y de diagnóstico

- La sangre total recogida en el Roche Whole Blood Collection Tube se puede utilizar con la prueba cobas® Malaria. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de extracción de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre total recogida en el Roche Whole Blood Collection Tube puede almacenarse hasta 60 días en las siguientes condiciones:
  - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, las muestras deben almacenarse a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el Roche Whole Blood Collection Tube se puede almacenar durante los primeros 12 días tras la obtención y hasta 12 meses a -20 °C ( $\pm 5$  °C) con tres ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 1.

**Ilustración 1** Condiciones de almacenamiento de muestras extraídas en el Roche Whole Blood Collection Tube

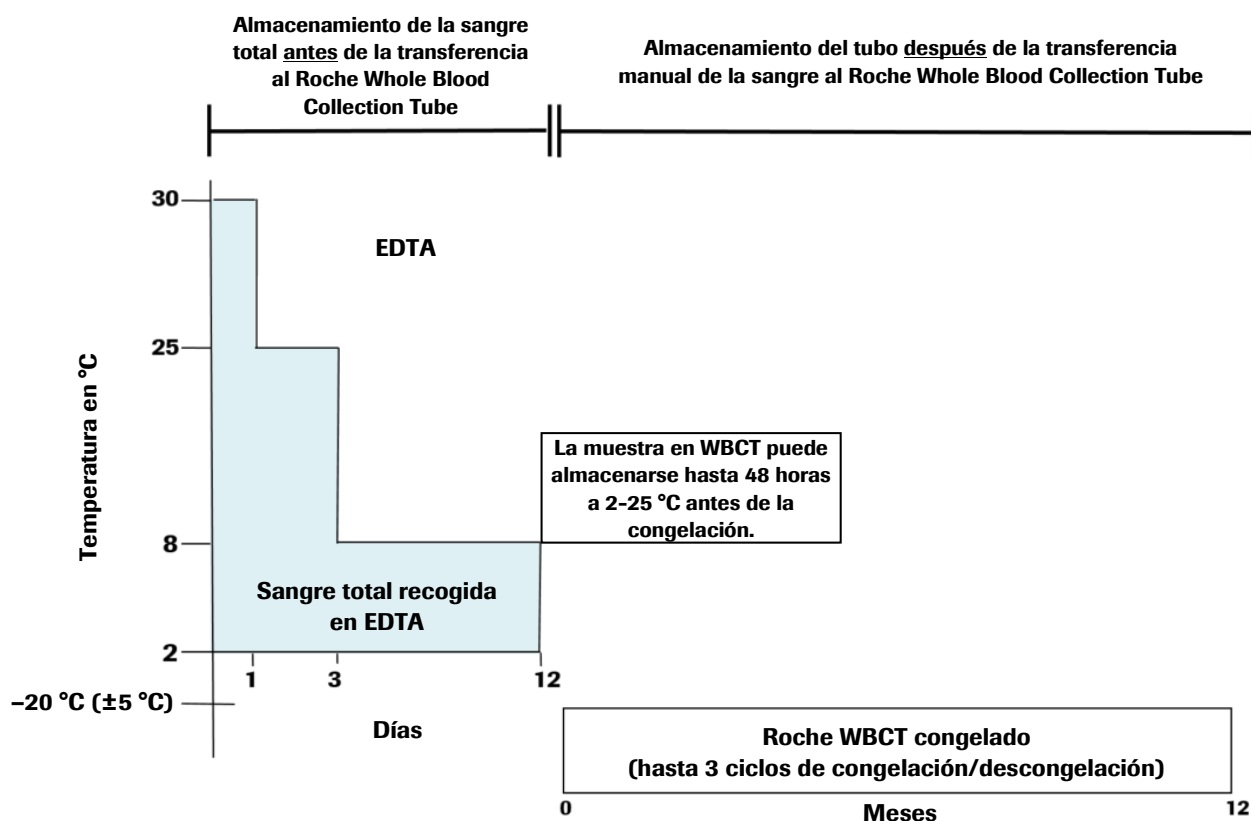


- Si el tubo Roche Whole Blood Collection Tube de un donante no se encuentra disponible para el análisis (p. ej., si el tubo está dañado o si la sangre total no se ha recogido utilizando el Roche Whole Blood Collection Tube), la prueba **cobas® Malaria** permite utilizar sangre total recogida en anticoagulante EDTA.
- Antes de realizar el análisis con la prueba **cobas® Malaria**, es necesario **transferir manualmente** 1,1 ml de sangre total recogida en EDTA al Roche Whole Blood Collection Tube.
- La sangre total recogida en EDTA puede almacenarse hasta 12 días antes de su dilución en el Roche Whole Blood Collection Tube en las siguientes condiciones:
  - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.
  - En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Consulte la Ilustración 2.
- Tras la dilución en el tubo de recogida de sangre total, este puede almacenarse hasta 48 horas a 2-25 °C.

Además de lo indicado anteriormente, después de la dilución en el Roche Whole Blood Collection Tube, las muestras se mantienen estables a  $-20\text{ °C}$  ( $\pm 5\text{ °C}$ ) durante 12 meses con 3 ciclos de congelación/descongelación cuando la muestra se congela durante las 48 horas posteriores a la dilución. Consulte la Ilustración 2.

Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

**Ilustración 2** Condiciones de almacenamiento de muestras de donantes y de diagnóstico recogidas en anticoagulante EDTA



## Instrucciones de uso

### Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)

El software **cobas® Synergy** con el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR IVD se puede utilizar como un componente opcional con los sistemas **cobas® 5800/6800/8800** para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en una muestra en pool. Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas® Synergy** para obtener más información.

### Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos **cobas® Malaria**, el **cobas® Malaria Control Kit**, el **cobas® NHP Negative Control Kit** ni ningún reactivo **cobas® omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800**, la Asistencia al usuario de los sistemas **cobas® 6800/8800** o la Asistencia al usuario del software **cobas® Synergy** según corresponda para obtener información detallada sobre los procedimientos de pooling opcionales para el correcto mantenimiento de los instrumentos.
- Los resultados no válidos pueden verse influenciados por una serie de factores coadyuvantes entre los que se incluyen las características de las muestras, sustancias interferentes y flujos de trabajo preanalíticos.

### Ejecución de la prueba **cobas® Malaria** en los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

- El funcionamiento de los instrumentos se describe con detalle en la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800** o los sistemas **cobas® 6800/8800**.
- Consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800** o los sistemas **cobas® 6800/8800** para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.
- 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 RD5 o MPA o de los transportadores de tubos de 16 posiciones. Consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800** o los sistemas **cobas® 6800/8800** para conocer las especificaciones de códigos de barras adecuadas e información adicional sobre la carga de tubos de muestras.

