

# **cobas<sup>®</sup> CMV**

---

## **Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos para uso en los sistemas cobas<sup>®</sup> 5800/6800/8800**

Para diagnóstico *in vitro*

**cobas<sup>®</sup> CMV**

P/N: 09040897190

**Para uso en el sistema cobas<sup>®</sup> 5800**

**cobas<sup>®</sup> CMV Control Kit**

P/N: 09040919190

**cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit**

P/N: 09051554190

**Para uso en los sistemas cobas<sup>®</sup> 6800/8800**

**cobas<sup>®</sup> CMV Control Kit**

P/N: 07001037190 o

P/N: 09040919190

**cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit**

P/N: 07002220190 o

P/N: 09051554190

# Tabla de contenido

<b>Uso previsto .....</b>	<b>5</b>
<b>Resumen y explicación de la prueba.....</b>	<b>5</b>
<b>Reactivos y materiales.....</b>	<b>8</b>
Reactivos y controles de cobas® CMV .....	8
Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras.....	11
Requisitos de almacenamiento de los reactivos .....	12
Requisitos para la manipulación de reactivos en el sistema cobas® 5800 y en los sistemas cobas® 6800/8800.....	12
Material adicional necesario para los sistemas cobas® 5800/6800/8800 .....	13
Instrumentos y software necesarios.....	14
<b>Precauciones y requisitos de manipulación.....</b>	<b>15</b>
Advertencias y precauciones.....	15
Manipulación de reactivos .....	16
Buenas prácticas de laboratorio.....	16
<b>Extracción, transporte y almacenamiento de las muestras .....</b>	<b>17</b>
Muestras .....	17
<b>Instrucciones de uso .....</b>	<b>19</b>
Notas sobre el procedimiento.....	19
Ejecución de la prueba cobas® CMV en los sistemas cobas® 5800/6800/8800 .....	19
<b>Resultados .....</b>	<b>22</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 .....	22
Control de calidad y validez de los resultados en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4 .....	23
Avisos de controles en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4.....	23

Interpretación de los resultados en los sistemas <b>cobas</b> ® 5800/6800/8800 .....	24
Interpretación de los resultados en el sistema <b>cobas</b> ® 5800 y los sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800 con la versión del software 2.0 o superior.....	24
Interpretación de resultados en los sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800 con versión del software 1.4.....	25
Limitaciones del procedimiento.....	25
<b>Evaluación no clínica del rendimiento .....</b>	<b>26</b>
Equivalencia entre sistemas .....	26
Características clave de rendimiento .....	26
Límite de detección (LoD).....	26
Intervalo lineal .....	27
Precisión (intralaboratorio).....	28
Verificación del genotipo.....	28
Verificación de las muestras de CMV resistentes a fármacos.....	29
Especificidad.....	30
Especificidad analítica.....	31
Especificidad analítica: sustancias interferentes .....	32
Comparación del rendimiento con la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV .....	33
Fallo de todo el sistema .....	33
Contaminación por arrastre.....	33
<b>Evaluación clínica del rendimiento .....</b>	<b>34</b>
Reproducibilidad clínica.....	34
Evaluación clínica del rendimiento: población de trasplantados con órganos sólidos (TOS).....	36
Concordancia clínica de la población con trasplante órganos sólidos (TOS).....	36
Concordancia en la fase inicial.....	36
Análisis de resolución por día .....	39
Concordancias globales entre diferentes niveles de carga viral.....	42
Comparación de métodos en la población con trasplante órganos sólidos (TOS).....	46

---

Sesgo en los niveles de carga viral seleccionados.....	50
Media de la diferencia de los pares.....	51
Diferencia total permitida (DTP) .....	52
Concordancia con muestras negativas.....	55
Evaluación clínica del rendimiento: población de trasplantados con células madre hematopoyéticas (CMH).....	56
Concordancia clínica en la población CMH.....	57
Comparación de métodos en la población con trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) .....	64
Conclusión .....	75
<b>Información adicional .....</b>	<b>76</b>
Características principales de la prueba .....	76
Símbolos .....	77
Asistencia técnica .....	78
Fabricante e importador.....	78
Marcas registradas y patentes .....	78
Derechos de autor .....	78
Bibliografía .....	79
Revisión del documento.....	81

## Uso previsto

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

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

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

## Resumen y explicación de la prueba

### Información de referencia

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

Los conocimientos actuales sobre los umbrales clínicamente relevantes para el desarrollo de la enfermedad por CMV provienen de una gran variedad de estudios realizados con tecnologías, poblaciones de estudio y puntos finales diferentes.<sup>8-13</sup> Por lo general, una carga viral superior se relaciona estrechamente con el riesgo de desarrollar la enfermedad por CMV. La relación entre la viremia y la enfermedad es sigmoidal; es decir, el riesgo de padecer la enfermedad por CMV aumenta significativamente cuando la carga viral del CMV alcanza un “umbral crítico”. Por ejemplo, para un ensayo desarrollado por el laboratorio para la detección de ADN del CMV en sangre total utilizado para realizar pruebas en los pacientes trasplantados de hígado, el umbral crítico se ha establecido en  $\geq 5 \log_{10}$  copias/ml de ADN de CMV.<sup>11</sup> En pacientes con HIV/SIDA, los niveles de ADN de CMV están relacionados con el riesgo de enfermedad por CMV y la mortalidad global.<sup>14-17</sup>

Sin embargo, los métodos actuales desarrollados por los laboratorios para la cuantificación del ADN de CMV están limitados por la falta de resultados estandarizados, lo que genera un alto nivel de variabilidad entre laboratorios y ensayos.<sup>18</sup> Por ello, resulta fundamental validar la reproducibilidad de la carga viral del ADN de CMV para garantizar la coherencia de los resultados a fin de gestionar los pacientes con enfermedad por CMV. Las directrices actuales basadas en la precisión de las pruebas de PCR sugieren que los cambios en las mediciones en serie de la carga viral deberían triplicarse como mínimo ( $0,5 \log_{10}$ ) para ser considerados un cambio biológicamente importante. Dado que la variabilidad es máxima en concentraciones bajas, los cambios en la carga viral tienen que ser 5 veces mayores ( $0,7 \log_{10}$ ) cuando los valores de título están próximos al límite de cuantificación inferior del ensayo para que sean considerados de importancia.<sup>10</sup>

A pesar de que el umbral viral exacto todavía sea objeto de debate debido a la variabilidad entre ensayos, el concepto de umbral crítico parece válido y se ha utilizado en estudios de historia natural para demostrar que unos valores elevados de carga viral están asociados a un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad por el CMV.<sup>8-12</sup> Un estudio realizado con la prueba COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR estableció un punto de corte para la predicción de la enfermedad comprendido entre 2000 y 5000 copias/ml para sujetos con trasplante de hígado seropositivos para CMV.<sup>10</sup>

### **Motivos para el uso de las pruebas NAT**

Los métodos de laboratorio existentes para el diagnóstico de la infección diseminada y la enfermedad visceral activa características del CMV humano son el aislamiento del virus por cultivo a partir de leucocitos de sangre periférica (LSP), la histología de biopsias, métodos serológicos, la medición de la antigenemia pp65 y la detección de ADN del CMV mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>19</sup> La serología es el único valor que se utiliza para determinar si un paciente ha estado infectado previamente con el CMV y presenta riesgo de reactivación. Los métodos de cultivo tienen un valor predictivo escaso, requieren un tiempo de ejecución superior a 48 horas y tienen un uso limitado en pacientes inmunocomprometidos. El ensayo de la antigenemia pp65 requiere un trabajo intensivo y, para realizarlo, es necesario que la sangre se procese en el plazo de 6 horas desde la extracción, debido al descenso de antigenemia que se produce durante el almacenamiento.<sup>20</sup> El ensayo pp65 también resulta difícil de llevar a cabo en pacientes neutropénicos. La detección directa de ADN del CMV con métodos de PCR a tiempo real ofrece potencialmente un amplio rango dinámico y una elevada precisión y sensibilidad.

### **Explicación de la prueba**

La prueba cobas® CMV es una prueba cuantitativa que se ejecuta en el sistema cobas® 5800, el sistema cobas® 6800 y el sistema cobas® 8800. cobas® CMV permite la detección y cuantificación de ADN de CMV en plasma conservado en EDTA de pacientes infectados. La cuantificación de la carga viral se realiza mediante un estándar de cuantificación de ADN diferente del CMV (DNA-QS) que se añade a cada una de las muestras durante el procesamiento de las muestras. El DNA-QS también permite monitorizar todo el proceso de preparación de las muestras y amplificación mediante PCR. Además, la prueba utiliza tres controles externos: uno positivo de título alto, uno positivo de título bajo y uno negativo. Los controles externos positivo alto y positivo bajo se fabrican mediante dilución a partir de material en stock con un título rastreable al 1<sup>er</sup> estándar internacional de la OMS para el CMV (código NIBSC: 09/162). Cada lote del kit de amplificación/detección presenta una calibración rastreable según el 1<sup>er</sup> estándar internacional de la OMS para el CMV (código NIBSC: 09/162).

## Principios del procedimiento

La prueba cobas® CMV se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR. El sistema cobas® 5800 se ha diseñado como 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 de datos automática se realiza mediante el software de los sistemas cobas® 5800 o cobas® 6800/8800, que asigna los resultados de la prueba a todas las pruebas como diana no detectada, ADN del CMV detectado < LLoQ (límite de cuantificación inferior), ADN de CMV detectado > ULoQ (límite de cuantificación superior) o un valor del intervalo lineal  $LLoQ < x < ULoQ$ . Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe.

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

La amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra se lleva a cabo mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus para la diana que se seleccionan de regiones altamente conservadas del gen (UL54) ADN polimerasa del CMV. La amplificación selectiva de DNA-QS se realiza mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos de la secuencia que se seleccionan de modo que no presenten homología alguna con el genoma del CMV. Para el proceso de amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. La amplificación de las secuencias diana y de DNA-QS se realiza simultáneamente mediante un perfil universal de amplificación mediante PCR con unos pasos de temperatura y número de ciclos predefinidos. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).<sup>21-23</sup> La enzima AmpErase, que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, destruye los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, los amplicones nuevos no se eliminan porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo Master Mix de cobas® CMV contiene una sonda de detección específica para las secuencias diana del CMV y una para DNA-QS. Las sondas están marcadas con marcadores emisores fluorescentes específicos para la diana para permitir la detección simultánea de fragmentos diana de CMV y DNA-QS en dos canales diana distintos.<sup>24, 25</sup> La señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de la sonda con las plantillas específicas de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. La detección y diferenciación en tiempo real de los productos de PCR se consigue mediante cuantificación de la fluorescencia generada por los marcadores emisores liberados para las dianas víricas y el DNA-QS.

# Reactivos y materiales

## Reactivos y controles de cobas® CMV

Los materiales suministrados para el ensayo cobas® CMV se detallan en la Tabla 1. Los materiales necesarios no proporcionados se indican de la Tabla 2 a la Tabla 4 y de la Tabla 9 a 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** cobas® CMV

### (CMV)

Almacenar a 2-8 °C

Casete para 192 pruebas (P/N 09040897190)

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 % de proteinasa, glicerol  EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Contiene subtilisina. Puede provocar una reacción alérgica.	22,3 ml
<b>Estándar de cuantificación de ADN (DNA-QS)</b>	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,001 % de constructo de ADN diferente de CMV con una región de unión a cebador diferente de CMV y una región exclusiva de unión a sonda (ADN no infeccioso), < 0,002 % de ARN Poli rA (sintético), < 0,1 % de azida sódica	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 CMV (CMV MMX-R2)</b>	Buffer Tricina, acetato de potasio, < 18 % de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para CMV, < 0,01 % de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para el estándar de cuantificación, < 0,01 % de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente específicas para CMV y el estándar de cuantificación del CMV, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido, < 0,01 % de ADN polimerasa Z05D, < 0,10 % de enzima AmpErase (uracilo-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de azida sódica	9,7 ml





Tabla 2 cobas® CMV Control Kit

## (CMV CTL)

Almacenar a 2-8 °C

Para uso en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con la versión del software 2.0 o superior (P/N 09040919190)

Para uso en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4 (P/N 07001037001 o P/N 09040919190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>Control positivo bajo para CMV (CMV L(+))C</b>	< 0,001% de ADN de CMV sintético (plásmido) encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, plasma humano normal (ADN de CMV no detectable mediante métodos de PCR) < 0,1 % de conservante ProClin® 300**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  <b>ADVERTENCIA</b> H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).
<b>Control positivo alto para CMV (CMV H(+))C</b>	< 0,001% de ADN de CMV sintético (plásmido) encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, plasma humano normal (ADN de CMV no detectable mediante métodos de PCR) < 0,1 % de conservante ProClin® 300**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  <b>ADVERTENCIA</b> H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).

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



\*\* Mezcla o sustancia peligrosa.

**Tabla 3** cobas® NHP Negative Control Kit**(NHP-NC)**

Almacenar a 2-8 °C

Para uso en el sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 con la versión del software 2.0 o superior (P/N 09051554190)

Para uso en los sistemas cobas® 6800/8800 con versión del software 1.4 (P/N 07002220190 y P/N 09051554190)

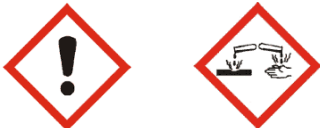
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
<b>Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)</b>	Plasma humano normal (ADN de CMV no detectable mediante métodos de PCR) 0,1 % de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	  <b>ADVERTENCIA</b> H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).

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

\*\* Mezcla o 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 aplicable
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No aplicable
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	43 % (p/p) de tiocianato de guanidina**, 5 % (p/v) de polidocanol**, 2 % (p/v) de ditiotreitol**, citrato de sodio dihidratado  EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.	4 × 875 ml	 <p><b>PELIGRO</b></p> <p>H302 + H332: Nocivo en caso de ingestión o inhalación.            H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.            H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol.            P273: Evítese su liberación al medio ambiente.            P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.</p> <p>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 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.            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 aplicable

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

\*\* Mezcla o sustancia peligrosa.

## Requisitos de almacenamiento de los reactivos

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

Cuando los reactivos no están cargados en el sistema cobas® 5800 o los sistemas cobas® 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® CMV	2-8 °C
cobas® CMV 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 en 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® CMV	90 días desde el primer uso	40	36 días desde la carga
cobas® CMV Control Kit	Vial de un solo uso	8	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® CMV	90 días desde el primer uso	40	40 horas desde la carga
cobas® CMV Control Kit	Vial de un solo uso	8	8 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 del kit abierto 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** Condición de caducidad de los reactivos **cobas® omni** monitorizada y aplicada 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** Materiales para el uso en los sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
<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> Amplification Plate 24
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste 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

\* 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 **cobas®** 6800/8800 y el paquete de análisis **cobas®** CMV (ASAP) para los sistemas **cobas®** 5800/6800/8800.

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

Para la versión 1.4 del software de los sistemas **cobas®** 6800/8800, el servidor IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

**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

Consulte la Asistencia al usuario del sistema **cobas®** 5800 o de los sistemas **cobas®** 6800/8800 para obtener información adicional.

# 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.
- No se ha evaluado el uso de la prueba cobas® CMV para el cribado de la presencia de CMV en sangre o productos sanguíneos.
- Todas las muestras de paciente 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>26, 27</sup> Solamente el personal competente en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba cobas® CMV y los sistemas cobas® 5800/6800/8800 deberían llevar a cabo este procedimiento.
- 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® CMV Control Kit y el cobas® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante métodos de PCR y no muestra niveles detectables de ADN de CMV. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- **No congele la sangre entera ni las muestras almacenadas en tubos primarios.**
- Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Puede solicitar ficha de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- **No permita que el cobas® omni Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de potasio o sodio u otros reactivos altamente reactivos como ácidos o bases. Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.** Si se derrama líquido que contenga hidrocloruro de guanidina, límpielo con un detergente apto para laboratorio y agua. Si el líquido 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 %.
- 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 por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas® omni** Lysis Reagent contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- Los kits de la prueba **cobas® CMV**, el **cobas® omni** MGP Reagent y el **cobas® omni** Specimen Diluent contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- 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® CMV** y los reactivos **cobas® omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio 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 los instrumentos **cobas® 5800/6800/8800**, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario del sistema **cobas® 5800** o los sistemas **cobas® 6800/8800** para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

## Extracción, transporte y almacenamiento de las muestras

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

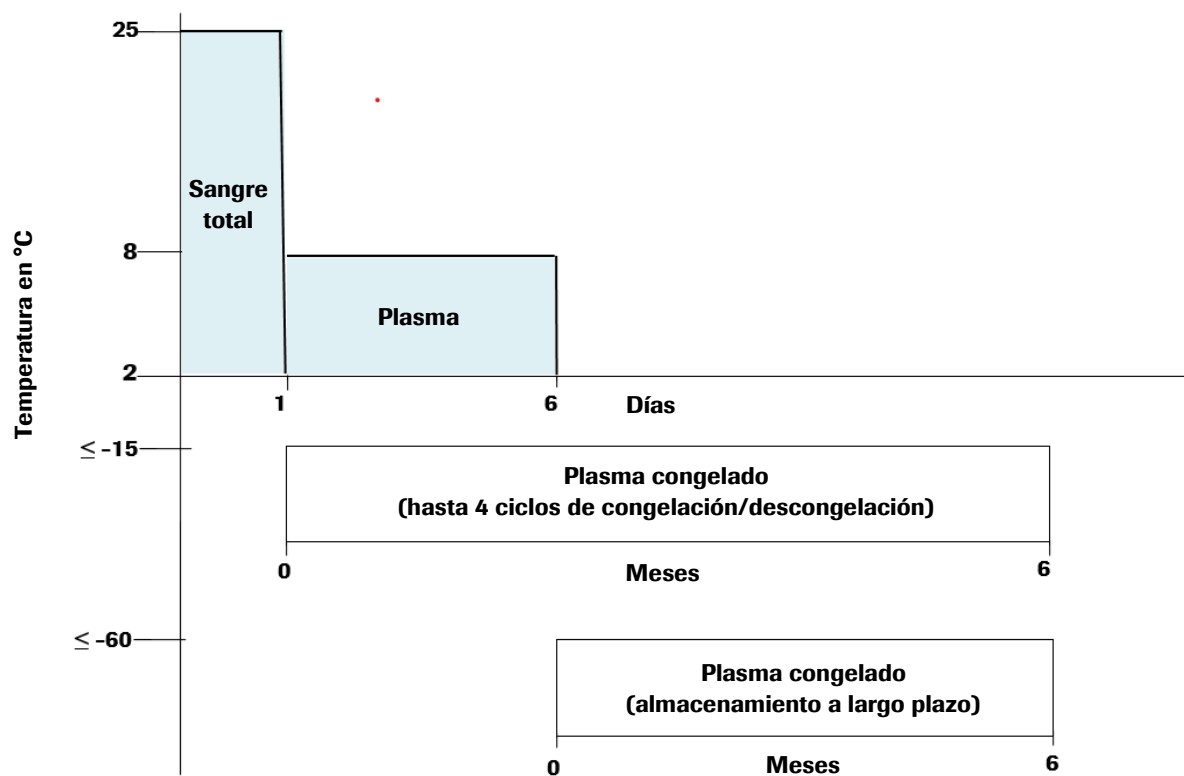
Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.