**Ilustración 3** Procedimiento de la prueba cobas® Malaria en el sistema cobas® 5800

<b>1</b>	Pipeteo y pooling
<b>2</b>	Carga de los racks de muestras en el sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Cargue los racks de muestras en el sistema.</li><li>• Solicite las pruebas manualmente si no hay peticiones del LIS disponibles.</li></ul>
<b>3</b>	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Cargue el casete de reactivo específico de la prueba.</li><li>• Cargue los miniracks de control.</li><li>• Cargue las puntas de procesamiento.</li><li>• Cargue las puntas de elución.</li><li>• Cargue las placas de procesamiento.</li><li>• Cargue las placas de residuos líquidos.</li><li>• Cargue las placas de amplificación.</li><li>• Cargue el casete con MGP.</li><li>• Cargue el diluyente de muestras.</li><li>• Cargue el reactivo de lisis.</li><li>• Cargue el reactivo de lavado.</li></ul>
<b>4</b>	Inicie la serie analítica seleccionando el botón de inicio manualmente en la interfaz de usuario. Las series siguientes se iniciarán de manera automática si no se posponen manualmente.
<b>5</b>	Revise los resultados.
<b>6</b>	Retire los tubos de muestra. Limpieza del instrumento: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vacíe los casetes de reactivo.</li><li>• Vacíe los miniracks de control.</li><li>• Vacíe el cajón de placas de amplificación.</li><li>• Vacíe los residuos líquidos.</li><li>• Vacíe los residuos sólidos.</li></ul>

**Ilustración 4** Procedimiento de la prueba cobas® Malaria en los sistemas cobas® 6800/8800

<b>1</b>	Pipeteo y pooling
<b>2</b>	Creación de la petición
<b>3</b>	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Carga del reactivo de lavado, el reactivo de lisis y el diluyente</li><li>• Carga de las placas de procesamiento y las placas de amplificación</li><li>• Carga de las partículas de vidrio magnéticas</li><li>• Carga de reactivos específicos de la prueba</li><li>• Carga de los casetes de control</li><li>• Carga de las bandejas de puntas</li><li>• Sustitución de los racks para puntas obstruidas</li></ul>
<b>4</b>	Inicie la serie analítica: <ul style="list-style-type: none"><li>• Carga de las bandejas con las muestras</li><li>• Selección del botón de inicio en la interfaz</li></ul>
<b>5</b>	Revise y exporte los resultados.
<b>6</b>	Descarga del material fungible: <ul style="list-style-type: none"><li>• Descarga de las placas de amplificación del módulo analítico</li><li>• Descargue los casetes de control vacíos.</li><li>• Vacíe los residuos sólidos.</li><li>• Vacíe los residuos líquidos.</li></ul>

## Resultados

El sistema cobas® 5800 o los sistemas cobas® 6800/8800 detectan automáticamente los ácidos nucleicos de *Plasmodium* de forma simultánea en muestras y controles.

### Control de calidad y validez de los resultados en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con la versión del software 2.0 o posterior

- Se procesan un cobas® NHP Negative Control [(-) C] y un control positivo para cobas® Malaria [Malaria (+) C] con cada lote de kit nuevo y con cada serie, pero se puede configurar un programa menos frecuente en función del procedimiento de laboratorio y/o la reglamentación local.
- En el software y/o el informe, revise los avisos y los resultados asociados para comprobar la validez de la serie (consulte la Asistencia al usuario de x800 Data Manager para conocer la “Lista de códigos de avisos”).
- Los resultados de los controles se muestran en la app “Controles” del software.
- Los controles se marcan como “Valid” en la columna “Resultados del control” cuando la diana del control correspondiente se ha notificado como válida. Los controles se marcan como “Invalid” en la columna “Resultados del control” cuando la diana del control correspondiente se ha notificado como no válida.
- Los controles marcados como “Invalid” 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.

El software del instrumento realiza automáticamente la validación de los resultados en función de los resultados de los controles.

**NOTA:** el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior se suministran 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/o la reglamentación local. Póngase en contacto con su ingeniero técnico de Roche y/o con el representante del servicio técnico al cliente de Roche para obtener más información.

## Control de calidad y validez de los resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4

- En cada serie se procesa un cobas® NHP Negative Control [(-) C] y un cobas® Malaria Positive Control [Malaria (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- Todos los avisos están descritos en la Asistencia al usuario de los sistemas cobas® 6800/8800.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los dos controles. Si la serie no es válida, es necesario repetir las pruebas para todo el lote.

El software del instrumento realiza automáticamente la validación de los resultados en función de los resultados de los controles.

## Avisos de controles en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4

**Tabla 13** Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02	Invalid	Todo la serie se considera inválido si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
Malaria (+) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado de Malaria (+) C no es válido.

## Interpretación de los resultados en los sistemas cobas® 5800/6800/8800

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software cobas® 5800/6800/8800 y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como inválidos, según los avisos obtenidos para cada muestra.
- Los resultados de las muestras se consideran válidos solamente si los respectivos controles positivo y negativo de la serie correspondiente también son válidos.

Para cada muestra se miden simultáneamente dos parámetros: *Plasmodium* y el control interno. El software informa de los resultados finales de las muestras obtenidos con la prueba cobas® Malaria. Además de los resultados generales (solamente cobas® 6800/8800 SW1.4), el software cobas® 5800/6800/8800 también muestra los resultados individuales para cada diana, que deberían interpretarse como se indica a continuación:

**Tabla 14** Resultados de diana para la interpretación de los resultados de diana individuales

Resultados de la diana	Interpretación
Malaria Non-Reactive	No se ha detectado ninguna señal de la diana para <i>Plasmodium</i> y se ha detectado señal del IC.
Malaria Reactive	Se ha detectado señal de la diana para <i>Plasmodium</i> y la señal del IC puede detectarse o no.
Invalid	La diana y/o el control interno no cumplen con los criterios de validez.

Si utiliza el software cobas® Synergy, la revisión del cálculo del resultado final debería realizarse mediante el software del cobas® Synergy.

## Interpretación de los resultados en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 2.0 o posterior

Los resultados de las muestras se muestran en la app “Resultados” del software. Se recomienda revisar los resultados en el software **cobas® Synergy** si es necesario.

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

- Las muestras asociadas con las series de control válidas (según la definición de la configuración de control del sistema) se muestran como “Válido” en la columna “Resultados del control”. Las muestras asociadas con las series de control erróneas se muestran como “No Válido” en la columna “Resultados del control”.
- 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 “Resultados” para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 14 anterior.
- Si una o más dianas de la muestra están marcadas como “No válido”, el software 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.
  - El resultado general solo se muestra en la vista de resultado del software **cobas® Synergy** si corresponde.

## Interpretación de resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4

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

- Las muestras presentan un “Yes” en la columna “Válida” si todos los resultados de las dianas solicitadas muestran resultados válidos.
- Las muestras que presentan un “No” en la columna “Válida” pueden requerir alguna interpretación o acción adicional.

Los valores para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 14 anterior.

## Repetición de pruebas de muestras individuales

Es necesario repetir las pruebas para los tubos de muestra cuyos resultados finales no son válidos para la diana.

## Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® Malaria se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas**® Malaria Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit, el **cobas**® **omni** MGP Reagent, el **cobas**® **omni** Lysis Reagent, el **cobas**® **omni** Specimen Diluent y el **cobas**® **omni** Wash Reagent en el **cobas**® 5800 y los sistemas **cobas**® 6800/8800.
- **cobas**® Malaria solamente debe utilizarse con muestras de sangre total obtenidas con el tubo Roche Whole Blood Collection o añadidas manualmente al mismo.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de extracción, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- La detección del ADN y ARN de *Plasmodium* depende del número de glóbulos rojos infectados de malaria presentes en la muestra y se puede ver afectada por los métodos de obtención de la misma, su almacenamiento y manipulación, factores propios del paciente (como la edad o la presencia de síntomas) o la fase de infección y el tamaño del pool.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en regiones muy conservadas de un genoma *Plasmodium* cubiertas por la prueba **cobas**® Malaria, pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar errores en la detección de la presencia del organismo *Plasmodium*.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.

## Evaluación no clínica del rendimiento

### Equivalencia entre sistemas

La equivalencia entre los sistemas cobas® 5800, cobas® 6800 y los cobas® 8800 se demostró a partir de estudios de rendimiento.

Los datos incluidos en las Instrucciones de uso hacen patente la equivalencia de rendimiento entre todos los sistemas.

### Características clave de rendimiento

#### Límite de detección (LoD)

Se determinó la sensibilidad analítica para *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*.

#### LoD con una muestra de sangre total previa a la lisis

El LoD de la prueba cobas® Malaria se determinó a partir de los glóbulos rojos infectados (ERLi) por la cepa 3D7 de *Plasmodium falciparum* diluidos en serie en sangre total antes de la lisis en el reactivo caotrópico.

El título de stock se asignó como porcentaje de parasitemia (glóbulos rojos infectados por *Plasmodium* por ml, fase de anillo síncrono vivo, tinción Giemsa).

Se prepararon tres series de dilución independientes en sangre total humana a partir del stock de glóbulos rojos infectados. Se inocularon alícuotas de 1,1 ml a cada concentración en tubos Roche Whole Blood Collection y se analizaron con la prueba cobas® Malaria.

Cada serie de dilución se analizó con tres lotes distintos de kits de la prueba cobas® Malaria con 45 réplicas por lote, para un total de 135 réplicas por concentración. Para estimar el 50 % y el 95 % del LoD, se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de series de dilución y de lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior de los intervalos de confianza del 95 % (Tabla 15). En la Tabla 16 se resumen las tasas de reactividad observadas en los estudios de LoD.

**Tabla 15** Resultados del análisis PROBIT en los datos del LoD para ERLi de *Plasmodium* en sangre total humana

Analito	50 % LoD (ERLi/ml)	95 % LoD (ERLi/ml)
<i>Plasmodium falciparum</i>	0,6 (0,5-0,7)	2,9 (2,4-3,8)

**Tabla 16** Resumen de las tasas de reactividad de *Plasmodium falciparum*

<i>Plasmodium falciparum</i> (ERLi/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
10,0	135	135	100,0 %	97,8 %
5,0	134	135	99,3 %	96,5 %
2,5	126	135	93,3 %	88,7 %
1,0	85	135	63,0 %	55,6 %
0,5	59	135	43,7 %	36,5 %
0	0	135	0,0 %	0,0 %

## LoD con estándares secundarios de Roche

El LoD de cobas® Malaria se determinó mediante estándares secundarios internos para la cepa 3D7 de *Plasmodium falciparum*, la cepa NIC ATCC 30073 de *Plasmodium vivax* y la cepa A1-H.1 de *Plasmodium knowlesi*. Los estándares secundarios son glóbulos rojos infectados cuantificados antes de la resuspensión en reactivo caotrópico preanalítico y almacenados congelados antes del análisis.

Se utilizaron estándares secundarios para preparar 3 series de dilución independientes utilizando una mezcla de reactivo caotrópico de sangre total para simular la muestra final. La serie de dilución se analizó con tres lotes de reactivo distintos con 65-66 réplicas por lote, para un total de 197-198 réplicas por concentración. Para estimar el 50 % y el 95 % del LoD indicado como ERli/ml de sangre total, se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de series de dilución y de lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior de los intervalos de confianza del 95 % (Tabla 17). Las tasas de reactividad observadas en el estudio del LoD se resumen de la Tabla 18 a la Tabla 20.

**Tabla 17** Resultados del análisis PROBIT con los datos del LoD obtenidos con ERli de *Plasmodium* lisado diluido en mezcla de sangre total/reactivo caotrópico

Analito	50 % LoD (ERli/ml)	95 % LoD (ERli/ml)
<i>Plasmodium falciparum</i>	0,013 (0,011-0,014)	0,058 (0,049-0,071)
<i>Plasmodium vivax</i>	0,003 (0,002-0,003)	0,012 (0,010-0,015)
<i>Plasmodium knowlesi</i>	0,009 (0,008-0,011)	0,044 (0,037-0,054)

**Tabla 18** Resumen de las tasas de reactividad para el estándar secundario de *Plasmodium falciparum*

<i>Plasmodium falciparum</i> (ERli/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
0,130	197	197	100,0 %	98,5 %
0,052	187	198	94,4 %	91,0 %
0,026	151	198	76,3 %	70,8 %
0,013	94	198	47,5 %	41,4 %
0,007	60	198	30,3 %	24,9 %
0	0	198	0,0 %	0,0 %

**Tabla 19** Resumen de las tasas de reactividad para el estándar secundario de *Plasmodium vivax*

<i>Plasmodium vivax</i> (ERli/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
0,033	198	198	100,0 %	98,5 %
0,013	194	198	98,0 %	95,4 %
0,007	158	198	79,8 %	74,5 %
0,003	111	198	56,1 %	50,0 %
0,002	77	198	38,9 %	33,1 %
0	0	198	0,0 %	0,0 %

**Tabla 20** Resumen de las tasas de reactividad del estándar secundario para *Plasmodium knowlesi*

<i>Plasmodium knowlesi</i> (ERli/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
0,195	198	198	100,0 %	98,5 %
0,078	196	198	99,0 %	96,9 %
0,039	186	198	94,0 %	90,4 %
0,020	153	198	77,3 %	71,8 %
0,010	108	198	54,6 %	48,5 %
0	0	198	0,0 %	0,0 %

### LoD con Armored RNA

El LoD de cobas® Malaria para las 5 especies de *Plasmodium* también se determinó utilizando secuencias de Armored RNA en cobas® omni Specimen Diluent. Las secuencias de Armored RNA corresponden a las regiones diana del ARN ribosómico 18S de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium knowlesi*.