La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.

Si se utilizan muestras congeladas en tubos secundarios, deje que se descongelen a temperatura ambiente (15-30 °C) por completo y, a continuación, agítelas unos instantes (entre 3 y 5 segundos) y centrifúguelas para que todo el volumen de la muestra se deposite en la parte inferior del tubo.

### Muestras

- La sangre total debería recogerse en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o en tubos estériles y utilizar EDTA como anticoagulante. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de muestras. Consulte la Ilustración 1.
- La sangre total recogida en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o tubos estériles con EDTA como anticoagulante pueden almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 36 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C cuando la separación y el análisis se realizan inmediatamente y no se almacenan más como plasma conservado en EDTA.
- Las muestras de plasma separadas de la sangre total durante las 24 horas posteriores a la obtención pueden almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 6 días a una temperatura comprendida entre 2 °C y 8 °C o un máximo de 6 meses a  $-20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ . Para un almacenamiento superior a 6 meses se recomiendan temperaturas comprendidas entre  $-75\text{ °C} \pm 15\text{ °C}$ .
- Las muestras de plasma se mantienen estables hasta un máximo de cuatro ciclos de congelación/descongelación si se congelan a  $\leq -18\text{ °C}$ .
- 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 1** Condiciones de almacenamiento de muestras

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

## Instrucciones de uso

### Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos **cobas®** CMV, el **cobas®** CMV 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.
- La prueba **cobas®** CMV puede realizarse con un volumen de muestra mínimo de 500 µl, de los cuales se procesan 350 µl.

### Ejecución de la prueba **cobas®** CMV 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. 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.
- La Ilustración 2 y la Ilustración 3 resumen el procedimiento.

**Ilustración 2** Procedimiento de la prueba cobas® CMV en el sistema cobas® 5800

<b>1</b>	Inicie una sesión en el sistema.
<b>2</b>	Cargue las muestras en el sistema. <ul style="list-style-type: none"><li>• Cargue los racks de muestras en el sistema.</li><li>• El sistema se prepara automáticamente.</li><li>• Solicite las pruebas.</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>	Seleccione el botón de inicio de procesamiento en la interfaz de usuario para iniciar la serie analítica. Las series siguientes se iniciarán de forma automática si no se posponen manualmente.
<b>5</b>	Revise y exporte los resultados.
<b>6</b>	Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario. Limpie el instrumento. <ul style="list-style-type: none"><li>• Descargue los miniracks de control vacíos.</li><li>• Descargue el casete de reactivo específico de la prueba vacío.</li><li>• Vacíe el cajón de placas de amplificación.</li><li>• Vacíe los residuos líquidos.</li><li>• Vacíe los residuos sólidos.</li></ul>

**Ilustración 3** Procedimiento de la prueba cobas® CMV en los sistemas cobas® 6800/8800

<b>1</b>	Inicie una sesión en el sistema. Pulse el botón “Iniciar” para preparar el sistema. Solicite las pruebas.
<b>2</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 casetes de control.</li><li>• Cargue las puntas de pipeta.</li><li>• Cargue las placas de procesamiento.</li><li>• Cargue el reactivo MGP.</li><li>• Cargue las placas de amplificación.</li><li>• Cargue el diluyente de muestras.</li><li>• Cargue el reactivo de lisis.</li><li>• Cargue el reactivo de lavado.</li></ul>
<b>3</b>	Cargue las muestras en el sistema. <ul style="list-style-type: none"><li>• Cargue los racks de muestras y los racks para puntas obstruidas en el módulo de suministro de muestras.</li><li>• Confirme que las muestras han sido aceptadas en el módulo de transferencia.</li></ul>
<b>4</b>	Inicie la serie analítica mediante el botón “Iniciar manualmente” de la interfaz de usuario o ejecute un inicio automático después de 120 minutos o cuando la serie esté llena.
<b>5</b>	Revise y exporte los resultados.
<b>6</b>	Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario. Limpie el instrumento. <ul style="list-style-type: none"><li>• Descargue los casetes de control vacíos.</li><li>• Vacíe el cajón de placas de amplificación.</li><li>• Vacíe los residuos líquidos.</li><li>• Vacíe los residuos sólidos.</li></ul>

## Resultados

El sistema cobas® 5800 y los sistemas cobas® 6800/8800 determinan automáticamente la concentración de ADN del CMV en muestras y controles. La concentración de ADN del CMV se expresa en unidades internacionales por mililitro (UI/ml).

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

- Con cada serie se procesan un control negativo cobas® NHP Negative Control [(-) C] y dos controles positivos cobas® CMV Positive Control, un control positivo bajo [CMV L(+)C] y un control positivo alto [CMV H(+)C] al menos cada 72 horas o con cada lote de kit nuevo. Los controles positivos y/o negativos pueden programarse con mayor frecuencia en función de los procedimientos de laboratorio y/o la reglamentación local.
- Los resultados de los controles se muestran en la app “Controles”.
- En el software y/o el informe, revise los avisos para comprobar la validez de los resultados de la prueba (consulte la Asistencia al usuario de x800 Data Manager para conocer la “Lista de códigos de avisos”).
- Los controles se marcan como “Válido” en la columna “Resultados del control” cuando las dianas de los controles correspondientes se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “No válido” en la columna “Resultado 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 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

- Con cada serie se procesan un control negativo cobas® NHP Negative Control [(-) C] y dos controles positivos cobas® CMV Positive Control: un control positivo bajo [CMV L(+)]C] y un control positivo alto [CMV H(+)]C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- Todas los avisos están descritos en la Asistencia al usuario de los sistemas cobas® 6800/8800.
- El lote se considera válido cuando no hay avisos para ninguno de los controles. Si el lote no es válido, 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 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado no válido o el resultado del título calculado del control negativo no es negativo.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
CMV L (+) C	Q02 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado no válido o el resultado del título calculado para el control positivo bajo no está dentro del intervalo asignado.
CMV H (+) C	Q02 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado no válido o el resultado del título calculado para el control positivo alto no está dentro del intervalo asignado.

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

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

- Un lote válido puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.

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

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

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

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

Los resultados de las muestras se muestran en la app “Resultados”.

En los lotes de control válidos, 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 se muestran como “Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todos los resultados de las dianas del control se han notificado como válidos. Las muestras asociadas con las series de control erróneas se muestran como “No válido” en la columna “Resultados de control” cuando todos los resultados de las dianas del control se han notificado como no válidos.
- Si los controles asociados al resultado de una muestra no son válidos, se añade un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
  - Q05D: fallo de validación del resultado por un control positivo no válido
  - Q06D: fallo de validación del resultado por un control negativo no válido
- Los valores en la columna “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.

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

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software de los sistemas cobas® 6800/8800 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.

## Limitaciones del procedimiento

- La prueba cobas® CMV se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el cobas® CMV Control Kit, el cobas® NHP Negative Control Kit, el cobas® omni MGP Reagent, el cobas® omni Lysis Reagent, el cobas® omni Specimen Diluent y el cobas® omni Wash Reagent en los cobas® 5800/6800/8800 Systems.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- Esta prueba se ha validado únicamente para su uso con muestras de plasma conservado en EDTA. La realización de la prueba cobas® CMV con otros tipos de muestras puede dar lugar a resultados inexactos. Las mediciones de la carga viral en plasma no se pueden comparar directamente con las de otros tipos de muestras.
- La cuantificación del ADN del CMV puede verse afectada por los métodos de obtención de la muestra, otros factores propios del paciente (tales como edad, presencia de síntomas) y/o el estadio de la infección.
- Las mutaciones en las regiones altamente conservadas del gen ADN polimerasa (UL54) del CMV cubiertas por la prueba cobas® CMV pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar una cuantificación a la baja del virus o incluso impedir su detección. La prueba cobas® CMV reduce este riesgo gracias a la utilización de cebadores de amplificación redundantes.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.
- La prueba cobas® CMV no se ha concebido para el cribado de la presencia del CMV en sangre o productos sanguíneos ni se ha evaluado como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de una infección por CMV.

## 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 estas Instrucciones de uso hacen patente la equivalencia de rendimiento entre todos los sistemas.

### Características clave de rendimiento

#### Límite de detección (LoD)

##### Estándar internacional de la OMS

El límite de detección de la prueba **cobas**® CMV se ha determinado mediante el análisis de diluciones en serie del 1<sup>er</sup> estándar internacional de la OMS para ADN del citomegalovirus humano en ensayos mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (1<sup>er</sup> estándar internacional de la OMS para CMVH) obtenido de NIBSC (código NIBSC: 09/162), en plasma humano conservado en EDTA negativo al CMV. Se analizaron paneles con ocho niveles de concentración más un blanco con tres lotes de reactivo de la prueba **cobas**® CMV, con múltiples series analíticas, días, operadores e instrumentos.

Los resultados obtenidos con el plasma conservado en EDTA se muestran en la Tabla 15. El estudio demuestra que la prueba **cobas**® CMV es capaz de detectar el ADN del CMV a partir de una concentración de 23 UI/ml con una tasa de positividad  $\geq 95$  %.

**Tabla 15** Límite de detección en plasma conservado en EDTA

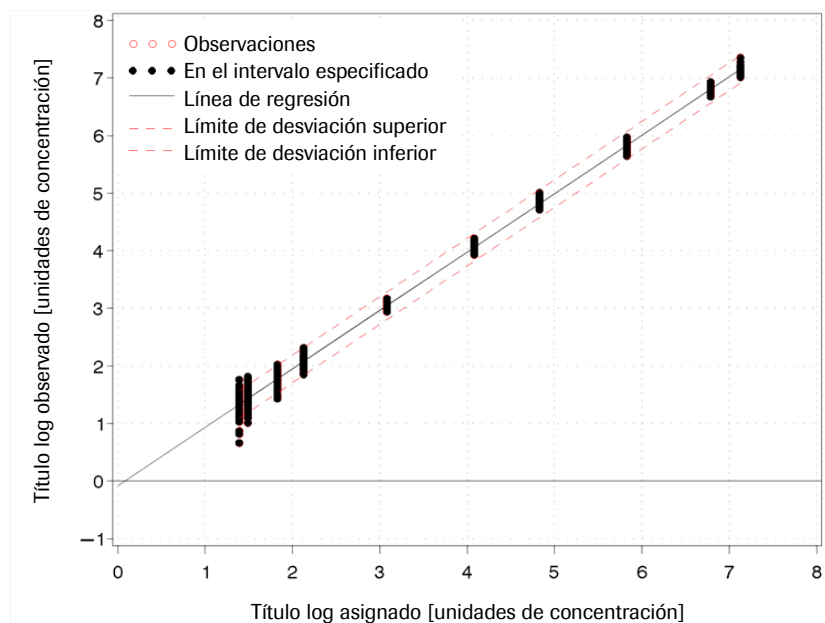
Concentración del título de entrada (ADN de CMV en UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD según PROBIT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

## Intervalo lineal

La linealidad de la prueba **cobas**® CMV se evaluó con una serie de diluciones formadas por un panel de 10 muestras con concentraciones de ADN del genotipo gB-1 del CMV que cubren todo el intervalo lineal del ensayo (entre 2,45E+01 UI/ml y 1,34E+07 UI/ml). Se analizó cada miembro del panel en 48 réplicas con tres lotes de reactivo de la prueba **cobas**® CMV. Los resultados del estudio se muestran en la Ilustración 4.

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

**Ilustración 4** Determinación del intervalo lineal para plasma conservado en EDTA



## Precisión (intralaboratorio)

La precisión de la prueba cobas® CMV se determinó mediante el análisis de diluciones en serie de cultivos de virus con título alto (Merlin, genotipo gB-1) en plasma conservado en EDTA negativo para el CMV. Se analizaron diez niveles de dilución en 48 réplicas para cada nivel con los tres lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV en tres instrumentos diferentes y con tres operadores distintos durante 12 días. Cada muestra se sometió al procedimiento completo de la prueba cobas® CMV en los sistemas cobas® 6800/8800 totalmente automatizados. Por lo tanto, la precisión a la que se hace referencia en este documento engloba todas las fases del procedimiento de la prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

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

**Tabla 16** Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® CMV

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

## Verificación del genotipo

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

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

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

Se diluyeron sobrenadantes de cultivos celulares del CMV para tres genotipos de glicoproteína B diferentes (gB-2, gB-3 y gB-4) con tres niveles de concentración diferentes en plasma conservado en EDTA negativo para el CMV. La determinación de la tasa de positividad se llevó a cabo con 63 réplicas para cada nivel. El análisis se realizó con tres lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV. Los resultados se muestran en la Tabla 17. Los resultados demuestran que la prueba cobas® CMV es capaz de detectar el ADN del CMV para tres genotipos diferentes en una concentración de 34,5 UI/ml con una tasa de positividad  $\geq 95$  %.

**Tabla 17** Verificación del límite de detección para el genotipo de ADN del CMV

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

\* Intervalo de confianza unilateral superior del 95 %

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

Las series de dilución utilizadas para la verificación del estudio de linealidad de los genotipos de la prueba cobas® CMV constaban de un panel de siete miembros con el que se cubre el intervalo lineal del ensayo. El análisis se realizó con dos lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV y se analizaron 16 réplicas por nivel en plasma conservado en EDTA.

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

## Verificación de las muestras de CMV resistentes a fármacos

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

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

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

Se diluyeron sobrenadantes de cultivos celulares de dos muestras de CMV resistentes a distintos fármacos (resistentes a Foscarnet o Ganciclovir, Valganciclovir y Cidofovir) con tres niveles de concentración diferentes en plasma conservado en EDTA negativo para CMV. La determinación de la tasa de positividad se llevó a cabo con 63 réplicas para cada nivel. El análisis se realizó con tres lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV. Los resultados se muestran en la Tabla 18. Los resultados demuestran que la prueba cobas® CMV es capaz de detectar el ADN del CMV para dos muestras diferentes resistentes a Foscarnet o Ganciclovir, Valganciclovir y Cidofovir en una concentración de 34,5 UI/ml con una tasa de positividad del  $\geq 95$  %.

**Tabla 18** Verificación del límite de detección para las muestras de CMV resistentes a fármacos

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

\* Intervalo de confianza unilateral superior del 95 %

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

Las series de dilución utilizadas para la verificación del estudio de linealidad de las muestras resistentes a fármacos contra el CMV de la prueba cobas® CMV constaban de un panel de siete miembros con el que se cubre el intervalo lineal del ensayo. El análisis se realizó con dos lotes de reactivo de la prueba cobas® CMV y se analizaron 16 réplicas por nivel en plasma conservado en EDTA.

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

## Especificidad

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

## Especificidad analítica

La especificidad analítica de la prueba cobas® CMV se evaluó mediante dilución de un panel de microorganismos en una concentración de 1,00E+06 partículas, copias, UI, equivalentes genómicos o UFC/ml en plasma conservado en EDTA positivo para ADN de CMV y negativo para ADN de CMV. En la Tabla 19 se indican los organismos específicos analizados. Se analizó cada miembro del panel con la prueba cobas® CMV. Ninguno de los patógenos distintos del CMV interfirió en el rendimiento de la prueba.

**Tabla 19** Microorganismos analizados para reactividad cruzada

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

## Especificidad analítica: sustancias interferentes

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

También se evaluó el impacto de la presencia de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y anticuerpos antinucleares en presencia y ausencia de ADN del CMV. También se analizaron los compuestos farmacológicos de la Tabla 20 con una concentración tres veces superior a la  $C_{max}$  tanto en presencia como en ausencia de ADN del CMV.

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

**Tabla 20** Compuestos farmacológicos analizados para la interferencia con la cuantificación de ADN del CMV con la prueba cobas® CMV

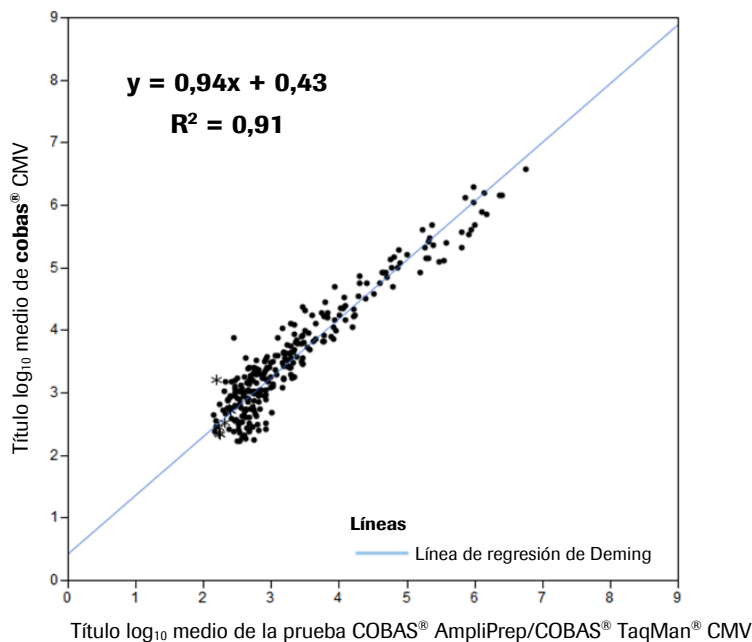
Clase de fármaco	Nombre genérico del fármaco	Nombre genérico del fármaco
Antimicrobiano	Cefotetan	Sulfametoxazol
Antimicrobiano	Clavulanato de potasio	Ticarcilina disódica
Antimicrobiano	Fluconazol	Trimetoprima
Antimicrobiano	Piperacilina	Vancomicina
Antimicrobiano	Tazobactam sódico	-
Compuestos para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

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

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

En la Ilustración 5 se muestran los resultados de la regresión de Deming.

**Ilustración 5** Comparación del análisis de regresión entre la prueba cobas® CMV y la prueba cuantitativa CAP/CTM CMV



## Fallo de todo el sistema

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

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

## Contaminación por arrastre

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

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

# Evaluación clínica del rendimiento

## Reproducibilidad clínica

La reproducibilidad de la prueba cobas® CMV se evaluó mediante plasma conservado en EDTA en el sistema cobas® 6800. La reproducibilidad y la variabilidad entre lotes se analizó en 3 centros y con 3 lotes de reactivo. Dos operadores de cada centro analizaron cada lote de reactivo durante 6 días (3 días el operador 1 y 3 días el operador 2). Se llevaron a cabo dos series analíticas cada día y en cada serie se analizaron 3 réplicas de cada miembro del panel. Los datos se analizaron utilizando un modelo mixto para la estimación de la variación total. Los resultados de la evaluación se resumen de la Tabla 21 a la Tabla 23 que aparecen a continuación.

Tabla 21 muestra la reproducibilidad clínica del ensayo en diferentes puntos del intervalo lineal. También se indica la contribución de cada uno de los factores a la variación observada.

**Tabla 21** Porcentaje atribuible de la variación total (%TV), la desviación estándar (SD) de la precisión total y el CV (%) lognormal de la concentración de ADN del CMV ( $\log_{10}$  UI/ml) por miembro positivo del panel

Conc. de ADN del CMV esperada ( $\log_{10}$ UI/ml)	Conc. media <sup>a</sup> observada de ADN del CMV ( $\log_{10}$ UI/ml)	N.º de pruebas <sup>b</sup>	%TV <sup>c</sup> del lote (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	%TV <sup>c</sup> del centro (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	%TV <sup>c</sup> del operador/día (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	%TV <sup>c</sup> de la serie (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	%TV <sup>c</sup> de la intraserie (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	Precisión total SD <sup>f</sup>	Precisión total (CV%) <sup>g</sup>
2,01	2,07	324	1 % (2,97) 0,0129	6 % (6,49) 0,0282	0 % (0,00) 0,0000	3 % (4,47) 0,0194	90 % (25,15) 0,1076	0,114	26,61
3,26	3,27	322	10 % (4,29) 0,0186	13 % (4,85) 0,0210	3 % (2,50) 0,0109	0 % (0,00) 0,0000	74 % (11,71) 0,0507	0,059	13,64
3,86	3,90	324	23 % (7,26) 0,0315	0 % (0,00) 0,0000	0 % (0,22) 0,0010	0 % (0,00) 0,0000	77 % (13,50) 0,0584	0,066	15,36
6,70	6,74	324	15 % (5,16) 0,0224	3 % (2,31) 0,0100	1 % (1,52) 0,0066	0 % (0,00) 0,0000	81 % (11,98) 0,0518	0,058	13,35

Nota: la tabla únicamente incluye resultados con carga viral detectable.

<sup>a</sup> Calculada mediante el procedimiento SAS MIXED.

<sup>b</sup> Número de pruebas válidas con carga viral detectable.

<sup>c</sup> %TV = contribución porcentual a la variación total.

<sup>d</sup> Calculada utilizando el componente de variación del procedimiento SAS MIXED.

<sup>e</sup> CV% = coeficiente porcentual lognormal de la variación =  $\sqrt{10^{[\text{SD}^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$ .

<sup>f</sup> Calculada utilizando la variabilidad total del procedimiento SAS MIXED.

<sup>g</sup> Calculada utilizando la variabilidad total del procedimiento SAS MIXED.

ADN = ácido desoxirribonucleico; CMV = citomegalovirus; Conc. = concentración; SD = desviación estándar; sqrt = raíz cuadrada; N.º = número.

Tabla 22 muestra la diferencia de carga viral detectable estimada para cada miembro positivo del panel. La diferencia incrementada detectable puede utilizarse para valorar los cambios estadísticamente significativos de la carga viral de un paciente cuando se realizan mediciones en serie.

**Tabla 22** Diferencia de carga viral detectable por miembro positivo del panel

Conc. de ADN del CMV esperada (log <sub>10</sub> UI/ml)	Conc. media observada de ADN del CMV (log <sub>10</sub> UI/ml)	N.º de pruebas <sup>a</sup>	Desviación estándar de la precisión total (log <sub>10</sub> UI/ml)	Desviación estándar de la diferencia entre dos mediciones <sup>b</sup>	LC del 95 % <sup>c</sup> (±log <sub>10</sub> UI/ml)	Diferencia incrementada detectable <sup>d</sup>
2,01	2,07	324	0,11	0,16	0,31	2,06
3,26	3,27	322	0,06	0,08	0,16	1,46
3,86	3,90	324	0,07	0,09	0,18	1,53
6,70	6,74	324	0,06	0,08	0,16	1,45

Nota: la tabla únicamente incluye resultados con carga viral detectable. El límite de cuantificación inferior (LLoQ) del ensayo es de 3,45E+01 UI/ml, y el límite de cuantificación superior (ULoQ), de 1,0E+07 UI/ml.

<sup>a</sup> Número de pruebas válidas con carga viral detectable.

<sup>b</sup> Desviación estándar de la diferencia entre dos mediciones =  $\sqrt{2 \times (\text{desviación estándar de la precisión total})^2}$ .

<sup>c</sup> LC del 95 % = Límite de confianza =  $1,96 \times \text{desviación estándar de la diferencia entre dos mediciones}$ .

<sup>d</sup> Diferencia incrementada detectable =  $10^{(1,96 \times \sqrt{2 \times (\text{desviación estándar total})^2})}$ .

ADN = ácido desoxirribonucleico; CMV = citomegalovirus; N.º = número; sqrt = raíz cuadrada.

Tabla 23 que figura a continuación muestra la reproducibilidad para el miembro negativo del panel con el sistema cobas® 6800.

**Tabla 23** Resultados de reproducibilidad del miembro negativo del panel

Concentración de ADN del CMV esperada	Número de pruebas válidas	Resultados positivos	Resultados negativos	Porcentaje de concordancia de negativos <sup>a</sup>	IC exacto del 95 % <sup>b</sup>
Negativa	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

<sup>a</sup> Porcentaje de concordancia de negativos = (número de resultados negativos / total de pruebas válidas en el miembro negativo del panel) × 100 %.

<sup>b</sup> Calculado mediante el método de intervalo de confianza binomial exacto de Clopper-Pearson.

ADN = ácido desoxirribonucleico; CMV = citomegalovirus; IC = intervalo de confianza.

## Evaluación clínica del rendimiento: población de trasplantados con órganos sólidos (TOS)

Este estudio se ha diseñado para evaluar la concordancia clínica entre las pruebas **cobas**® CMV y COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV (a la que se hace referencia como TaqMan® CMV) en la población trasplantada con órganos sólidos. Se analizaron muestras residuales congeladas de plasma conservado en EDTA obtenidas prospectivamente de destinatarios de trasplantes de riñón que participaban en la segunda fase 2a de un ensayo de doble ciego aleatorio controlado por placebo sobre el régimen profiláctico contra el CMV. Se secuenciaron las regiones diana del ensayo para las muestras con una desviación  $> 0,5 \log_{10}$  UI/ml entre dos ensayos, así como un conjunto representativo de muestras sin una desviación de medición. Las secuencias asociadas con una desviación media  $> 0,9 \log_{10}$  UI/ml se definieron como de “impacto significativo”. Solamente se identificaron secuencias de impacto significativo sobre las dianas de la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV.

Las características demográficas de la población de pacientes se resumen en la Tabla 24.

**Tabla 24** Características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes sometidos a TOS

Características	Grupos	Estadística
Número de mujeres	Total, n	107
Edad (años)	Media $\pm$ SD	49 $\pm$ 13,6
Edad (años)	Mediana	50
Edad (años)	Rango	18-76
Sexo, n (%)	Hombres	74 (69,2 %)
Sexo, n (%)	Mujeres	33 (30,8 %)
Etnia, n (%)	Hispanos/Latinos	10 (9,3 %)
Etnia, n (%)	No hispanos/No latinos	91 (85,0 %)
Etnia, n (%)	Desconocido	6 (5,6 %)
Raza, n (%)	Asiático	1 (0,9 %)
Raza, n (%)	Negro/Afroamericano	16 (15,0 %)
Raza, n (%)	Blanco	88 (82,2 %)
Raza, n (%)	Otros	2 (1,9 %)
Inmunosupresión de inducción, n (%)	Sí	26 (24,3 %)
Inmunosupresión de inducción, n (%)	No	81 (75,7 %)
Brazo de estudio, n (%)	Régimen profiláctico del CMV	53 (49,5 %)
Estado serológico del CMV, n (%)	Donante positivo, receptor negativo	107 (100,0 %)

Nota: la categoría desconocida se utiliza para sujetos cuya información no está disponible o no se ha comunicado.

CMV = citomegalovirus, SD = desviación estándar.

## Concordancia clínica de la población con trasplante órganos sólidos (TOS)

### Concordancia en la fase inicial

Tabla 25 a la Tabla 28 siguientes se muestran los resultados del análisis de concordancia entre las pruebas **cobas**® CMV y TaqMan® CMV mediante umbrales: DND,  $< 1,37E+02 / \geq 1,37E+02$  UI/ml,  $< 5,00E+02 / \geq 5,00E+02$  UI/ml y  $< 1,8E+03 / \geq 1,8E+03$  UI/ml, respectivamente a partir de muestras evaluables obtenidas el día de inicio del tratamiento o inmediatamente antes.

**Tabla 25** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV utilizando el umbral de diana no detectada (pares de muestras en la fase inicial del tratamiento anti CMV) en la población TOS

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %) <sup>a</sup>
Target Not Detected	9	0	9	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)
Detected	2	60	62	96,8 % (88,8 %, 99,6 %)
Total	11	60	71	-
Concordancia de columna (IC exacto del 95 %) <sup>a</sup>	81,8 % (48,2 %, 97,7 %)	100,0 % (94,0 %, 100,0 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %) <sup>a</sup>	97,2 % (90,2 %, 99,7 %)	-	-	-
Valor p <sup>b</sup>	0,5000	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial.

<sup>a</sup> Independencia asumida entre todas las muestras.

<sup>b</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

1 UI/ml = 1,1 copias/ml.

**Tabla 26** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV utilizando el umbral 1,37E+02 UI/ml (pares de muestras en la fase inicial del inicio de tratamiento contra el CMV) en la población TOS

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 UI/ml (< 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 UI/ml (≥ 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %) <sup>a</sup>
< 1,37E+02 UI/ml (< 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	24	1	25	96,0 % (79,6 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 UI/ml (≥ 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	5*	41	46	89,1 % (76,4 %, 96,4 %)
Total	29	42	71	-
Concordancia de columna (IC exacto del 95 %) <sup>a</sup>	82,8 % (64,2 %, 94,2 %)	97,6 % (87,4 %, 99,9 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %) <sup>a</sup>	91,5 % (82,5 %, 96,8 %)	-	-	-
Valor p <sup>b</sup>	0,2188	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial.

La muestra con un resultado “Target Not Detected” o una carga viral detectable inferior a 1,37E+02 UI/ml se categoriza como “< 1,37E+02 UI/ml (< 2,137 log<sub>10</sub> UI/ml)”.

\* 2 de los 5 sujetos con muestras discordantes presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

<sup>a</sup> Independencia asumida entre todas las muestras.

<sup>b</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

1 UI/ml = 1,1 copias/ml.

**Tabla 27** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV utilizando el umbral 5,00E+02 UI/ml (pares de muestras en la fase inicial del inicio de tratamiento contra el CMV) en la población TOS

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV < 5,00E+02 UI/ml (< 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,00E+02 UI/ml (≥ 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)ª
< 5,00E+02 UI/ml (< 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	33	2	35	94,3 % (80,8 %, 99,3 %)
≥ 5,00E+02 UI/ml (≥ 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	7*	29	36	80,6 % (64,0 %, 91,8 %)
Total	40	31	71	-
Concordancia de columna (IC exacto del 95 %)ª	82,5 % (67,2 %, 92,7 %)	93,5 % (78,6 %, 99,2 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)ª	87,3 % (77,3 %, 94,0 %)	-	-	-
Valor p <sup>b</sup>	0,1797	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial.

La muestra con un resultado “Target Not Detected” o una carga viral detectable inferior a 5,00E+02 UI/ml se categoriza como “< 5,00E+02 UI/ml (< 2,699 log<sub>10</sub> UI/ml)”.

\* 3 de los 7 sujetos con muestras discordantes presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

ª Independencia asumida entre todas las muestras.

<sup>b</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

1 UI/ml = 1,1 copias/ml.

**Tabla 28** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV utilizando el umbral 1,8E+03 UI/ml (pares de muestras en la fase inicial del inicio de tratamiento contra el CMV) en la población TOS

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 UI/ml (< 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 UI/ml (≥ 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)ª
< 1,8E+03 UI/ml (< 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 UI/ml (≥ 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	4*	19	23	82,6 % (61,2 %, 95,0 %)
Total	52	19	71	-
Concordancia de columna (IC exacto del 95 %)ª	92,3 % (81,5 %, 97,9 %)	100,0 % (82,4 %, 100,0 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)ª	94,4 % (86,2 %, 98,4 %)	-	-	-
Valor p <sup>b</sup>	0,1250	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial.

La muestra con un resultado “Target Not Detected” o una carga viral detectable inferior a 1,8E+03 UI/ml se categoriza como “< 1,8E+03 UI/ml (< 3,255 log<sub>10</sub> UI/ml)”.

\* 1 de los 4 sujetos con muestras discordantes presentó un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

ª Independencia asumida entre todas las muestras.

<sup>b</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

1 UI/ml = 1,1 copias/ml.

## Análisis de resolución por día

Tabla 29 presenta un análisis de concordancia de la resolución del episodio CMV para pacientes TOS en el día 14, día 21, día 28, día 35 y día 49 posterior al inicio del tratamiento contra el CMV.

**Tabla 29** Análisis de concordancia de la resolución del episodio de CMV para sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV en la población TOS

Punto temporal posterior al inicio del tratamiento contra el CMV	cobas® CMV	TaqMan® CMV Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV No resolución del episodio CMV	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
<b>Día 14</b>	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	0	0	0	NC
<b>Día 14</b>	No resolución del episodio CMV	0	40	40	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)
<b>Día 14</b>	Total	0	40	40	
<b>Día 14</b>	Concordancia de columna (IC exacto del 95 %)	NC	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-
<b>Día 14</b>	Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-	-
<b>Día 14</b>	Valor p <sup>b</sup>	NC	-	-	-
<b>Día 21</b>	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	0	0	0	NC
<b>Día 21</b>	No resolución del episodio CMV	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
<b>Día 21</b>	Total	1	50	51	
<b>Día 21</b>	Concordancia de columna (IC exacto del 95 %)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-
<b>Día 21</b>	Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
<b>Día 21</b>	Valor p <sup>b</sup>	NC	-	-	-
<b>Día 28</b>	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
<b>Día 28</b>	No resolución del episodio CMV	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
<b>Día 28</b>	Total	10	46	56	-
<b>Día 28</b>	Concordancia de columna (IC exacto del 95 %)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-
<b>Día 28</b>	Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
<b>Día 28</b>	Valor p <sup>b</sup>	0,1250	-	-	-

Punto temporal posterior al inicio del tratamiento contra el CMV	cobas® CMV	TaqMan® CMV Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV No resolución del episodio CMV	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
<b>Día 35</b>	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
<b>Día 35</b>	No resolución del episodio CMV	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
<b>Día 35</b>	Total	24	32	56	-
<b>Día 35</b>	Concordancia de columna (IC exacto del 95 %)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-
<b>Día 35</b>	Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
<b>Día 35</b>	Valor p <sup>b</sup>	0,0391	-	-	-
<b>Día 49</b>	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
<b>Día 49</b>	No resolución del episodio CMV	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
<b>Día 49</b>	Total	45	12	57	-
<b>Día 49</b>	Concordancia de columna (IC exacto del 95 %)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
<b>Día 49</b>	Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
<b>Día 49</b>	Valor p <sup>b</sup>	0,0156	-	-	-

Entre los sujetos incluidos en la tabla del día 14, 2 presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

Entre los sujetos incluidos en la tabla del día 21, 2 presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

Entre los sujetos incluidos en la tabla del día 28, 3 presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

Entre los sujetos incluidos en la tabla del día 35, 3 presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

Entre los sujetos incluidos en la tabla del día 49, 4 presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

<sup>a</sup> Resolución del episodio CMV definida por 2 muestras consecutivas (preferiblemente muestras con una semana de diferencia) analizadas y que generaron un resultado por debajo del LLoQ de la prueba TaqMan® CMV (137 UI/ml), valor coherente con las recomendaciones de las directrices actuales; es decir, se recomiendan 2 muestras “negativas” consecutivas como punto final de carga viral para el tratamiento de episodios crónicos de CMV.