Se preparó una serie de dilución en cobas® omni Specimen Diluent para cada material y se analizó utilizando tres lotes distintos de kits de cobas® Malaria con 23-24 réplicas por lotes, obteniendo un total de 71-72 réplicas por concentración. Para estimar el 50 % y el 95 % del LoD se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior de los intervalos de confianza del 95 % (Tabla 21). Las tasas de reactividad observadas en el estudio del LoD se resumen de la Tabla 22 a la Tabla 26.

**Tabla 21** Resultados del análisis PROBIT con los datos del LoD obtenidos con Armored RNA de *Plasmodium* en cobas® **omni** Specimen Diluent

<b>Analito</b>	<b>50 % LoD (partículas Armored/ml)</b>	<b>95 % LoD (partículas Armored/ml)</b>
<i>Plasmodium falciparum</i>	8,2 (6,8-9,5)	27,9 (22,5-38,5)
<i>Plasmodium malariae</i>	9,0 (7,5-10,4)	32,2 (25,8-44,7)
<i>Plasmodium vivax</i>	8,2 (6,7-9,7)	33,1 (26,3-46,5)
<i>Plasmodium ovale</i>	9,5 (7,5-11,4)	59,0 (44,1-90,3)
<i>Plasmodium knowlesi</i>	6,6 (5,2-7,8)	23,7 (18,9-33,6)

**Tabla 22** Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium falciparum* en cobas® **omni** Specimen Diluent

<b><i>Plasmodium falciparum</i> (partículas Armored/ml)</b>	<b>Número de reactivos</b>	<b>Número de réplicas válidas</b>	<b>% de reactividad</b>	<b>Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)</b>
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	72	72	100,0 %	95,9 %
25	66	72	91,7 %	84,2 %
12	50	72	69,4 %	59,3 %
6	25	72	34,7 %	25,4 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

**Tabla 23** Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium malariae* en cobas® **omni** Specimen Diluent

<b><i>Plasmodium malariae</i> (partículas Armored/ml)</b>	<b>Número de reactivos</b>	<b>Número de réplicas válidas</b>	<b>% de reactividad</b>	<b>Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)</b>
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	72	72	100,0 %	95,9 %
25	64	71	90,1 %	82,3 %
12	42	72	58,3 %	48,0 %
6	25	72	34,7 %	25,4 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

**Tabla 24** Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium vivax* en cobas® **omni** Specimen Diluent

<i>Plasmodium vivax</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	71	72	98,6 %	93,6 %
25	63	72	87,5 %	79,2 %
12	52	72	72,2 %	62,2 %
6	24	72	33,3 %	24,2 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

**Tabla 25** Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium ovale* en cobas® **omni** Specimen Diluent

<i>Plasmodium ovale</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	69	72	95,8 %	95,9 %
25	52	72	72,2 %	62,2 %
12	41	72	56,9 %	46,6 %
6	28	72	38,9 %	29,2 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

**Tabla 26** Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium knowlesi* en cobas® **omni** Specimen Diluent

<i>Plasmodium knowlesi</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	72	72	100,0 %	95,9 %
25	69	72	95,8 %	89,6 %
12	54	72	75,0 %	65,2 %
6	34	72	47,2 %	37,1 %
0	0	71	0,0 %	0,0 %

## Repetibilidad

La repetibilidad de la prueba cobas® Malaria se ha determinado a partir de los siguientes estándares:

- Estándar secundario de Roche para *Plasmodium falciparum*
- Estándar secundario de Roche para *Plasmodium vivax*
- Estándar secundario de Roche para *Plasmodium knowlesi*

Para cada especie de *Plasmodium* se analizaron 3 miembros de panel formados por sangre total (WB) diluidos en cobas® PCR Media (CPM) añadidos según tres niveles de concentración distintos ( $\sim 2,5 \times \text{LoD}$ ,  $\sim 1 \times \text{LoD}$  y  $\sim 0,5 \times \text{LoD}$ ).

Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes de variabilidad:

- Variabilidad entre días durante 3 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba cobas® Malaria
- Variabilidad entre instrumentos con 3 sistemas cobas® 8800 diferentes

Se analizaron aproximadamente 21 réplicas con cada uno de los 3 paneles, lo que supone un total de 63 réplicas con cada lote de reactivos. Todos los datos de repetibilidad válidos se evaluaron calculando el porcentaje de resultados de la prueba reactivos para cada nivel de concentración en todos los componentes variables.

Se calcularon los límites de los intervalos de confianza del 95 % bilaterales de cada tasa de reactividad para cada uno de los tres niveles de cada especie analizados durante 3 días, con 3 lotes de reactivos y 3 sistemas cobas® 8800 distintos. La prueba cobas® Malaria ofrece repetibilidad durante varios días, en varios lotes de reactivos y en diferentes instrumentos. En la Tabla 27 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes de reactivos.

**Tabla 27** Resumen de la repetibilidad entre lotes de reactivos de la prueba cobas® Malaria

Especie	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
<i>Plasmodium falciparum</i>	$\sim 2,5 \times \text{LoD}$	1	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		2	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		3	100,0 % (65/65)	94,5 %	100,0 %
	$\sim 1 \times \text{LoD}$	1	98,5 % (65/66)	91,8 %	100,0 %
		2	90,9 % (60/66)	81,3 %	96,6 %
		3	93,9 % (62/66)	85,2 %	98,3 %
	$\sim 0,5 \times \text{LoD}$	1	72,7 % (48/66)	60,4 %	83,0 %
		2	74,2 % (49/66)	62,0 %	84,2 %
		3	81,8 % (54/66)	70,4 %	90,2 %

Especie	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
<i>Plasmodium vivax</i>	~2,5 × LoD	1	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		2	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		3	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
	~1 × LoD	1	97,0 % (64/66)	89,5 %	99,6 %
		2	97,0 % (64/66)	89,5 %	99,6 %
		3	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
	~0,5 × LoD	1	78,8 % (52/66)	67,0 %	87,9 %
		2	78,8 % (52/66)	67,0 %	87,9 %
		3	81,8 % (54/66)	70,4 %	90,2 %
<i>Plasmodium knowlesi</i>	~2,5 × LoD	1	100 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		2	98,5 % (65/66)	91,8 %	100,0 %
		3	98,5 % (65/66)	91,8 %	100,0 %
	~1 × LoD	1	97,0 % (64/66)	89,5 %	99,6 %
		2	90,9 % (60/66)	81,3 %	96,6 %
		3	93,9 % (62/66)	85,2 %	98,3 %
	~0,5 × LoD	1	77,3 % (51/66)	65,3 %	86,7 %
		2	86,4 % (57/66)	75,7 %	93,6 %
		3	68,2 % (45/66)	55,6 %	79,1 %