<sup>b</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

IC = intervalo de confianza; NC = no calculable; TOS = trasplante de órganos sólidos

Cuando se utilizó para ayudar a determinar la resolución de episodios virémicos el día 14, día 21, día 28, día 35 y día 49 (posterior al inicio del tratamiento contra el CMV), el PCG entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV osciló entre el 83,9 % y el 100 % (Tabla 30).

**Tabla 30** Porcentaje de concordancia global por estado de resolución (no resuelto/resuelto) para sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV en la población TOS

Punto temporal	Concordancia No resueltos	Concordancia Resueltos	Porcentaje de concordancia global	IC exacto del 95 % Porcentaje de concordancia global
Día 14	100,0 % (40/40)	NC	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)
Día 21	100,0 % (50/50)	0,0 % (0/1)	98,0 % (50/51)	(89,6 %, 100,0 %)
Día 28	100,0 % (46/46)	60,0 % (6/10)	92,9 % (52/56)	(82,7 %, 98,0 %)
Día 35	96,9 % (31/32)	66,7 % (16/24)	83,9 % (47/56)	(71,7 %, 92,4 %)
Día 49	100,0 % (12/12)	84,4 % (38/45)	87,7 % (50/57)	(76,3 %, 94,9 %)

Nota: resolución del episodio CMV definida por 2 muestras consecutivas (preferiblemente muestras con una semana de diferencia) analizadas y que generaron un resultado por debajo del LLoQ de la prueba TaqMan® CMV (137 UI/ml), valor coherente con las recomendaciones de las directrices actuales; es decir, se recomiendan 2 muestras “negativas” consecutivas como punto final de carga viral para el tratamiento de episodios crónicos de CMV.

2 de las 40 muestras totales del día 14 pertenecían a sujetos que presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

2 de las 51 muestras totales del día 21 pertenecían a sujetos que presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

3 de las 56 muestras totales del día 28 pertenecían a sujetos que presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

3 de las 56 muestras totales del día 35 pertenecían a sujetos que presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

4 de las 57 muestras totales del día 49 pertenecían a sujetos que presentaron un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

CMV = citomegalovirus; LLoQ = límite de cuantificación inferior; NC = no calculable; SOT = trasplante de órganos sólidos.

## Concordancias globales entre diferentes niveles de carga viral

Tabla 31 muestra la concordancia de los resultados de la carga viral entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV para los 1898 pares de muestras evaluables en la población TOS del estudio de concordancia clínica.

**Tabla 31** Resumen de los análisis de concordancia (todos los pares de muestras) en la población TOS

Todos los pares de muestras cobas® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 2,137 a < 2,699	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 2,699 a < 3,255	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 3,255 a < 3,899	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) Total
Target Not Detected	1022	8	0	0	0	0	1030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
De 2,137 a < 2,699	3 <sup>a</sup>	76	61	8	0	0	148
De 2,699 a < 3,255	0	12 <sup>c</sup>	73	63	1	0	149
De 3,255 a < 3,899	1 <sup>b</sup>	5 <sup>d</sup>	8 <sup>e</sup>	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 <sup>f</sup>	1 <sup>b</sup>	45	39	88
Total	1194	294	151	116	104	39	1898

Nota: en la tabla se incluyen los 1898 pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica. El límite de cuantificación inferior (LLOQ) es de 3,45E+01 UI/ml para cobas® CMV y de 1,37E+02 UI/ml para la prueba TaqMan® CMV.

$\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$ ;  $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$ ;  $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$ ;  $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$ .

<sup>a</sup> Se secuenciaron las muestras discrepantes y 2 de 3 presentaron una mutación de impacto significativo.

<sup>b</sup> Se secuenció la muestra discrepante y se detectó una mutación de impacto significativo.

<sup>c</sup> 8 de las 12 muestras discrepantes obtenidas de los 5 sujetos y el total de las 8 muestras secuenciadas presentaron una mutación de impacto significativo.

<sup>d</sup> Se secuenciaron estas 5 muestras discrepantes procedentes de 3 sujetos y las 5 presentaron una mutación de impacto significativo.

<sup>e</sup> Se secuenciaron 7 de las 8 muestras discrepantes procedentes de 3 sujetos y las 7 muestras secuenciadas presentaron una mutación de impacto significativo.

<sup>f</sup> Se secuenciaron estas 3 muestras discrepantes procedentes de 2 sujetos y las 3 presentaron una mutación de impacto significativo.

Tabla 32 muestra un resumen de la concordancia de los resultados de la carga viral por umbrales distintos (Target Not Detected, 137 UI/ml, 500 UI/ml y 1800 UI/ml) para todos los pares de muestras en la población TOS.

**Tabla 32** Resumen de concordancia de los resultados de la carga viral por umbrales diferentes para todos los pares de muestras en la población TOS

<b>Todos los pares de muestras cobas® CMV</b>	<b>Concordancia de porcentaje &lt; umbral</b> IC del 95 % (n/N)	<b>Porcentaje de concordancia ≥ umbral</b> IC del 95 % (n/N)	<b>Porcentaje de concordancia global</b> IC del 95 % (n/N)
<b>Target Not Detected</b>	<b>85,6 %</b> 83,5 %, 87,5 % (1022/1194)	<b>98,9 %</b> 97,8 %, 99,5 % (696/704)	<b>90,5 %</b> 89,1 %, 91,8 % (1718/1898)
<b>137 UI/ml (2,1 log<sub>10</sub> UI/ml*)</b>	<b>93,5 %</b> 92,1 %, 94,7 % (1391/1488)	<b>98,5 %</b> 96,8 %, 99,5 % (404/410)	<b>94,6 %</b> 93,5 %, 95,5 % (1795/1898)
<b>500 UI/ml (2,7 log<sub>10</sub> UI/ml**)</b>	<b>93,8 %</b> 92,5 %, 94,9 % (1537/1639)	<b>96,9 %</b> 94,0 %, 98,7 % (251/259)	<b>94,2 %</b> 93,1 %, 95,2 % (1788/1898)
<b>1800 UI/ml (3,3 log<sub>10</sub> UI/ml***)</b>	<b>96,5 %</b> 95,5 %, 97,3 % (1693/1755)	<b>99,3 %</b> 96,2 %, 100,0 % (142/143)	<b>96,7 %</b> 95,8 %, 97,4 % (1835/1898)

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica. Las muestras con resultados “Target Not Detected” se han categorizado como “< valor umbral en UI/ml”.

\* Log<sub>10</sub> de 2,137 abreviado como 2,1 log<sub>10</sub> UI/ml.

\*\* Log<sub>10</sub> de 2,699 abreviado como 2,7 log<sub>10</sub> UI/ml.

\*\*\* Log<sub>10</sub> de 3,255 abreviado como 3,3 log<sub>10</sub> UI/ml.

Intervalo de confianza (IC) del 95 % calculado por el método exacto asumiendo independencia entre todas las muestras.

Tabla 33 muestra los resultados de concordancia de la carga viral entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV para los 272 pares de muestras evaluables en el día 14, día 21, día 28, día 35 o día 49 posteriores al inicio del tratamiento contra el CMV en la población TOS.

**Tabla 33** Resumen de los análisis de concordancia (pares de muestras en los puntos temporales de interés posteriores al inicio del tratamiento contra el CMV) en la población TOS

Todos los puntos temporales de interés de cobas® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 2,137 a < 2,699	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 2,699 a < 3,255	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 3,255 a < 3,899	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) Total
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
De 2,137 a < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
De 2,699 a < 3,255	0	4 <sup>a</sup>	25	16	0	0	45
De 3,255 a < 3,899	0	2 <sup>b</sup>	1 <sup>c</sup>	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 <sup>b</sup>	0	26	12	40
Total	60	78	47	37	38	12	272

Nota: en la tabla solo se incluyen los pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en los puntos temporales de interés (día 14, día 21, día 28, día 35 o día 49 posterior al inicio del tratamiento contra el CMV). El límite de cuantificación inferior (LLOQ) es 3,45E+01 UI/ml para la prueba cobas® CMV y de 1,37E+02 UI/ml para la prueba TaqMan® CMV.

log<sub>10</sub> (1,37E+02) = 2,137; log<sub>10</sub> (5,0E+02) = 2,699; log<sub>10</sub> (1,8E+03) = 3,255; log<sub>10</sub> (7,943E+03) = 3,899.

<sup>a</sup> Se secuenciaron estas 4 muestras discrepantes y 2 de las 4 presentaron una mutación de impacto significativo.

<sup>b</sup> Se secuenciaron estas 2 muestras discrepantes y ambas presentaron una mutación de impacto significativo.

<sup>c</sup> Se secuenció la muestra discrepante y se detectó una mutación de impacto significativo.

Tabla 34 muestra un resumen de la concordancia de los resultados de la carga viral por umbrales distintos (Target Not Detected, 137 UI/ml, 500 UI/ml y 1800 UI/ml) para todos los pares de muestras evaluables el día 14, día 21, día 28, día 35 o día 49 posterior al inicio del tratamiento contra el CMV en la población TOS.

**Tabla 34** Resumen de la concordancia de los resultados de la carga viral por umbrales distintos para pares de muestras el día 14, día 21, día 28, día 35 o día 49 posterior al inicio del tratamiento contra el CMV en la población TOS

<b>Todos los puntos temporales de interés de cobas® CMV</b>	<b>Concordancia de porcentaje &lt; umbral</b> IC del 95 % (n/N)	<b>Porcentaje de concordancia ≥ umbral</b> IC del 95 % (n/N)	<b>Porcentaje de concordancia global</b> IC del 95 % (n/N)
Target Not Detected	<b>40,0 %</b> 27,6 %, 53,5 % (24/60)	<b>98,6 %</b> 95,9 %, 99,7 % (209/212)	<b>85,7 %</b> 80,9 %, 89,6 % (233/272)
137 UI/ml (2,1 log <sub>10</sub> UI/ml*)	<b>76,1 %</b> 68,1 %, 82,9 % (105/138)	<b>99,3 %</b> 95,9 %, 100,0 % (133/134)	<b>87,5 %</b> 83,0 %, 91,2 % (238/272)
500 UI/ml (2,7 log <sub>10</sub> UI/ml**)	<b>81,6 %</b> 75,3 %, 86,9 % (151/185)	<b>100,0 %</b> 95,8 %, 100,0 % (87/87)	<b>87,5 %</b> 83,0 %, 91,2 % (238/272)
1800 UI/ml (3,3 log <sub>10</sub> UI/ml***)	<b>88,3 %</b> 83,3 %, 92,2 % (196/222)	<b>100,0 %</b> 92,9 %, 100,0 % (50/50)	<b>90,4 %</b> 86,3 %, 93,7 % (246/272)

Nota: en la tabla solo se incluyen los pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica el día 14, día 21, día 28, día 35 y el día 49 posterior al inicio del tratamiento contra el CMV.

Las muestras con resultados “Target Not Detected” se han categorizado como “< valor umbral en UI/ml”.

\* Log<sub>10</sub> de 2,137 abreviado como 2,1 log<sub>10</sub> UI/ml.

\*\* Log<sub>10</sub> de 2,699 abreviado como 2,7 log<sub>10</sub> UI/ml.

\*\*\* Log<sub>10</sub> de 3,255 abreviado como 3,3 log<sub>10</sub> UI/ml.

Intervalo de confianza (IC) del 95 % calculado por el método exacto asumiendo independencia entre todas las muestras.

## Comparación de métodos en la población con trasplante órganos sólidos (TOS)

Se realizó un estudio de comparación de métodos para evaluar el rendimiento de la prueba cobas® CMV en comparación con otra prueba de carga viral del CMV aprobada por la FDA, la prueba TaqMan® CMV. El estudio utilizó 543 pares de muestras que incluían 381 muestras positivas para CMV de la fase 2a del ensayo de doble ciego aleatorio controlado por placebo sobre el régimen profiláctico del CMV mencionado anteriormente, a las que se añadieron 64 muestras residuales de pacientes trasplantados y 98 muestras artificiales creadas añadiendo cultivo de CMV (cepa Merlin) al plasma conservado en EDTA negativo para el CMV.

Tabla 35 junto con la Ilustración 6 y la Ilustración 8 presentan los resultados de la regresión de Deming de la carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV para todos los centros combinados para la población con trasplante de órganos sólidos.

**Tabla 35** Estimaciones de parámetros de la regresión de Deming entre cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población TOS (prueba cobas® CMV versus prueba TaqMan® CMV)

Muestras	Número de pares de muestras	Parámetro	Estimación de parámetro	Error estándar	IC del 95 % <sup>a</sup> IC del 95 % <sup>b</sup>	r
Clínicas y adicionadas	543	Punto de intersección	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Clínicas y adicionadas	543	Pendiente	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Clínicas	445	Punto de intersección	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Clínicas	445	Pendiente	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Adicionadas	98	Punto de intersección	0,012 n.a.	0,063	(-0,114, 0,138) n.a.	0,99
Adicionadas	98	Pendiente	0,985 n.a.	0,013	(0,960, 1,010) n.a.	0,99

Nota: se excluyeron 26 muestras de nueve sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La tabla únicamente incluye los pares de muestras con pares de resultados entre  $1,37E+02$  UI/ml y  $9,1E+06$  UI/ml, el rango lineal superpuesto de ambos ensayos.

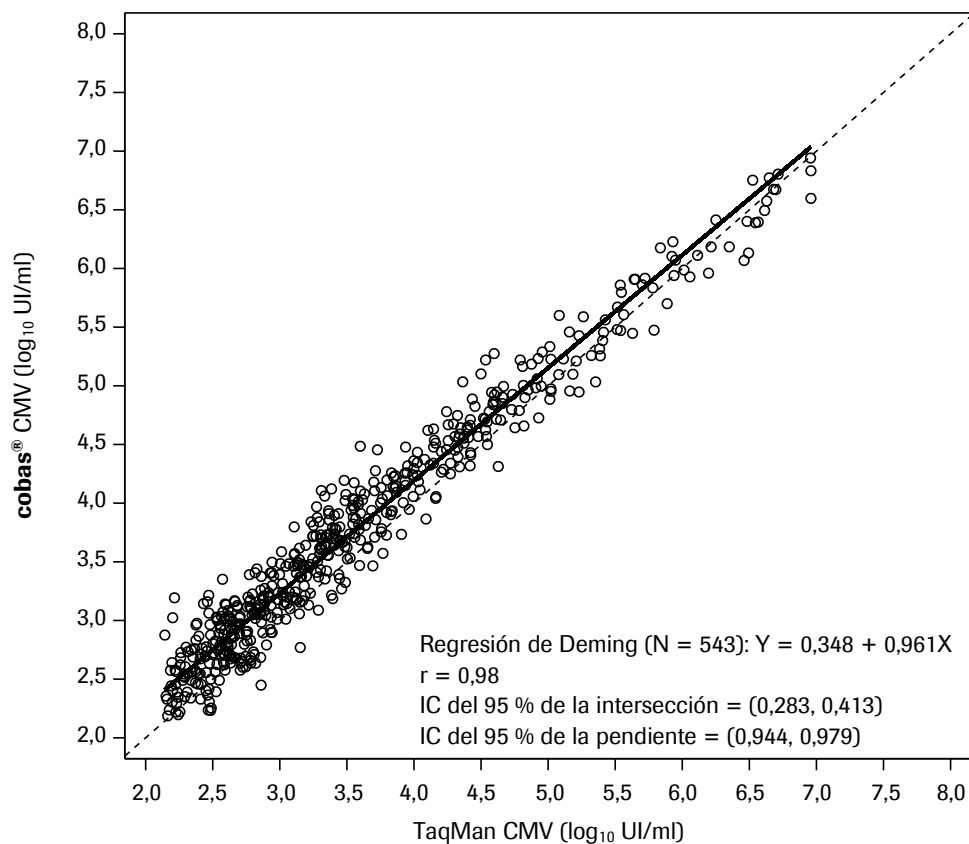
<sup>a</sup> Independencia asumida entre todas las muestras.

<sup>b</sup> Correlación ajustada entre muestras de un mismo sujeto mediante el método bootstrap con 500 iteraciones.

\* Indica el percentil 50 de la distribución según el método bootstrap de las estimaciones de parámetros.

IC = intervalo de confianza; N/A = no aplicable; r = coeficiente de correlación.

**Ilustración 6** Gráfico de la regresión lineal de Deming de cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población TOS (prueba cobas® CMV versus prueba TaqMan® CMV; muestras clínicas y adicionadas)



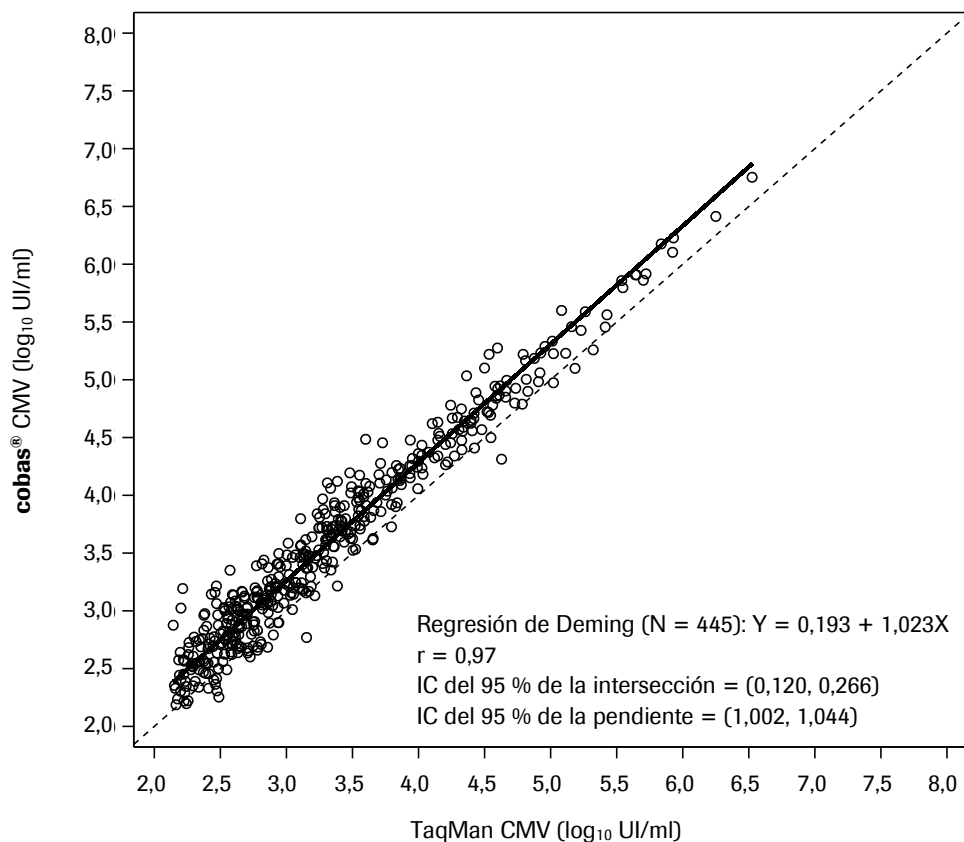
Nota: se excluyeron 26 muestras de nueve sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

La ilustración únicamente incluye los pares de muestras con pares de resultados entre  $1,37E+02$  UI/ml y  $9,1E+06$  UI/ml, el rango lineal superpuesto de ambos ensayos.

IC = intervalo de confianza;

r = coeficiente de correlación.

**Ilustración 7** Gráfico de la regresión lineal de Deming de las cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población TOS (prueba cobas® CMV versus prueba TaqMan® CMV; muestras clínicas)



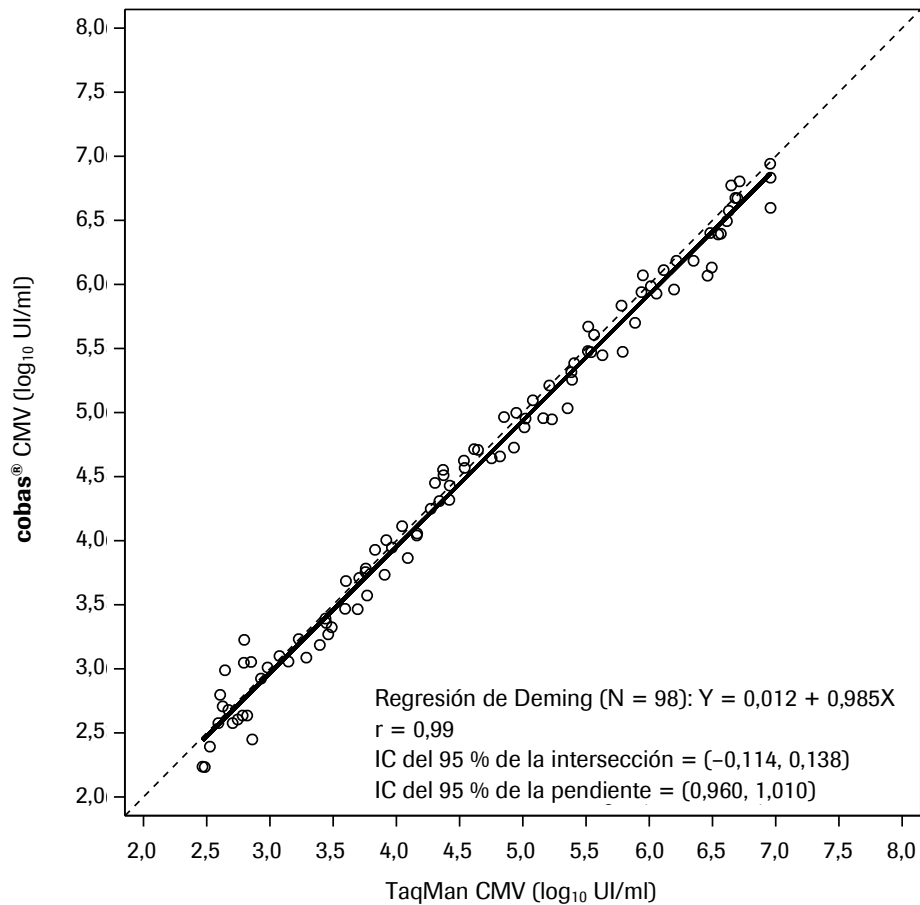
Nota: se excluyeron 26 muestras de nueve sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

La ilustración únicamente incluye los pares de muestras con pares de resultados entre  $1,37E+02$  UI/ml y  $9,1E+06$  UI/ml, el rango lineal superpuesto de ambos ensayos.

IC = intervalo de confianza;

r = coeficiente de correlación.

**Ilustración 8** Gráfico de la regresión lineal de Deming de cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población TOS (prueba cobas® CMV versus prueba TaqMan® CMV; muestras adicionadas)



Nota: IC = intervalo de confianza;  
r = coeficiente de correlación.

## Sesgo en los niveles de carga viral seleccionados

Tabla 36 presenta el sesgo entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV en cinco niveles de carga viral seleccionados comprendidos entre 2,14 log<sub>10</sub> UI/ml y 7,00 log<sub>10</sub> UI/ml junto con los equivalentes no transformados asociados.

**Tabla 36** Sesgo entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV (log<sub>10</sub> UI/ml) en cinco niveles de carga viral seleccionados (muestras clínicas y adicionadas)

Muestras	Nivel de carga viral (por prueba TaqMan® CMV)	Diferencia sistemática <sup>a</sup>
Clínicas y adicionadas	2,137 log <sub>10</sub> UI/ml (1,37E+02 UI/ml)	0,265 log <sub>10</sub> UI/ml (1,15E+02 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	2,699 log <sub>10</sub> UI/ml (5,00E+02 UI/ml)	0,243 log <sub>10</sub> UI/ml (3,74E+02 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	3,255 log <sub>10</sub> UI/ml (1,80E+03 UI/ml)	0,221 log <sub>10</sub> UI/ml (1,19E+03 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	4,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+04 UI/ml)	0,192 log <sub>10</sub> UI/ml (5,56E+03 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	7,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+07 UI/ml)	0,075 log <sub>10</sub> UI/ml (1,89E+06 UI/ml)
Clínicas	2,137 log <sub>10</sub> UI/ml (1,37E+02 UI/ml)	0,242 log <sub>10</sub> UI/ml (1,02E+02 UI/ml)
Clínicas	2,699 log <sub>10</sub> UI/ml (5,00E+02 UI/ml)	0,255 log <sub>10</sub> UI/ml (4,00E+02 UI/ml)
Clínicas	3,255 log <sub>10</sub> UI/ml (1,80E+03 UI/ml)	0,268 log <sub>10</sub> UI/ml (1,53E+03 UI/ml)
Clínicas	4,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+04 UI/ml)	0,285 log <sub>10</sub> UI/ml (9,28E+03 UI/ml)
Clínicas	7,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+07 UI/ml)	0,354 log <sub>10</sub> UI/ml (1,26E+07 UI/ml)
Adicionadas	2,137 log <sub>10</sub> UI/ml (1,37E+02 UI/ml)	-0,020 log <sub>10</sub> UI/ml (-6,19E+00 UI/ml)
Adicionadas	2,699 log <sub>10</sub> UI/ml (5,00E+02 UI/ml)	-0,028 log <sub>10</sub> UI/ml (-3,17E+01 UI/ml)
Adicionadas	3,255 log <sub>10</sub> UI/ml (1,80E+03 UI/ml)	-0,037 log <sub>10</sub> UI/ml (-1,46E+02 UI/ml)
Adicionadas	4,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+04 UI/ml)	-0,048 log <sub>10</sub> UI/ml (-1,05E+03 UI/ml)
Adicionadas	7,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+07 UI/ml)	-0,093 log <sub>10</sub> UI/ml (-1,93E+06 UI/ml)

<sup>a</sup> Diferencia en UI/ml calculada como 10(estimación de cobas® CMV log<sub>10</sub> UI/ml) – 10(nivel de carga viral de TaqMan® CMV log<sub>10</sub> UI/ml).

## Media de la diferencia de los pares

Tabla 37 muestra la media de la diferencia de los pares entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV en los umbrales representativos y los IC del 95 % asociados calculados mediante la prueba “t” para pares de muestras.<sup>28</sup>

**Tabla 37** Media de las diferencias de carga viral de los pares de la prueba cobas® CMV menos la prueba TaqMan® CMV ( $\log_{10}$  UI/ml) en los intervalos de decisión representativos (UI/ml) en la población TOS

Muestras	Intervalos de decisión representativos <sup>a</sup> (UI/ml)	N	Media de la diferencia de los pares ( $\log_{10}$ UI/ml)	ES para la media de la diferencia de los pares ( $\log_{10}$ UI/ml)	IC del 95 % ( $\log_{10}$ UI/ml)
Clínicas y adicionadas	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Clínicas y adicionadas	De 2,0E+03 a < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Clínicas y adicionadas	De 2,0E+04 a < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Clínicas y adicionadas	≥ 1,0E+05	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Clínicas y adicionadas	Global	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Clínicas	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Clínicas	De 2,0E+03 a < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Clínicas	De 2,0E+04 a < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Clínicas	≥ 1,0E+05	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Clínicas	Global	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Adicionadas	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Adicionadas	De 2,0E+03 a < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Adicionadas	De 2,0E+04 a < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Adicionadas	≥ 1,0E+05	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Adicionadas	Global	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Nota: se excluyeron 26 muestras de nueve sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La tabla únicamente incluye los pares de muestras con pares de resultados entre 1,37E+02 UI/ml y 9,1E+06 UI/ml, el rango lineal superpuesto de ambos ensayos. Los pares de resultados dentro del rango lineal de ambos ensayos se clasificaron en intervalos de decisión representativos en función del resultado obtenido con la prueba TaqMan® CMV (UI/ml).

<sup>a</sup> Intervalos de decisión representativos equivalentes (UI/ml) para el intervalo de 1,37E+02 a < 2,0E+03 (UI/ml) = de 2,137 a < 3,301 ( $\log_{10}$  UI/ml), de 2,0E+03 a < 2,0E+04 (UI/ml) = de 3,301 a < 4,301 ( $\log_{10}$  UI/ml), de 2,0E+04 a < 1,0E+05 (UI/ml) = de 4,301 a < 5,000 ( $\log_{10}$  UI/ml) y de ≥ 1,0E+05 (UI/ml) = ≥ 5,000 ( $\log_{10}$  UI/ml).

N = número de pares de muestras; ES = error estándar; IC = intervalo de confianza.

## Diferencia total permitida (DTP)

La Tabla 38 junto con la Ilustración 9 y hasta la Ilustración 11 presentan los resultados de la DTP obtenidos utilizando las diferencias entre pares individuales entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV y comparándolos con su promedio en los umbrales representativos, además de calcular el porcentaje de los resultados de los pares en la zona de DTP.

**Tabla 38** Porcentaje de muestras de la población TOS dentro de los intervalos (UI/ml) de la zona de diferencia total permitida (DTP) (prueba cobas® CMV versus prueba TaqMan® CMV)

Muestras	Categoría del intervalo	Rango del intervalo <sup>a</sup> (UI/ml)	Porcentaje de pares de muestras dentro de la zona de DTP % (n/N)
Clínicas y adicionadas	Bajo	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	95,6 % (239/250)
Clínicas y adicionadas	Medio	De 2,0E+03 a < 8,0E+03	89,6 % (103/115)
Clínicas y adicionadas	Alto	De 8,0E+03 a 9,10E+06	95,5 % (170/178)
Clínicas y adicionadas	Global	-	94,3 % (512/543)
Clínicas	Bajo	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	95,2 % (216/227)
Clínicas	Medio	De 2,0E+03 a < 8,0E+03	88,2 % (90/102)
Clínicas	Alto	De 8,0E+03 a 9,10E+06	93,1 % (108/116)
Clínicas	Global	-	93,0 % (414/445)
Adicionadas	Bajo	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Adicionadas	Medio	De 2,0E+03 a < 8,0E+03	100,0 % (13/13)
Adicionadas	Alto	De 8,0E+03 a 9,10E+06	100,0 % (62/62)
Adicionadas	Global	-	100,0 % (98/98)

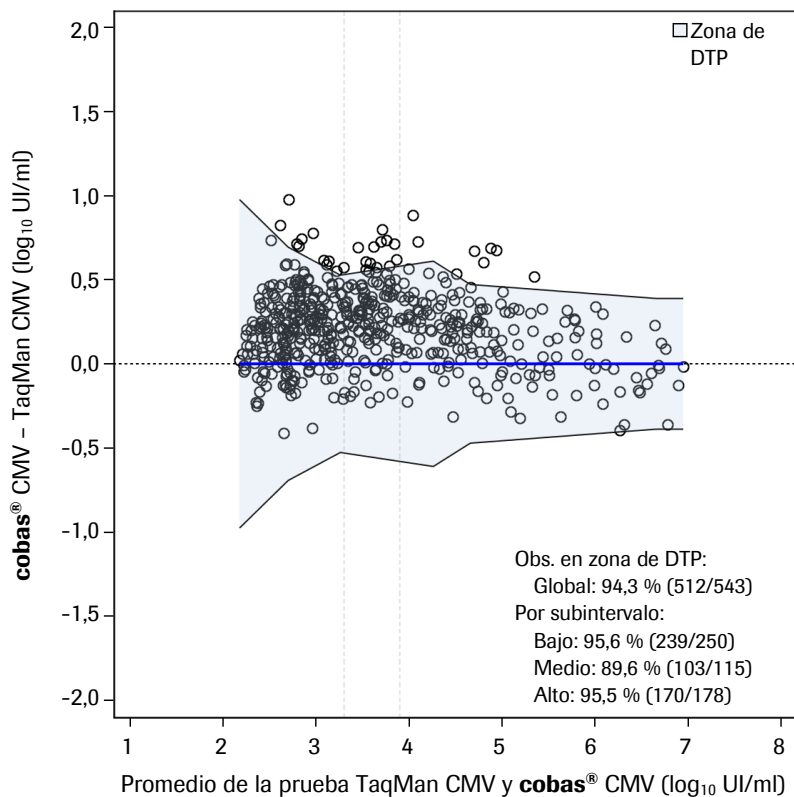
Nota: se excluyeron 26 muestras de nueve sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La tabla únicamente incluye los pares de muestras con pares de resultados entre 1,37E+02 UI/ml y 9,1E+06 UI/ml, el rango lineal superpuesto de ambos ensayos. Los pares de resultados se clasificaron en intervalos de carga viral en función del resultado obtenido con la prueba TaqMan® CMV (UI/ml). Zona de DTP = zona de diferencia total permitida.

<sup>a</sup> Los intervalos relevantes médicamente (UI/ml) equivalentes a de 1,37E+02 a < 2,0E+03, de 2,0E+03 a < 8,0E+03 y de 8,0E+03 a 9,1E+06 en log<sub>10</sub> UI/ml son, respectivamente, de 2,137 a < 3,301, de 3,301 a < 3,903 y de 3,903 a 6,959.

N = número total de pares de muestras dentro del intervalo adecuado.

n = número de pares de muestras incluidas en la zona de DTP dentro del intervalo adecuado.