## Verificación del genotipo

La capacidad de la prueba cobas® Malaria para detectar 5 especies de *Plasmodium* también quedó reflejada con el análisis de un total de 10 muestras clínicas únicas para cada especie (*Plasmodium falciparum*, *malariae*, *vivax* y *ovale*) y el estándar secundario interno de la cepa A1-H.1 de *Plasmodium knowlesi*. Todas las muestras clínicas se analizaron como 1 réplica sin diluir y 1 réplica tras la dilución con sangre total humana negativa para *Plasmodium* a una concentración aproximada de 3 × LoD de la prueba cobas® Malaria. El estándar *Plasmodium knowlesi* se analizó como 1 réplica tras la dilución con aproximadamente 3 × LoD en 10 muestras de sangre total humana negativas para *Plasmodium*. Se detectaron todas las muestras y los cultivos sin diluir y/o a una concentración aproximada de 3 × LoD.

## Sensibilidad para las muestras clínicas

La sensibilidad clínica de la prueba cobas® Malaria se evaluó internamente utilizando 100 muestras clínicas individuales (61 de *P. falciparum* y 39 de *P. vivax*) conocidas como positivas para *Plasmodium* tras el análisis por microscopía. Todas las muestras se cuantificaron como rastreables según los estándares secundarios de Roche para *Plasmodium falciparum* o *Plasmodium vivax*. Se analizó cada muestra clínica de manera individual tras la dilución en una mezcla de sangre total humana negativa para *Plasmodium* y reactivo caotrópico con una concentración aproximada de 5 × LoD y 3 × LoD de cobas® Malaria (Tabla 28). Todas las muestras se detectaron como reactivas.

**Tabla 28** Sensibilidad clínica para *Plasmodium falciparum* y *vivax*

Especie	Concentración	Número de reactivos/Muestras totales	% de sensibilidad (IC del 95 %)
<i>P. falciparum</i>	~5 × LoD	61/61	<b>100 %</b> (94,1-100 %)
<i>P. falciparum</i>	~3 × LoD	61/61	<b>100 %</b> (94,1-100 %)
<i>P. vivax</i>	~5 × LoD	39/39	<b>100 %</b> (91,0-100 %)
<i>P. vivax</i>	~3 × LoD	39/39	<b>100 %</b> (91,0-100 %)

Nota: IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto)

## Especificidad analítica

### Especificidad analítica — reactividad cruzada

La especificidad analítica de la prueba cobas® Malaria se evaluó mediante la reactividad cruzada con 16 microorganismos con una concentración de  $10^5$ - $10^6$  copias, copias genómicas, células, UFC o UI/ml, que incluían 6 aislados víricos, 1 parásito, 8 cepas bacterianas y 1 aislado de levadura (Tabla 29). Los microorganismos (hasta 5 muestras clínicas y/o 1 cultivo cada uno) se añadieron a sangre total humana negativa para *Plasmodium* y se analizaron con y sin *Plasmodium* añadido a una concentración de aproximadamente 3 × LoD de la prueba cobas® Malaria. Los microorganismos analizados no presentan reactividad cruzada ni interfieren con la prueba cobas® Malaria.

**Tabla 29** Microorganismos analizados para la especificidad analítica

<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Candida albicans</i>	Parvovirus B19
<i>Babesia microti</i>	Virus Chikungunya	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Borrelia hermsii</i>	Virus de la hepatitis B	Virus del Nilo Occidental
<i>Borrelia parkeri</i>	Virus de la hepatitis C	-
<i>Borrelia recurrentis</i>	Virus de inmunodeficiencia humana	-

### Especificidad analítica: sustancias interferentes

#### Sustancias endógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de sangre total con niveles anormalmente elevados de triglicéridos (33 g/l), hemoglobina ( $\geq 200$  g/l), bilirrubina no conjugada (684  $\mu$ mol/l), albúmina (60 g/l) y ADN humano (2 mg/l) con y sin *Plasmodium falciparum* añadido a una concentración aproximada de 3 × LoD de la prueba cobas® Malaria. Las muestras que contenían estas sustancias endógenas no presentaron reactividad cruzada ni interferencias con la prueba cobas® Malaria.

#### Sustancias exógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de sangre total humana negativa para *Plasmodium* con concentraciones anormalmente elevadas de fármacos (Tabla 30) con y sin *Plasmodium* añadido a una concentración de 3 × LoD de la prueba cobas® Malaria. Estas sustancias exógenas no presentaron reactividad cruzada ni interfirieron con la prueba cobas® Malaria.

**Tabla 30** Concentraciones de los fármacos añadidos a la sangre total

Nombre del fármaco analizado	Concentración
Acetaminofeno	1324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	3620 µmol/l
Ácido ascórbico	342 µmol/l
Atenolol	33,8 µmol/l
Atorvastatina	1,34 µmol/l
Atovaquona	1227 µmol/l
Azitromicina	15,3 µmol/l
Fluoxetina	11,2 µmol/l
Ibuprofeno	2425 µmol/l
Loratadina	0,78 µmol/l
Naproxeno	2170 µmol/l
Paroxetina	3,63 µmol/l
Fenilefrina HCl	491 µmol/l
Sertralina	3,03 µmol/l

### Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema de la prueba **cobas**® Malaria se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de sangre total a las que se añadió *Plasmodium falciparum* con una concentración diana de aproximadamente  $3 \times \text{LoD}$ . Antes de realizar el análisis con la prueba **cobas**® Malaria, cada uno de los miembros del panel se diluyó en el Roche Whole Blood Collection Tube. Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron reactivas, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0 %. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95 % fue del 0 % para el límite inferior y del 3,6 % para el límite superior [0 %: 3,6 %].

# Evaluación clínica del rendimiento

## Sensibilidad clínica

La sensibilidad clínica de la prueba cobas® Malaria se evaluó con 417 muestras individuales (237 muestras clínicas (*P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*)) y 180 muestras artificiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) conocidas como positivas para *Plasmodium* según el análisis NAT. El estudio se realizó en tres laboratorios de pruebas de forma que en cada uno se analizaron aproximadamente un tercio de las muestras, tanto sin diluir como con una dilución 1:6 (para simular el análisis en pools de 6), y se utilizaron tres lotes diferentes de cobas® Malaria.