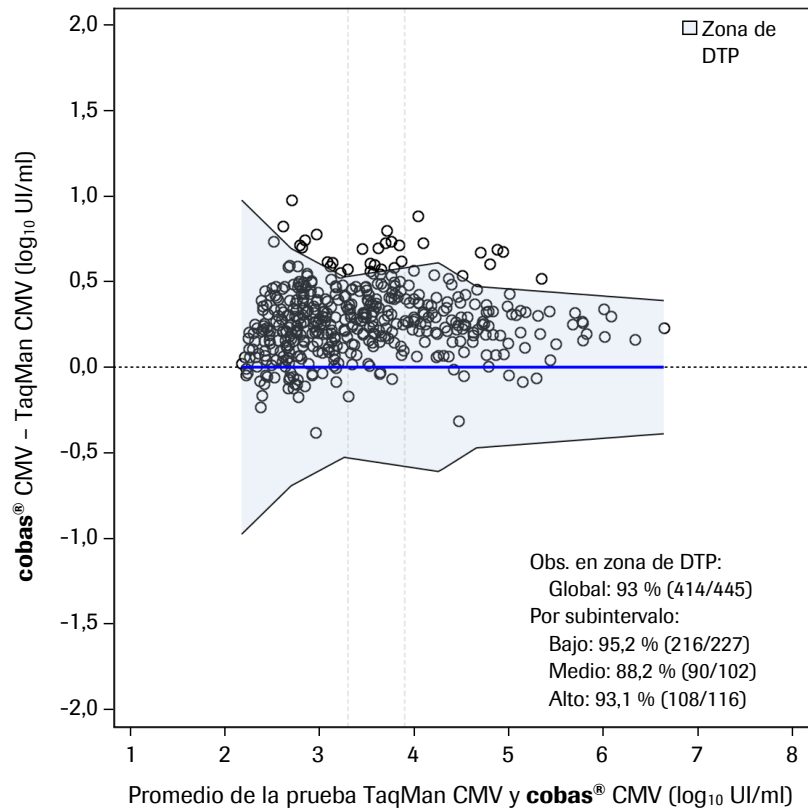
**Ilustración 9** Gráfico de diferencia total permitida (DTP) de las diferencias de carga viral individuales frente a la media ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población TOS (prueba cobas® CMV versus prueba TaqMan® CMV; muestras clínicas y adicionadas)



DTP = diferencia total permitida; Obs. = observaciones.

Nota: se excluyeron 26 muestras de nueve sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La ilustración únicamente incluye los pares de muestras con pares de resultados entre  $1,37\text{E}+02$  UI/ml y  $9,1\text{E}+06$  UI/ml, el rango lineal superpuesto de ambos ensayos. Los pares de resultados se clasificaron en intervalos de carga viral en función del resultado obtenido con la prueba TaqMan® CMV (UI/ml).

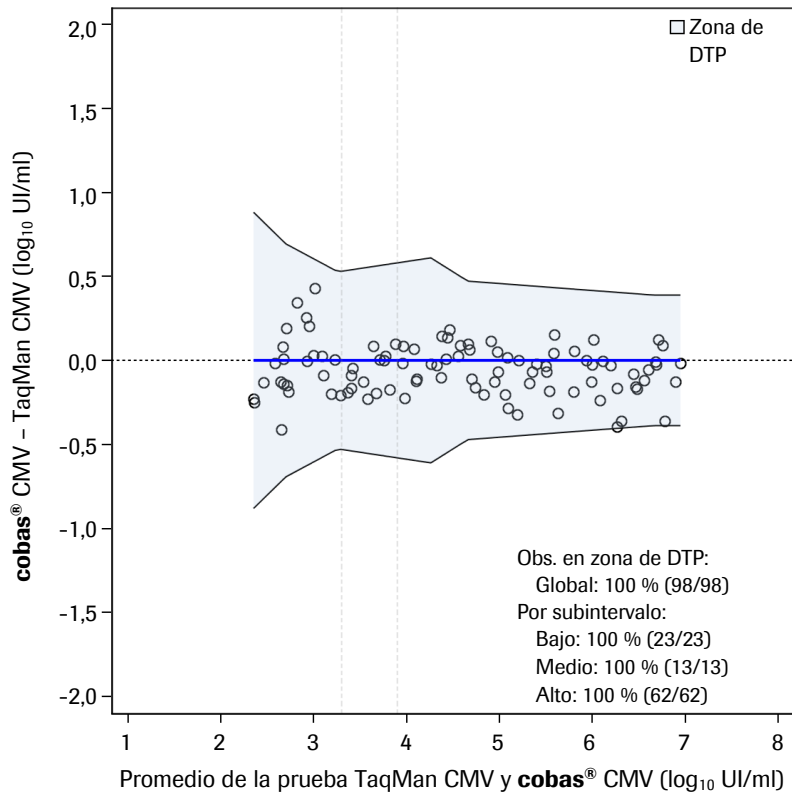
**Ilustración 10** Gráfico de diferencia total permitida (DTP) de las diferencias de carga viral individuales frente a la media ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población TOS (cobas® CMV frente a TaqMan® CMV; muestras clínicas)



DTP = diferencia total permitida; Obs. = observaciones.

Nota: se excluyeron 26 muestras de nueve sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La ilustración únicamente incluye los pares de muestras con pares de resultados entre  $1,37E+02$  UI/ml y  $9,1E+06$  UI/ml, el rango lineal superpuesto de ambos ensayos. Los pares de resultados se clasificaron en intervalos de carga viral en función del resultado obtenido con la prueba TaqMan® CMV (UI/ml).

**Ilustración 11** Gráfico de diferencia total permitida (DTP) de las diferencias de carga viral individuales frente a la media ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población TOS (prueba cobas® CMV versus prueba TaqMan® CMV; muestras adicionales)



DTP = diferencia total permitida; Obs. = observaciones.

## Concordancia con muestras negativas

Se analizaron 30 muestras negativas para IgG del CMV con cada ensayo y los resultados se presentan en la Tabla 39.

**Tabla 39** Resultados de muestras negativas para IgG del CMV (cobas® CMV frente a TaqMan® CMV)

cobas® CMV (UI/ml)	TaqMan® CMV (UI/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (UI/ml) < 1,37E+02	TaqMan® CMV (UI/ml) ≥ 1,37E+02	TaqMan® CMV (UI/ml) Total
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02	0	0	0	0
≥ 1,37E+02	0	0	0	0
Total	30	0	0	30

Nota: el límite de cuantificación inferior (LLoQ) es de 1,37E+02 UI/ml para la prueba TaqMan® CMV.

CMV = citomegalovirus; IgG = inmunoglobulina G.

## Evaluación clínica del rendimiento: población de trasplantados con células madre hematopoyéticas (CMH)

El estudio se diseñó para evaluar la concordancia entre las pruebas cobas® CMV y COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV en una población de trasplantados con células madre hematopoyéticas (CMH). Se analizaron muestras residuales de la fase 2 de un ensayo clínico aleatorio doble ciego y multicentro controlado por placebo con dosis variadas de brincidofovir para la profilaxis del CMV<sup>21</sup>.

Se analizaron todas las muestras evaluables obtenidas a lo largo del tiempo de un total de 258 sujetos. Se secuenciaron las regiones diana del ensayo para las muestras con una desviación  $> 0,5 \log_{10}$  UI/ml entre los dos ensayos, así como un conjunto representativo de muestras sin desviación de medición. Las secuencias asociadas con una desviación media  $> 0,9 \log_{10}$  UI/ml se definieron como de “impacto significativo”. Solamente se identificaron secuencias de impacto significativo sobre las dianas de la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV.

Tabla 40 resumen las características demográficas y clínicas iniciales de los 258 sujetos.

**Tabla 40** Características demográficas y clínicas iniciales de los sujetos CMH

Características	Grupos	Estadística
Número total de sujetos	Total, n	258
Edad (años)	Media $\pm$ SD	51 $\pm$ 12,3
Edad (años)	Mediana	51
Edad (años)	Rango	21-71
Sexo, n (%)	Hombres	144 (55,8 %)
Sexo, n (%)	Mujeres	114 (44,2 %)
Etnia, n (%)	Hispanos/Latinos	24 (9,3 %)
Etnia, n (%)	No hispanos/No latinos	230 (89,1 %)
Etnia, n (%)	Desconocido	4 (1,6 %)
Raza, n (%)	Asiático	15 (5,8 %)
Raza, n (%)	Negro/Afroamericano	10 (3,9 %)
Raza, n (%)	Blanco	228 (88,4 %)
Raza, n (%)	Otros	5 (1,9 %)
Brazo de estudio, n (%)	Régimen profiláctico del CMV	164 (63,6 %)
Brazo de estudio, n (%)	Placebo	61 (23,6 %)
Brazo de estudio, n (%)	Error de cribado	33 (12,8 %)

Nota: un sujeto cuya información no estaba disponible o no se había comunicado se categorizó como “Desconocido” para la característica correspondiente. En la categoría del régimen profiláctico del CMV para el brazo de estudio se incluyen las cohortes siguientes: cohorte 1 de tratamiento CMX001, cohorte 2 de tratamiento CMX001, cohorte 3 de tratamiento CMX001 y cohorte 4 de tratamiento CMX001.

CMV = citomegalovirus; SD = desviación estándar.

## Concordancia clínica en la población CMH

### Concordancia en la fase inicial según los umbrales de carga viral

La Tabla 41 muestra la concordancia entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir del umbral de diana no detectada en la fase inicial para los sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

**Tabla 41** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir del umbral de diana no detectada en la población CMH

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
Target Not Detected	11	0	11	100,0 % (71,5 %, 100,0 %)
Detected	8*	48	56	85,7 % (73,8 %, 93,6 %)
Total	19	48	67	-
Concordancia de columnas (IC exacto del 95 %)	57,9 % (33,5 %, 79,7 %)	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	88,1 % (77,8 %, 94,7 %)	-	-	-
Valor p <sup>a</sup>	0,0078	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial para sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

\* 1 de las 8 muestras discrepantes pertenecía a un sujeto con un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

<sup>a</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

IC = intervalo de confianza.

Tabla 42 muestra la concordancia entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir de un umbral 1,37E+02 UI/ml en la fase inicial para los sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

**Tabla 42** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir del umbral 1,37E+02 UI/ml en la población CMH

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 UI/ml (< 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 UI/ml (≥ 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
< 1,37E+02 UI/ml (< 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	36	1	37	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 UI/ml (≥ 2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	1	29	30	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)
Total	37	30	67	-
Concordancia de columnas (IC exacto del 95 %)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
Valor p <sup>a</sup>	1,0000	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial para sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

La muestra con un resultado “Target Not Detected” o una carga viral detectable inferior a 1,37E+02 UI/ml se categoriza como “< 1,37E+02 UI/ml (< 2,137 log<sub>10</sub> UI/ml)”.

0 de las 2 muestras discrepantes pertenecía a un sujeto con un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

<sup>a</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

1,0E+00 UI/ml = 1,1 copias/ml.

IC = intervalo de confianza.

Tabla 43 muestra la concordancia entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir de un umbral 5,0E+02 UI/ml en la fase inicial para los sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

**Tabla 43** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir del umbral 5,0E+02 UI/ml en la población CMH

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV < 5,0E+02 UI/ml (< 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,0E+02 UI/ml (≥ 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
< 5,0E+02 UI/ml (< 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	43	1	44	97,7 % (88,0 %, 99,9 %)
≥ 5,0E+02 UI/ml (≥ 2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	0	23	23	100,0 % (85,2 %, 100,0 %)
Total	43	24	67	-
Concordancia de columnas (IC exacto del 95 %)	100,0 % (91,8 %, 100,0 %)	95,8 % (78,9 %, 99,9 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	98,5 % (92,0 %, 100,0 %)	-	-	-
Valor p <sup>a</sup>	1,0000	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial para sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

La muestra con un resultado “Target Not Detected” o una carga viral detectable inferior a 5,0E+02 UI/ml se categoriza como “< 5,0E+02 UI/ml (< 2,699 log<sub>10</sub> UI/ml)”.

0 de 1 muestra discrepante pertenecía a un sujeto con un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

<sup>a</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

1,0E+00 UI/ml = 1,1 copias/ml.

IC = intervalo de confianza.

Tabla 44 muestra la concordancia entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir de un umbral 1,8E+03 UI/ml en la fase inicial para los sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

**Tabla 44** Análisis de concordancia de los resultados de las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir del umbral 1,8E+03 UI/ml en la población CMH

Fase inicial de la prueba cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 UI/ml (< 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 UI/ml (≥ 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
< 1,8E+03 UI/ml (< 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 UI/ml (≥ 3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	2	17	19	89,5 % (66,9 %, 98,7 %)
Total	50	17	67	-
Concordancia de columnas (IC exacto del 95 %)	96,0 % (86,3 %, 99,5 %)	100,0 % (80,5 %, 100,0 %)	-	-
Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
Valor p <sup>a</sup>	0,5000	-	-	-

Nota: en la tabla solo se incluyen pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en la fase inicial para sujetos que han iniciado un tratamiento contra el CMV.

La muestra con un resultado “Target Not Detected” o una carga viral detectable inferior a 1,8E+03 UI/ml se categoriza como “< 1,8E+03 UI/ml (< 3,255 log<sub>10</sub> UI/ml)”.

0 de las 2 muestras discrepantes pertenecía a un sujeto con un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

<sup>a</sup> Calculado mediante la prueba de McNemar.

1,0E+00 UI/ml = 1,1 copias/ml; 1,8E+03 UI/ml = 2000 copias/ml.

IC = intervalo de confianza.

## Resolución del análisis del episodio CMV

Tabla 45 muestra los análisis de concordancia de la resolución del episodio de CMV por punto temporal para sujetos virémicos que han iniciado el tratamiento contra el CMV.

**Tabla 45** Análisis de concordancia de la resolución del episodio de CMV por punto temporal para sujetos CMH virémicos que han iniciado el tratamiento contra el CMV

Punto temporal	cobas® CMV	TaqMan® CMV Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV No resolución del episodio CMV	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
Día 14	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	0	0	0	NC
Día 14	No resolución del episodio CMV	0	14	14	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)
Día 14	Total	0	14	14	-
Día 14	Concordancia de columnas (IC exacto del 95 %)	NC	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-
Día 14	Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Punto temporal	cobas® CMV	TaqMan® CMV Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV No resolución del episodio CMV	Total	Concordancia de filas (IC exacto del 95 %)
Día 21	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Día 21	No resolución del episodio CMV	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
Día 21	Total	1	12	13	-
Día 21	Concordancia de columnas (IC exacto del 95 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Día 21	Porcentaje de concordancia global (IC exacto del 95 %)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-
Día 28	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	2	0	2	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)
Día 28	No resolución del episodio CMV	0	7	7	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)
Día 28	Total	2	7	9	-
Día 28	Concordancia de columna	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)	-	-
Día 28	Porcentaje de concordancia global	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)	-	-	-
Día 49	Resolución del episodio CMV <sup>a</sup>	3	0	3	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)
Día 49	No resolución del episodio CMV	0	1	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Día 49	Total	3	1	4	-
Día 49	Concordancia de columna	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	-	-
Día 49	Porcentaje de concordancia global	100,0 % (39,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Nota: en esta tabla solo se han incluido sujetos con pares de resultados evaluables para el análisis de la concordancia clínica en el día 14, 21, 28 o 49 posterior el inicio del tratamiento contra el CMV y con un estado de resolución disponible para cada ensayo. dos de los sujetos tenían una resolución del episodio de CMV en ambos ensayos en el día 28 y sus estados de resolución se trasladaron hasta el día 49. Ninguno de los sujetos incluidos en el análisis presentó un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

<sup>a</sup> Resolución del episodio CMV definida por 2 muestras consecutivas (preferiblemente muestras con una semana de diferencia) analizadas y que generaron un resultado por debajo del LLoQ de la prueba TaqMan® CMV (137 UI/ml), valor coherente con las recomendaciones de las directrices actuales; es decir, se recomiendan 2 muestras “negativas” consecutivas como punto final de carga viral para el tratamiento de episodios crónicos de CMV.

CMV = citomegalovirus. NC = no calculable.

Tabla 46 muestra las concordancias de porcentaje global del análisis de concordancia de la resolución del episodio de CMV entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV para sujetos virémicos en el día 14, día 21, día 28 y día 49. El valor de CPG se estimó como el 100 % para todos los puntos temporales de interés. Es decir, se cumple el criterio de aceptación de la CPG.

**Tabla 46** Porcentaje de concordancia global del análisis de concordancia de la resolución del episodio de CMV para sujetos CMH virémicos que han iniciado un tratamiento contra el CMV

Punto temporal	Porcentaje de concordancia global No resuelto	Porcentaje de concordancia global Resuelto	Porcentaje de concordancia global	IC exacto del 95 % Porcentaje de concordancia global
Día 14	100,0 % (14/14)	NC	100,0 % (14/14)	(76,8 %, 100,0 %)
Día 21	100,0 % (12/12)	100,0 % (1/1)	100,0 % (13/13)	(75,3 %, 100,0 %)
Día 28	100,0 % (7/7)	100,0 % (2/2)	100,0 % (9/9)	(66,4 %, 100,0 %)
Día 49	100,0 % (1/1)	100,0 % (3/3)	100,0 % (4/4)	(39,8 %, 100,0 %)

Nota: dos de los sujetos tenían una resolución del episodio de CMV en ambos ensayos en el día 28 y sus estados de resolución se trasladaron hasta el día 49. Ninguno de los sujetos incluidos en el análisis presentó un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. Resolución del episodio CMV definida por 2 muestras consecutivas (preferiblemente muestras con una semana de diferencia) analizadas y que generaron un resultado por debajo del LLoQ de la prueba TaqMan® CMV ( $1,37E+02$  UI/ml), valor coherente con las recomendaciones de las directrices actuales; es decir, se recomiendan 2 muestras “negativas” consecutivas como punto final de carga viral para el tratamiento de episodios crónicos de CMV.

CMV = citomegalovirus; LLoQ = límite de cuantificación inferior; NC = no calculable.

## Concordancias globales de los niveles de carga viral

Tabla 47 muestra la concordancia global de los resultados de la carga viral entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV para los 1367 pares de muestras del estudio de concordancia clínica.

**Tabla 47** Concordancia global entre los resultados de carga viral de la prueba cobas® CMV y TaqMan® CMV en la población CMH

Todos los pares de muestras cobas® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml)	TaqMan® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml) < 2,137	TaqMan® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml) De 2,137 a < 2,699	TaqMan® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml) De 2,699 a < 3,255	TaqMan® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml) De 3,255 a < 3,899	TaqMan® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV ( $\log_{10}$ UI/ml) Total
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
De 2,137 a < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
De 2,699 a < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
De 3,255 a 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Total	1073	175	50	30	27	12	1367

Nota: en la tabla se incluyen todos los pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica. El límite de cuantificación inferior (LLoQ) es  $3,45E+01$  UI/ml para la prueba cobas® CMV y de  $1,37E+02$  UI/ml para la prueba TaqMan® CMV. Los resultados se categorizaron en uno de los cinco intervalos de carga viral del resultado en UI/ml de cada ensayo correspondiente.

En la tabla se incluyen siete muestras de tres sujetos con desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

\* La muestra es de un sujeto con un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

$\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$ ;  $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$ ;  $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$ ;  $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$ .

Tabla 48 muestra un resumen de la concordancia de los resultados de la carga viral para todos los pares de muestras de pacientes CMH a partir de umbrales distintos (Target Not Detected, 137 UI/ml, 500 UI/ml y 1800 UI/ml).

**Tabla 48** Resumen de concordancia de los resultados de carga viral para pacientes CMH con diferentes umbrales (todos los pares de muestras)

Umbral	Porcentaje de concordancia < umbral del IC exacto del 95 % (n/N)	Porcentaje de concordancia ≥ umbral del IC exacto del 95 % (n/N)	Porcentaje de concordancia global IC exacto del 95 % (n/N)
Target Not Detected	<b>85,6 %</b> (83,3 %, 87,6 %) (918/1073)	<b>91,5 %</b> (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	<b>86,8 %</b> (84,9 %, 88,6 %) (1187/1367)
1,37E+02 UI/ml (2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	<b>98,8 %</b> (98,0 %, 99,3 %) (1233/1248)	<b>90,8 %</b> (84,1 %, 95,3 %) (108/119)	<b>98,1 %</b> (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
5,0E+02 UI/ml (2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	<b>98,5 %</b> (97,7 %, 99,1 %) (1279/1298)	<b>89,9 %</b> (80,2 %, 95,8 %) (62/69)	<b>98,1 %</b> (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
1,8E+03 UI/ml (3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	<b>99,4 %</b> (98,8 %, 99,7 %) (1320/1328)	<b>94,9 %</b> (82,7 %, 99,4 %) (37/39)	<b>99,3 %</b> (98,7 %, 99,6 %) (1357/1367)

Nota: en la tabla se incluyen todos los pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica. El LoD de la prueba cobas® CMV es 3,45E+01 UI/ml. El LoD de la prueba TaqMan® CMV es 1,37E+02 UI/ml.

Los intervalos de confianza (IC) del 95 % se calcularon por el método exacto asumiendo independencia entre todas las muestras.

1 UI/ml = 1,1 copias/ml; LoD = límite de detección.

Tabla 49 muestra la concordancia global de los resultados de carga viral entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV para muestras obtenidas de pacientes que han iniciado el tratamiento contra el CMV en puntos temporales de interés definidos por protocolo posteriores al inicio del tratamiento contra el CMV.

**Tabla 49** Concordancia global de cargas virales entre las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV a partir de muestras en puntos temporales de interés posteriores al inicio del tratamiento contra el CMV en la población CMH

Todos los puntos temporales cobas® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml)	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 2,137 a < 2,699	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 2,699 a < 3,255	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) De 3,255 a < 3,899	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log <sub>10</sub> UI/ml) Total
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
De 2,137 a < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
De 2,699 a < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
De 3,255 a 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Total	28	9	2	4	1	1	45

Nota: en la tabla solo se incluyen los pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica en determinados puntos temporales (día 14, día 21, día 28 o día 49). El límite de cuantificación inferior (LLoQ) es 3,45E+01 UI/ml para la prueba cobas® CMV y de 1,37E+02 UI/ml para la prueba TaqMan® CMV. Los resultados se categorizaron en uno de los cinco intervalos de carga viral del resultado en UI/ml de cada ensayo correspondiente.

\* La muestra es de un sujeto con un despareamiento de secuencias de impacto significativo.

log<sub>10</sub> (1,37E+02) = 2,137; log<sub>10</sub> (5,0E+02) = 2,699; log<sub>10</sub> (1,8E+03) = 3,255; log<sub>10</sub> (7,943E+03) = 3,899.

Tabla 50 muestra un resumen de la concordancia de los resultados de la carga viral para los pares de muestras en puntos temporales de interés posteriores al inicio de tratamiento contra el CMV en pacientes CMH a partir de umbrales distintos (Target Not Detected, 137 UI/ml, 500 UI/ml y 1800 UI/ml).

**Tabla 50** Resumen de concordancia de los resultados de carga viral para pacientes CMH con diferentes umbrales (muestras en puntos temporales de interés posteriores al inicio del tratamiento contra el CMV)

Umbral	Porcentaje de concordancia < umbral del IC exacto del 95 % (n/N)	Porcentaje de concordancia ≥ umbral del IC exacto del 95 % (n/N)	Porcentaje de concordancia global IC exacto del 95 % (n/N)
Target Not Detected	<b>60,7 %</b> (40,6 %, 78,5 %) (17/28)	<b>94,1 %</b> (71,3 %, 99,9 %) (16/17)	<b>73,3 %</b> (58,1 %, 85,4 %) (33/45)
1,37E+02 UI/ml (2,137 log <sub>10</sub> UI/ml)	<b>97,3 %</b> (85,8 %, 99,9 %) (36/37)	<b>100,0 %</b> (63,1 %, 100,0 %) (8/8)	<b>97,8 %</b> (88,2 %, 99,9 %) (44/45)
5,0E+02 UI/ml (2,699 log <sub>10</sub> UI/ml)	<b>92,3 %</b> (79,1 %, 98,4 %) (36/39)	<b>100,0 %</b> (54,1 %, 100,0 %) (6/6)	<b>93,3 %</b> (81,7 %, 98,6 %) (42/45)
1,8E+03 UI/ml (3,255 log <sub>10</sub> UI/ml)	<b>95,3 %</b> (84,2 %, 99,4 %) (41/43)	<b>100,0 %</b> (15,8 %, 100,0 %) (2/2)	<b>95,6 %</b> (84,9 %, 99,5 %) (43/45)

Nota: en la tabla se incluyen todos los pares de muestras evaluables para el análisis de la concordancia clínica. El LoD de la prueba cobas® CMV es 3,45E+01 UI/ml. El LoD de la prueba TaqMan® CMV es 1,37E+02 UI/ml.

Los intervalos de confianza (IC) del 95 % se calcularon por el método exacto asumiendo independencia entre todas las muestras.

1 UI/ml = 1,1 copias/ml; LoD = límite de detección.

## Comparación de métodos en la población con trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH)

Se realizó un estudio de comparación de métodos para evaluar el rendimiento de la prueba cobas® CMV en comparación con otra prueba de carga viral del CMV aprobada por la FDA, la prueba TaqMan® CMV para la población trasplantada con células madre hematopoyéticas (CMH). El estudio utilizó 204 pares de muestras que incluían 107 muestras positivas para CMV pertenecientes a la fase 2 del ensayo profiláctico para CMV mencionado anteriormente, a las que se añadieron 97 muestras adicionales con plasma negativo de pacientes CMH con cultivo de virus CMV (cepa Merlin).

Tabla 51 presenta las estimaciones de parámetros de regresión de Deming de resultados de carga viral (log<sub>10</sub> UI/ml) de la prueba cobas® CMV y de la prueba TaqMan® CMV por tipo de muestra.

**Tabla 51** Estimaciones de parámetros de la regresión de Deming de cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV en la población CMH por tipo de muestra

Tipo de muestra	Número de pares de muestras	Parámetro	Estimación de parámetro	Error estándar	IC del 95 % <sup>a</sup> IC bootstrap del 95 % <sup>b</sup>	r
<b>Clínicas y adicionadas</b>	204	Punto de intersección	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
<b>Clínicas y adicionadas</b>	204	Pendiente	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
<b>Clínicas</b>	107	Punto de intersección	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
<b>Clínicas</b>	107	Pendiente	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
<b>Adicionadas</b>	97	Punto de intersección	-0,097 n.a.	0,063	(-0,223, 0,028) n.a.	0,99
<b>Adicionadas</b>	97	Pendiente	1,025 n.a.	0,012	(1,000, 1,049) n.a.	0,99

Nota: se excluyeron siete muestras de tres sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La tabla únicamente incluye los pares de muestras clínicas y adicionadas con resultados entre  $1,37E+02$  UI/ml y  $9,1E+06$  UI/ml, el rango lineal común de ambos ensayos.

<sup>a</sup> Independencia asumida entre todas las muestras.

<sup>b</sup> Correlación ajustada entre muestras de un mismo sujeto mediante el método bootstrap con 500 iteraciones.

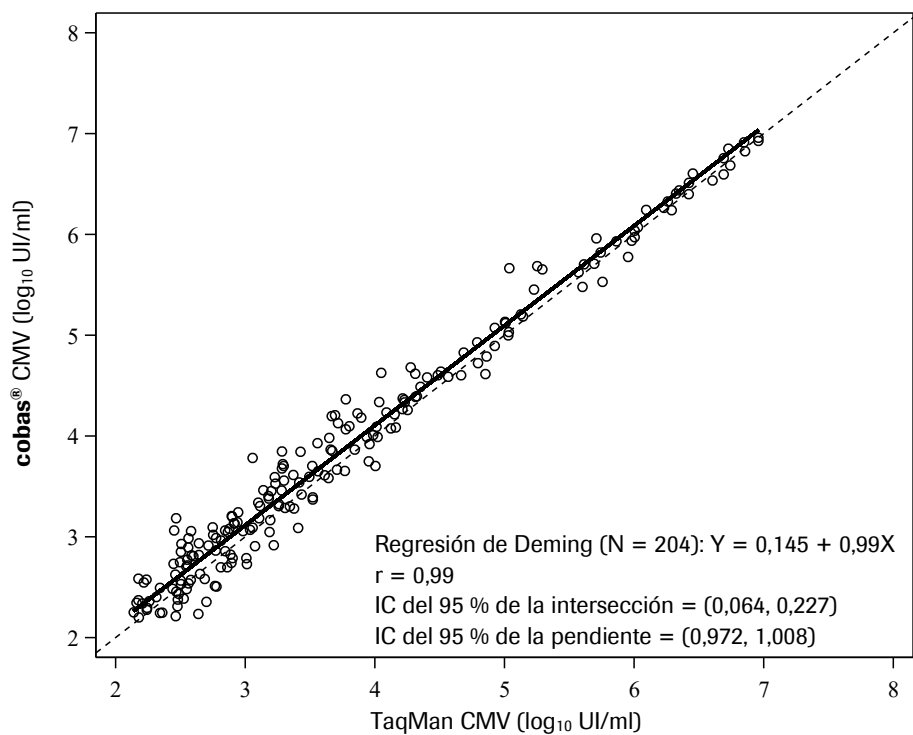
\* Indica el percentil 50 de la distribución según el método bootstrap de las estimaciones de parámetros.

IC = intervalo de confianza; cobas® CMV = cobas® CMV para uso en los sistemas cobas® 6800/8800; N/A = no aplicable;

r = coeficiente de correlación.

Ilustración 12 presenta el gráfico de la regresión de Deming para los resultados de la carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV de muestras clínicas y adicionadas combinadas.

**Ilustración 12** Gráfico de la regresión lineal de Deming para cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población CMH (muestras clínicas y adicionadas)

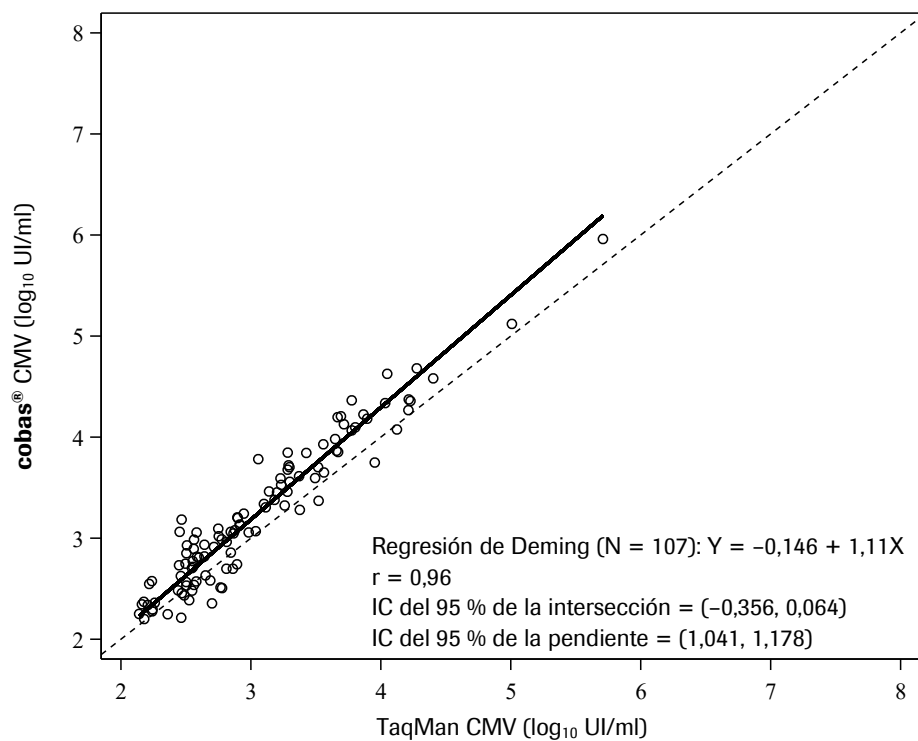


Nota: se excluyeron siete muestras de tres sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

IC = intervalo de confianza; r = coeficiente de correlación.

Ilustración 13 presenta el gráfico de la regresión de Deming para los resultados de la carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV de muestras clínicas.

**Ilustración 13** Gráfico de la regresión lineal de Deming para cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población CMH (muestras clínicas)

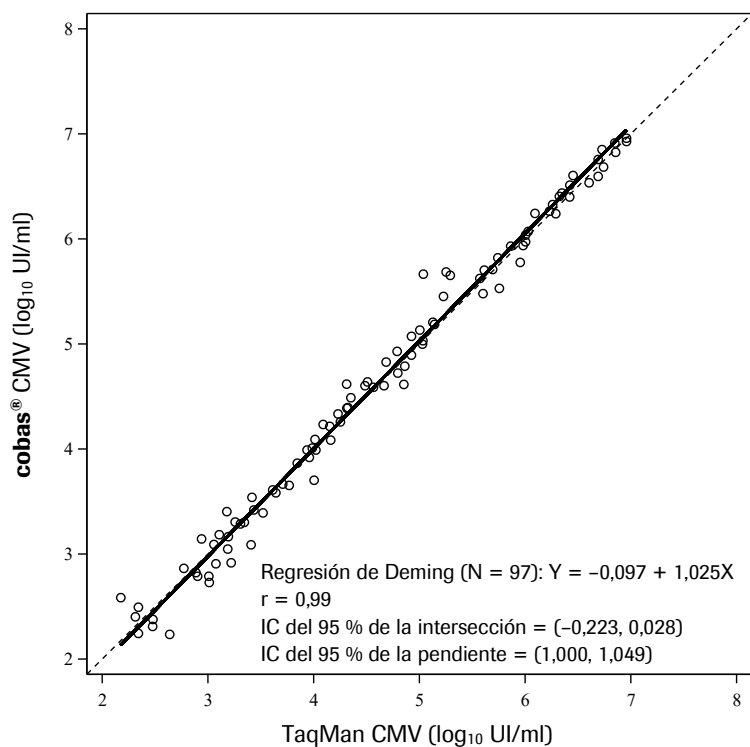


Nota: se excluyeron siete muestras de tres sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

IC = intervalo de confianza; r = coeficiente de correlación.

Ilustración 14 presenta el gráfico de la regresión de Deming para los resultados de la carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV con muestras adicionadas.

**Ilustración 14** Gráfico de la regresión lineal de Deming de cargas virales ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población CMH (muestras adicionadas)



IC = intervalo de confianza; r = coeficiente de correlación.

## Sesgo en los niveles de carga viral seleccionados

Tabla 52 muestra el sesgo entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV en cinco niveles de carga viral seleccionados entre 2,14 log<sub>10</sub> UI/ml y 7,00 log<sub>10</sub> UI/ml con equivalentes no transformados asociados.