La sensibilidad clínica de la prueba cobas® Malaria para las muestras sin diluir en este estudio fue del 100 % (417/417; intervalo de confianza (IC) binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto) del 95 %: entre 99,1 % y 100 %) (Tabla 31) y para las muestras diluidas a 1:6, del 99,8 % (416/417; IC del 95 %: 98,7-99,99 %) (Tabla 32). Para la muestra diluida con un resultado no reactivo para cobas® Malaria, el valor Ct de la prueba cobas® Malaria de la muestra sin diluir es compatible con una concentración de aproximadamente 3 × límite de detección (LoD). El resultado sería una concentración de ~0,5 × LoD con una dilución 1:6, con una tasa de reactividad Poisson prevista de aproximadamente el 78 %.

**Tabla 31** Sensibilidad clínica de las muestras sin diluir conocidas como positivas para *Plasmodium*

Dilución	Tipo de muestra	Especie	Total de muestras conocidas como positivas para <i>Plasmodium</i>	Número de reactivos	Estimación de sensibilidad	IC exacto del 95 %
Sin diluir	Global	n.a.	417	417	100,0 %	(99,1 %, 100,0 %)
Sin diluir	Clínicas/Artificiales	<i>P. falciparum</i>	154	154	100,0 %	(97,6 %, 100,0 %)
Sin diluir	Clínicas/Artificiales	<i>P. malariae</i>	37	37	100,0 %	(90,5 %, 100,0 %)
Sin diluir	Clínicas/Artificiales	<i>P. vivax</i>	154	154	100,0 %	(97,6 %, 100,0 %)
Sin diluir	Artificiales	<i>P. ovale</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)
Sin diluir	Artificiales	<i>P. knowlesi</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)

Nota: IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto), n.a. = no aplicable

**Tabla 32** Sensibilidad clínica de las muestras diluidas a 1:6 conocidas como positivas para *Plasmodium*

Dilución	Tipo de muestra	Especie	Total de muestras conocidas como positivas para <i>Plasmodium</i>	Número de reactivos	Estimación de sensibilidad	IC exacto del 95 %
1:6	Global	n.a.	417	416	99,8 %	(98,7 %, 99,99 %)
1:6	Clínicas/Artificiales	<i>P. falciparum</i>	154	153	99,4 %	(96,4 %, 99,98 %)
1:6	Clínicas/Artificiales	<i>P. malariae</i>	37	37	100,0 %	(90,5 %, 100,0 %)
1:6	Clínicas/Artificiales	<i>P. vivax</i>	154	154	100,0 %	(97,6 %, 100,0 %)
1:6	Artificiales	<i>P. ovale</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)
1:6	Artificiales	<i>P. knowlesi</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)

Nota: IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto), n.a. = no aplicable

## Especificidad clínica

La especificidad clínica de cobas® Malaria se evaluó con donaciones de sangre (aproximadamente 1 ml de sangre total recogida en un Roche Whole Blood Collection Tube) cribada en tres centros de laboratorio externos. Se utilizaron cuatro lotes de reactivo distintos para la prueba cobas® Malaria en el estudio. La especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria se calculó en forma de porcentaje (IC bilateral del 95 %) de las donaciones negativas para *Plasmodium* que habían generado resultados no reactivos con la prueba cobas® Malaria. Se analizaron un total de 20 187 donaciones evaluables como muestras individuales, 67 612 donaciones evaluables en pools de seis (PP6), y 159 donaciones evaluables de donantes diferidos de la donación de sangre por sus respuestas a las preguntas sobre el riesgo de malaria como muestras individuales.

## Resultados de las pruebas individuales

Tabla 33 muestra la comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria y el estado de la donación para 20 187 donaciones evaluables a partir de las cuales se analizaron individualmente muestras de sangre total.

**Tabla 33** Comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria con el estado de donación — análisis de pruebas individuales

Resultado de cobas® Malaria	Estado de la donación* positivo n (%)	Estado de la donación* negativo n (%)	Estado de la donación* sin resolver n (%)	N total
Reactivo	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	0
No reactivo	0 (0,000)	20 187 (100,000)	0 (0,000)	20 187
<b>Total</b>	0	20 187	0	20 187

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables.

\* El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

La especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria para donaciones analizadas individualmente fue del 100 % (20 187/20 187; IC del 95 %: 99,982-100 %) (Tabla 34).

**Tabla 34** Especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria — análisis de donaciones individuales

Parámetro	Número total de donaciones con estado de donante negativo	cobas® Malaria reactiva	cobas® Malaria no reactiva	Estimación del porcentaje (IC exacto del 95 %)
<b>Especificidad clínica</b>	20 187	0	20 187	100,000 (99,982, 100,000)

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables.

IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto).

De las muestras de donantes analizadas individualmente, 339 (99,4 %) series válidas de la prueba cobas® Malaria generaron 20 187 (98,92 %) resultados válidos. En general, 99,50 % de las donaciones analizadas individualmente generaron resultados válidos después del análisis inicial y la repetición del análisis, en caso de realizarse, del estudio. No se realizó la repetición del análisis para un 0,43 % de las donaciones analizadas individualmente.

## Resultados de las pruebas de pools de 6

La Tabla 35 muestra la comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria y el estado de la donación para 67 612 donaciones evaluables a partir de las cuales se analizaron muestras de sangre total en PP6.

**Tabla 35** Comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria con el estado de donación — pools de 6 (nivel de donación)

Resultado de cobas® Malaria	Estado de la donación* positivo n (%)	Estado de la donación* negativo n (%)	Estado de la donación* sin resolver n (%)	N total
Reactivo	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	0
No reactivo	0 (0,000)	67 612 (100,000)	0 (0,000)	67 612
<b>Total</b>	0	67 612	0	67 612

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables.

\* El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

La especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria para donaciones analizadas en PP6 fue del 100 % (67 612/67 612; IC del 95 %: 99,995-100 %) (Tabla 36).

**Tabla 36** Especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria con donaciones analizadas en pools de 6 solamente (respecto a las donaciones)

Parámetro	Número total de donaciones con estado de donante negativo	cobas® Malaria reactiva	cobas® Malaria no reactiva	Estimación del porcentaje (IC exacto del 95 %)
Especificidad clínica	67 612	0	67 612	100,000 (99,995, 100,000)

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables. IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto)

La Tabla 37 resume la reactividad del pool de los 11 291 PP6 del análisis. Todos los 11 291 (100 %) pools resultaron no reactivos con la prueba cobas® Malaria. La especificidad general del pool de la prueba cobas® Malaria fue del 100 % (11 291/11 291 pools; IC del 95 %: 99,967-100 %).

**Tabla 37** Reactividad del pool en donantes de sangre voluntarios

Categoría	Número de pools	Porcentaje de pools analizados
Pooles totales analizados <sup>a</sup>	11 291	100,0
Pooles no reactivos <sup>b</sup>	11 291	100,0
Pooles no reactivos con estado de donante negativo en todos los casos	11 291	100,0
Pooles no reactivos con al menos una donación con estado de donante positivo	0	0
Pooles no reactivos sin donación positiva pero con al menos una donación con estado sin resolver	0	0
Pooles reactivos <sup>b</sup>	0	0
Pooles reactivos con al menos una donación con estado de donante positivo	0	0
Pooles reactivos con estado de donación negativo (pooles falsos reactivos)	0	0
Pooles reactivos sin donación positiva pero con al menos una donación con estado sin resolver	0	0

<sup>a</sup> Nota: 135/11 291 pools tenían < 6 donaciones.

<sup>b</sup> El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

De las muestras de donantes analizadas en PP6, un total de 355 (98,6 %) series válidas de la prueba cobas® Malaria generaron 11 291 (98,31 %) resultados de pool válidos y 1 pool secundario válido de 1 resultado. En general, 99,82 % de las donaciones analizadas en PP6 generaron resultados válidos después del análisis inicial y la repetición del análisis, en caso de realizarse, del estudio. No se realizó la repetición del análisis para un 0,15 % de las donaciones analizadas en PP6.

## Donaciones diferidas

La Tabla 38 muestra la comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria y el estado de la donación para 159 donaciones evaluables de donantes diferidos que se analizaron individualmente. Los donantes no diferidos se confirmaron como positivos para la infección por *Plasmodium*.

**Tabla 38** Comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria con el estado de donación — donantes diferidos

Resultado de cobas® Malaria	Estado de la donación* positivo n (%)	Estado de la donación* negativo n (%)	Estado de la donación* sin resolver n (%)	N total
<b>Reactivo</b>	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	0
<b>No reactivo</b>	0 (0,000)	159 (100,000)	0 (0,000)	159
<b>Total</b>	0	159	0	159

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables.

\* El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

## Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba cobas® Malaria se estableció mediante el análisis de un panel de 16 miembros formado por un miembro negativo y 15 muestras positivas para una de las cinco especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) a tres concentraciones distintas (aproximadamente  $0,5 \times$ ,  $1 \times$  y  $2 \times$  y aproximadamente  $3 \times$  el LoD de la prueba cobas® Malaria para cada una de las cinco especies de *Plasmodium*).

Los operadores de los tres centros realizaron pruebas durante cinco días con cada uno de los tres lotes de reactivos para la prueba cobas® Malaria y ejecutaron dos series de panel válidas (cada serie estaba formada por un panel y dos controles independientes) por día para completar hasta 270 pruebas por miembro del panel de la especie de *Plasmodium* a cada una de las tres concentraciones.

Se analizaron todas las series y los resultados de las pruebas válidas mediante el cálculo del porcentaje de los resultados de la prueba reactivos para cada miembro del panel [Tabla 39 (*P. falciparum*), Tabla 40 (*P. malariae*), Tabla 41 (*P. vivax*), Tabla 42 (*P. ovale*) y Tabla 43 (*P. knowlesi*)]. Este estudio demostró que la prueba cobas® Malaria para uso en los sistemas cobas® 6800/8800 muestra un rendimiento reproducible entre las variables analizadas (lote, centro, día, serie e intraserie) para la detección de *Plasmodium*.

**Tabla 39** Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium falciparum*

Concentración de <i>Plasmodium falciparum</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	80,0 % (72/90)	1	95,6 % (86/90)	1	83,3 % (45/54)	1	82,2 % (111/135)
~0,5 × LoD	2	83,3 % (75/90)	2	70,0 % (63/90)	2	79,6 % (43/54)	2	87,4 % (118/135)
~0,5 × LoD	3	91,1 % (82/90)	3	88,9 % (80/90)	3	88,9 % (48/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	81,5 % (44/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	90,7 % (49/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

**Tabla 40** Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium malariae*

Concentración de <i>Plasmodium malariae</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	74,4 % (67/90)	1	88,9 % (80/90)	1	72,2 % (39/54)	1	79,3 % (107/135)
~0,5 × LoD	2	78,9 % (71/90)	2	60,0 % (54/90)	2	81,5 % (44/54)	2	76,3 % (103/135)
~0,5 × LoD	3	80,0 % (72/90)	3	84,4 % (76/90)	3	75,9 % (41/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	85,2 % (46/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	74,1 % (40/54)	-	-
1-2 × LoD	1	96,6 % (86/89)	1	100,0 % (90/90)	1	98,1 % (53/54)	1	97,8 % (132/135)
1-2 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	94,4 % (85/90)	2	100,0 % (54/54)	2	97,8 % (131/134)
1-2 × LoD	3	96,7 % (87/90)	3	98,9 % (88/89)	3	98,1 % (53/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	96,3 % (52/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	96,2 % (51/53)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

**Tabla 41** Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium vivax*

Concentración de <i>Plasmodium vivax</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	90,0 % (81/90)	1	96,7 % (87/90)	1	96,3 % (52/54)	1	91,9 % (124/135)
~0,5 × LoD	2	93,3 % (84/90)	2	86,7 % (78/90)	2	87,0 % (47/54)	2	94,1 % (127/135)
~0,5 × LoD	3	95,6 % (86/90)	3	95,6 % (86/90)	3	96,3 % (52/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	92,6 % (50/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	92,6 % (50/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (134/134)
1-2 × LoD	2	100,0 % (89/89)	2	100,0 % (89/89)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (53/53)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (89/89)	1	100,0 % (89/89)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (134/134)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (53/53)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

**Tabla 42** Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium ovale*

Concentración de <i>Plasmodium ovale</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	78,9 % (71/90)	1	90,0 % (81/90)	1	75,9 % (41/54)	1	74,1 % (100/135)
~0,5 × LoD	2	73,3 % (66/90)	2	55,6 % (50/90)	2	77,8 % (42/54)	2	82,2 % (111/135)
~0,5 × LoD	3	82,2 % (74/90)	3	88,9 % (80/90)	3	85,2 % (46/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	79,6 % (43/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	72,2 % (39/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	99,3 % (134/135)
1-2 × LoD	2	98,9 % (89/90)	2	98,9 % (89/90)	2	98,1 % (53/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

**Tabla 43** Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium knowlesi*

Concentración de <i>Plasmodium knowlesi</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	81,1 % (73/90)	1	84,4 % (76/90)	1	85,2 % (46/54)	1	78,5 % (106/135)
~0,5 × LoD	2	81,1 % (73/90)	2	74,4 % (67/90)	2	74,1 % (40/54)	2	84,4 % (114/135)
~0,5 × LoD	3	82,2 % (74/90)	3	85,6 % (77/90)	3	83,3 % (45/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	81,5 % (44/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	83,3 % (45/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

## Población asintomática en una región endémica

El porcentaje de concordancia de positivos (PCP) de los resultados de **cobas**® Malaria obtenidos con microscopía se evaluó mediante el análisis de muestras de sangre total obtenidas de 199 sujetos sanos de una región endémica de malaria. Todas las muestras se obtuvieron en Nigeria durante el mes de agosto de 2021 [41 (20,6 %)] y septiembre de 2021 [158 (79,4 %)]. Se utilizaron los resultados de pruebas NAT alternativas (ALT NAT), microscopía, antígenos y anticuerpos para determinar el estado de cada muestra.

De las 199 muestras evaluables obtenidas de los sujetos, 4 (2,0 %; 4/199) resultaron reactivas con **cobas**® Malaria y positivas mediante microscopía para *P. falciparum* y se clasificaron con estado positivo (infección en curso). El PCP fue del 100 % (4/4; IC del 95 %: 51,0-100 %). 73 sujetos resultaron reactivos con **cobas**® Malaria pero negativos mediante microscopía; los resultados de ALT NAT confirmaron 72 sujetos con estado positivo (infección en curso) y 1 sujeto con estado negativo (infección pasada según la presencia de anticuerpos). La prueba **cobas**® Malaria detectó ácido nucleico de *Plasmodium* (reactivo confirmado) en 72 muestras en las que no se habían detectado pruebas de infección mediante pruebas de microscopía o antígenos, los métodos comúnmente utilizados para detectar la infección por malaria en zonas endémicas.

## Información adicional




















































### Características principales de la prueba

<b>Tipo de muestra</b>	Sangre total en el Roche Whole Blood Collection Tube
<b>Cantidad mínima de muestra necesaria</b>	850 µl
<b>Cantidad mínima de muestra procesada</b>	500 µl

## Símbolos

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

**Tabla 44** Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

 <b>Age/DOB</b> Edad o fecha de nacimiento	 Dispositivo no apto para análisis en el lugar de asistencia al paciente	 <b>QS IU/PCR</b> UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.
 <b>SW</b> Software auxiliar	 Dispositivo no apto para autodiagnóstico	 <b>SN</b> Número de serie
 <b>Assigned Range [copies/mL]</b> Intervalo asignado (copias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)</i>	 <b>Site</b> Centro
 <b>Assigned Range [IU/mL]</b> Intervalo asignado (UI/ml)	 No deben reutilizarse	 <b>Procedure Standard</b> Procedimiento estándar
 <b>EC REP</b> Representante autorizado en la Comunidad Europea	 Mujeres	 <b>STERILE EO</b> Esterilizado con óxido de etileno
 <b>BARCODE</b> Hoja de datos del código de barras	 Para evaluación del rendimiento IVD únicamente	 Almacenar en la oscuridad
 <b>LOT</b> Código de lote	 <b>GTIN</b> Número mundial de artículo comercial	 Límite de temperatura
 Riesgo biológico	 Importador	 <b>TDF</b> Archivo de definición de la prueba
 <b>REF</b> Número de catálogo	 <b>IVD</b> Dispositivo médico 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 dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i> .	 <b>LLR</b> Límite inferior del intervalo asignado	 <b>Procedure UltraSensitive</b> Procedimiento ultrasensible
 <b>Collect Date</b> Fecha de recogida	 Hombres	 <b>UDI</b> Identificador único del producto
 Consulte las instrucciones de uso	 Fabricante	 <b>ULR</b> Límite superior del intervalo asignado
 Suficiente para <n> pruebas	 <b>CONTROL -</b> Control negativo	 <b>Urine Fill Line</b> Línea de llenado de orina
 <b>CONTENT</b> Contenido del kit	 <b>NON STERILE</b> Sin esterilizar	 <b>Rx Only</b> Para los EE. UU.: Precaución: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.
 <b>CONTROL</b> Control	 Nombre del paciente	 Fecha de caducidad
 Fecha de fabricación	 Número del paciente	
 Prueba diagnóstica en el lugar de asistencia al paciente	 Abrir aquí	
 Dispositivo para autodiagnóstico	 <b>CONTROL +</b> Control positivo	
	 <b>QS copies / PCR</b> 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 afiliada local:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Fabricante e importador

**Tabla 45** Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.  
US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876, USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)



Fabricado en los EE. UU.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

## Marcas registradas y patentes

Consulte <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

## Derechos de autor

©2025 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Bibliografía

1. Milner DA, Jr. Malaria pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a025569.
2. World Health Organization. Malaria [factsheet]. Updated 29 March 2023; Accessed 26 April 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
3. World Health Organization. *A Framework for Malaria Elimination*. WHO Press: Geneva; 2017. Accessed: 25 April 2023. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254761/9789241511988-eng.pdf?sequence=1>.
4. World Health Organization. *Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations*. WHO Press: Geneva; 2009. Accessed: 23 February 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547888>.
5. Verra F, Angheben A, Martello E, et al. A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malar J*. 2018;17:36.
6. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1973-8.
7. O'Brien SF, Delage G, Seed CR, et al. The epidemiology of imported malaria and transfusion policy in 5 nonendemic countries. *Transfus Med Rev*. 2015;29:162-71.
8. Kitchen AD, Chiodini PL, Tossell J. Detection of malarial DNA in blood donors--evidence of persistent infection. *Vox Sang*. 2014;107:123-31.
9. Mangano VD, Perandin F, Tiberti N, et al. Risk of transfusion-transmitted malaria: evaluation of commercial ELISA kits for the detection of anti-Plasmodium antibodies in candidate blood donors. *Malar J*. 2019;18:17.
10. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
11. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93.
12. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
14. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
15. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services: Bethesda, MD (USA); 2009. Accessed: 25 April 2023. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA (USA); 2014.

## Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 2.0 05/2025	<p>Se ha actualizado el apartado <b>Uso previsto</b>.</p> <p>Se ha actualizado el apartado <b>Principios del procedimiento</b>.</p> <p>Se ha actualizado el apartado <b>Reactivos y materiales</b>.</p> <p>Se ha actualizado el apartado <b>Advertencias y precauciones</b>.</p> <p>Se ha actualizado el apartado <b>Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras</b>.</p> <p>Se ha añadido información sobre la versión 2.0 del software del sistema para los sistemas <b>cobas® 6800/8800</b>.</p> <p>Se ha eliminado las referencias P/N del material fungible; la información detallada sobre el material fungible se encuentra en la Asistencia al usuario de los sistemas <b>cobas® 5800</b> y <b>cobas® 6800/8800</b>.</p> <p>Se ha eliminado el símbolo “Rx Only” y “IVD” en la primera página.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>

Puede consultar el resumen del informe de seguridad y rendimiento en el siguiente enlace:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>