**Tabla 52** Sesgo entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV (log<sub>10</sub> UI/ml) en cinco niveles de carga viral seleccionados en la población CMH (muestras clínicas y adicionadas)

Tipo de muestra	Nivel de carga viral (por prueba TaqMan® CMV)	Diferencia sistemática entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV
Clínicas y adicionadas	2,137 log <sub>10</sub> UI/ml (1,37E+02 UI/ml)	0,124 log <sub>10</sub> UI/ml (4,51E+01 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	2,699 log <sub>10</sub> UI/ml (5,00E+02 UI/ml)	0,118 log <sub>10</sub> UI/ml (1,56E+02 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	3,255 log <sub>10</sub> UI/ml (1,80E+03 UI/ml)	0,112 log <sub>10</sub> UI/ml (5,32E+02 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	4,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+04 UI/ml)	0,105 log <sub>10</sub> UI/ml (2,74E+03 UI/ml)
Clínicas y adicionadas	7,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+07 UI/ml)	0,075 log <sub>10</sub> UI/ml (1,89E+06 UI/ml)
Clínicas	2,137 log <sub>10</sub> UI/ml (1,37E+02 UI/ml)	0,089 log <sub>10</sub> UI/ml (3,12E+01 UI/ml)
Clínicas	2,699 log <sub>10</sub> UI/ml (5,00E+02 UI/ml)	0,151 log <sub>10</sub> UI/ml (2,08E+02 UI/ml)
Clínicas	3,255 log <sub>10</sub> UI/ml (1,80E+03 UI/ml)	0,212 log <sub>10</sub> UI/ml (1,13E+03 UI/ml)
Clínicas	4,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+04 UI/ml)	0,294 log <sub>10</sub> UI/ml (9,68E+03 UI/ml)
Clínicas	7,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+07 UI/ml)	0,624 log <sub>10</sub> UI/ml (3,21E+07 UI/ml)
Adicionadas	2,137 log <sub>10</sub> UI/ml (1,37E+02 UI/ml)	-0,044 log <sub>10</sub> UI/ml (-1,31E+01 UI/ml)
Adicionadas	2,699 log <sub>10</sub> UI/ml (5,00E+02 UI/ml)	-0,030 log <sub>10</sub> UI/ml (-3,29E+01 UI/ml)
Adicionadas	3,255 log <sub>10</sub> UI/ml (1,80E+03 UI/ml)	-0,016 log <sub>10</sub> UI/ml (-6,36E+01 UI/ml)
Adicionadas	4,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+04 UI/ml)	0,003 log <sub>10</sub> UI/ml (6,93E+01 UI/ml)
Adicionadas	7,000 log <sub>10</sub> UI/ml (1,00E+07 UI/ml)	0,078 log <sub>10</sub> UI/ml (1,97E+06 UI/ml)

## Media de la diferencia de los pares

Tabla 53 muestra la estimación de sesgo como la media observada de la diferencia de carga viral de pares de muestras por tipo de muestra. El sesgo sistemático global se estimó en 0,107  $\log_{10}$  UI/ml de promedio en la totalidad del intervalo lineal común para muestras clínicas y adicionadas. La tabla también muestra la estimación del sesgo estratificada por intervalos de decisión representativos.

**Tabla 53** Media de la diferencia de carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de los pares de muestras entre la prueba cobas® CMV y la prueba TaqMan® CMV en los intervalos de decisión representativos (UI/ml) en la población CMH por tipo de muestra

Tipo de muestra	Intervalos de decisión representativos (UI/ml) <sup>a</sup>	N	Media de la diferencia de los pares ( $\log_{10}$ UI/ml)	ES para la media de la diferencia de los pares ( $\log_{10}$ UI/ml)	IC del 95 % ( $\log_{10}$ UI/ml)
Clínicas y adicionadas	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Clínicas y adicionadas	De 2,0E+03 a < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Clínicas y adicionadas	De 2,0E+04 a < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Clínicas y adicionadas	De 1,0E+05 a 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Clínicas y adicionadas	Global	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Clínicas	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Clínicas	De 2,0E+03 a < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Clínicas	De 2,0E+04 a < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Clínicas	De 1,0E+05 a 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Clínicas	Global	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Adicionadas	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Adicionadas	De 2,0E+03 a < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Adicionadas	De 2,0E+04 a < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Adicionadas	De 1,0E+05 a 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Adicionadas	Global	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Nota: se excluyeron siete muestras de tres sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La tabla únicamente incluye los pares de muestras clínicas y adicionadas combinadas con resultados entre 1,37E+02 UI/ml y 9,1E+06 UI/ml, el rango lineal común de ambos ensayos. Los pares de resultados se clasificaron en intervalos relevantes médicamente en función del resultado obtenido con la prueba TaqMan® CMV (UI/ml).

IC = intervalo de confianza.; N = número de pares de muestras; ES = error estándar.

<sup>a</sup> Intervalos de decisión representativos equivalentes (UI/ml) para el intervalo de 1,37E+02 a < 2,0E+03 (UI/ml) = de 2,137 a < 3,301 ( $\log_{10}$  UI/ml), de 2,0E+03 a < 2,0E+04 (UI/ml) = de 3,301 a < 4,301 ( $\log_{10}$  UI/ml), de 2,0E+04 a < 1,0E+05 (UI/ml) = de 4,301 a < 5,000 ( $\log_{10}$  UI/ml) y de  $\geq 1,0E+05$  (UI/ml) =  $\geq 5,000$  ( $\log_{10}$  UI/ml).

## Diferencia total permitida

Tabla 54 muestra el porcentaje de resultados comprendidos en los intervalos bajo, medio y alto de la zona de diferencia total permitida por tipo de muestra.

**Tabla 54** Porcentaje de muestras en los intervalos bajo, medio y alto de la zona de diferencia total permitida en la población CMH por tipo de muestra

Tipo de muestra	Categoría del intervalo	Rango del intervalo (UI/ml) <sup>a</sup>	Porcentaje de muestras dentro de la zona de DTP
Clínicas y adicionadas	Bajo	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	98,9 % (88/89)
Clínicas y adicionadas	Medio	De 2,0E+03 a < 8,0E+03	93,9 % (31/33)
Clínicas y adicionadas	Alto	De 8,0E+03 a 9,1E+06	98,8 % (81/82)
Clínicas y adicionadas	Global	-	98,0 % (200/204)
Clínicas	Bajo	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	98,5 % (65/66)
Clínicas	Medio	De 2,0E+03 a < 8,0E+03	91,3 % (21/23)
Clínicas	Alto	De 8,0E+03 a 9,1E+06	100,0 % (18/18)
Clínicas	Global	-	97,2 % (104/107)
Adicionadas	Bajo	De 1,37E+02 a < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Adicionadas	Medio	De 2,0E+03 a < 8,0E+03	100,0 % (10/10)
Adicionadas	Alto	De 8,0E+03 a 9,1E+06	98,4 % (63/64)
Adicionadas	Global	-	99,0 % (96/97)

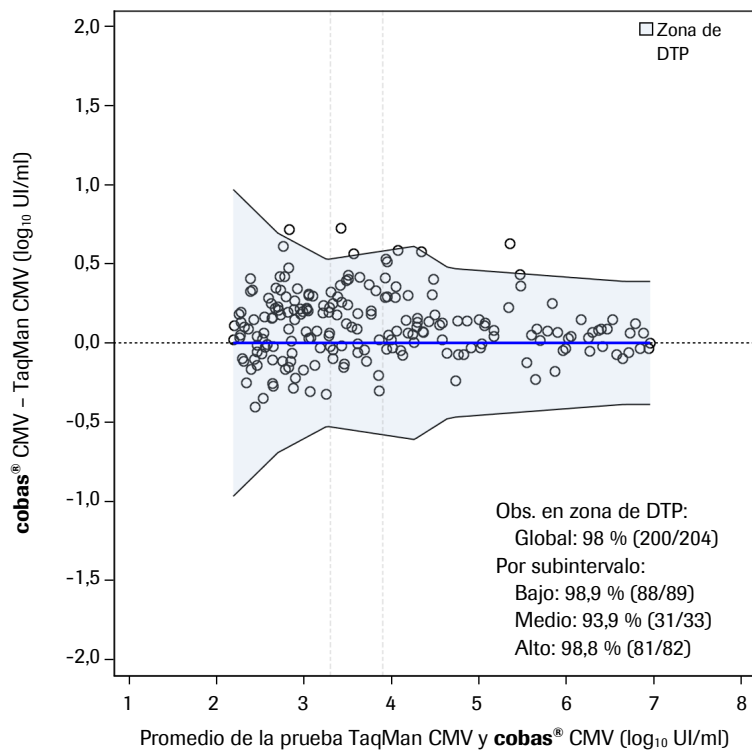
Nota: se excluyeron siete muestras de tres sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo. La tabla únicamente incluye los pares de muestras con resultados comprendidos entre 1,37E+02 UI/ml y 9,1E+06 UI/ml, el rango lineal común de ambos ensayos. Los pares de resultados se clasificaron en intervalos en función del resultado obtenido con la prueba TaqMan® CMV (UI/ml).

DTP = diferencia total permitida.

<sup>a</sup> Los intervalos relevantes médicamente (UI/ml) equivalentes a de 1,37E+02 a < 2,0E+03, de 2,0E+03 a < 8,0E+03 y de 8,0E+03 a 9,1E+06 en log<sub>10</sub> UI/ml son, respectivamente, de 2,137 a < 3,301, de 3,301 a < 3,903 y de 3,903 a 6,959.

Ilustración 15 presenta el gráfico de la diferencia total permitida de los resultados de carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de la prueba cobas® CMV y de la prueba TaqMan® CMV para las muestras clínicas y adicionadas combinadas.

**Ilustración 15** Gráfico de la diferencia total permitida (DTP) de la diferencia de carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población CMH (muestras clínicas y adicionadas)

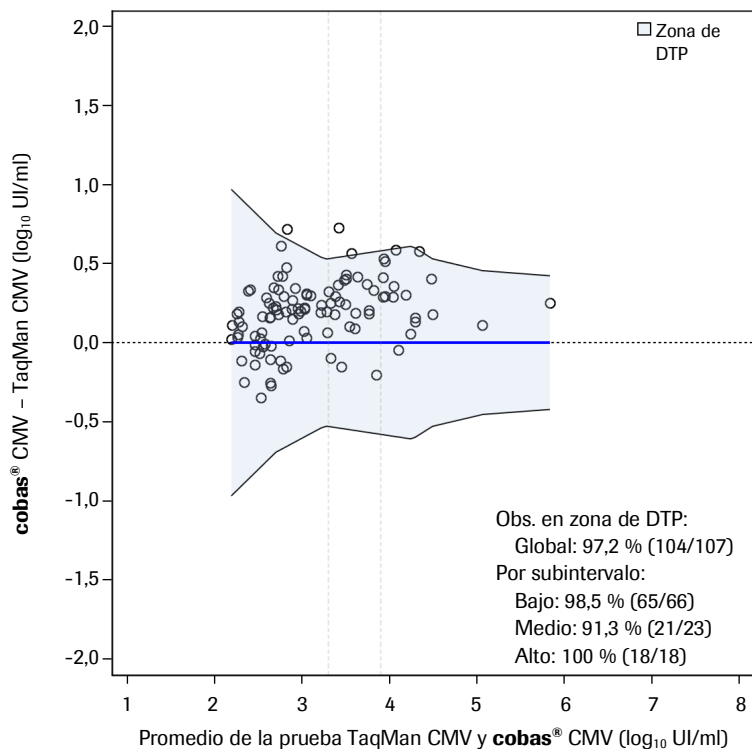


Nota: se excluyeron siete muestras de tres sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

DTP = diferencia total permitida; Obs. = observaciones.

Ilustración 16 presenta el gráfico de la diferencia total permitida de los resultados de carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de la prueba cobas® CMV y de la prueba TaqMan® CMV para las muestras clínicas.

**Ilustración 16** Gráfico de la diferencia total permitida (DTP) de la diferencia de carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población CMH (muestras clínicas)

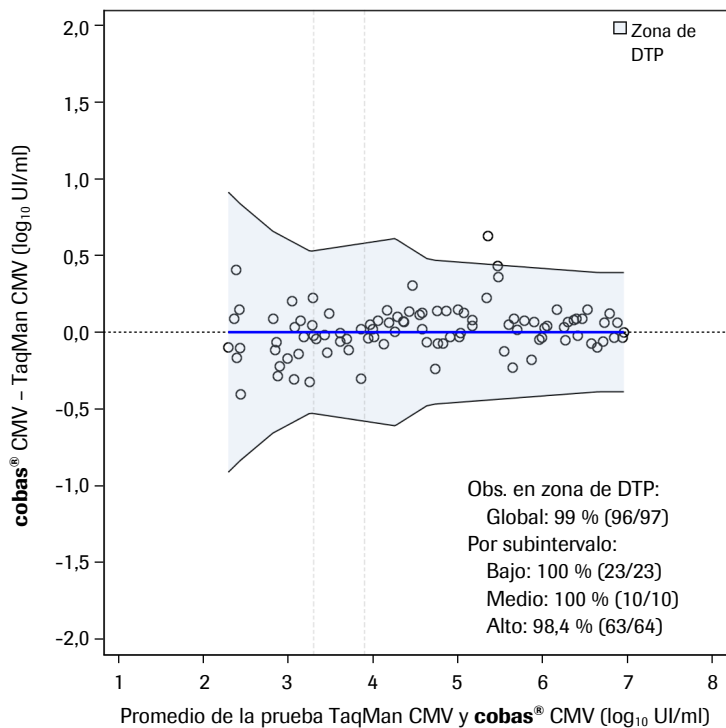


Nota: se excluyeron siete muestras de tres sujetos de los análisis de comparación de métodos a causa de un desapareamiento de secuencias de impacto significativo.

DTP = diferencia total permitida; Obs. = observaciones.

Ilustración 17 presenta el gráfico de la diferencia total permitida de los resultados de carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) de la prueba cobas® CMV y de la prueba TaqMan® CMV para las muestras adicionadas.

**Ilustración 17** Gráfico de la diferencia total permitida (DTP) de la diferencia de carga viral ( $\log_{10}$  UI/ml) en la población CMH (muestras adicionadas)



DTP = diferencia total permitida; Obs. = observaciones.

## Concordancia con muestras negativas

Se analizaron 30 muestras negativas para IgG del CMV de pacientes CMH con cada ensayo y los resultados se presentan en la Tabla 55 siguiente.

**Tabla 55** Resultados de muestras negativas para IgG del CMV analizadas con las pruebas cobas® CMV y TaqMan® CMV

<b>cobas® CMV</b>	<b>TaqMan® CMV Target Not Detected</b>	<b>TaqMan® CMV &lt; 1,37E+02 UI/ml</b>	<b>TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 UI/ml</b>	<b>Total</b>
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02 UI/ml	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 UI/ml	0	0	0	0
Total	30	0	0	30

Nota: el límite de cuantificación inferior es de 34,5 UI/ml para la prueba cobas® CMV y de 1,37E+02 UI/ml para la prueba TaqMan® CMV.

IgG = inmunoglobulina G.

## Conclusión

La prueba cobas® CMV cuantifica el nivel de ADN de CMV en muestras de plasma conservado en EDTA con una buena concordancia con respecto a la prueba TaqMan® CMV aprobada por la FDA. Los resultados de estos estudios demostraron la concordancia clínica de la prueba cobas® CMV con respecto a la prueba TaqMan® CMV cuando se utiliza para el control del tratamiento en pacientes trasplantados de órganos sólidos y en pacientes que han recibido trasplantes de células madre hematopoyéticas.

## Información adicional

### Características principales de la prueba





















































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

\* Volumen muerto de 0,150 ml identificado para los tubos secundarios **cobas® omni**. Otros tubos compatibles con sistemas **cobas® 5800/6800/8800** (consulte la asistencia al usuario) pueden tener un volumen muerto distinto y requerir más o menos volumen mínimo.

## Símbolos

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

**Tabla 56** 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 pruebas
 <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	 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 57** Fabricante e importador

Fabricado en los Estados Unidos



Roche Molecular Systems, Inc.  
 1080 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



## Bibliografia

1. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 6th ed. London: John Wiley and Sons; 2009:161-190.
2. Pass RR. Cytomegalovirus. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields Virology, vol. 1. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:2675-2706.
3. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. In: Shenk TE, Stinski MF, editors. Human Cytomegalovirus. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer-Verlag, 2008:297-313.
4. Jordan MC. Latent infection and the elusive cytomegalovirus. *Rev Infect Dis.* 1983;5:205-15. PMID: 6302813.
5. Drew WL. Other virus infections in AIDS. I. Cytomegalovirus. *Immunol Ser.* 1989;44:507-34. PMID: 2562249.
6. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:204-10. PMID: 1315617.
7. Moscarski ES, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:2629-2674.
8. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2106-13. PMID: 17640310.
9. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis.* 2002;186:829-33. PMID: 12198618.
10. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102:900-31. PMID: 29596116.
11. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, et al. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis.* 1997;176:1484-90. PMID: 9395358.
12. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:703-27. PMID: 24092851.
13. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol.* 2008;41:237-41. PMID: 18203657.
14. Salmon-Céron D, Mazon MC, Chaput S, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14:1041-9. PMID: 10853987.
15. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, et al. Quantitative effects of valganciclovir on the replication of cytomegalovirus (CMV) in persons with advanced human immunodeficiency virus disease: baseline CMV load dictates time to disease and survival. The AIDS Clinical Trials Group 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis.* 1999;180:695-701. PMID: 10438356.

16. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS*. 1997;11:889-93. PMID: 9189214.
17. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS*. 2002;16:877-87. PMID: 11919489.
18. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant*. 2009;9:258-68. PMID: 19178413.
19. Yan SS, Fedorko DP. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Clin Appl Immunol Rev*. 2002;2:155-167.
20. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant*. 2005;5:218-27. PMID: 15643981.
21. 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. PMID: 2227421.
22. 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. PMID: 7845459.
23. 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. PMID: 7697717.
24. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
25. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed March 8, 2021.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. [https://clsi.org/media/1459/m29a4\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf). Accessed December 2, 2020.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP21-A: Estimation of total analytical error for clinical laboratory methods; approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

## Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 5.0 12/2024	<p>Se ha añadido información sobre la versión 2.0 del software del sistema para los sistemas <b>cobas</b>® 6800/8800.</p> <p>Se ha añadido el código NIBSC: 09/162 para el Estándar internacional de la OMS.</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</b>® 5800 y <b>cobas</b>® 6800/8800.</p> <p>Se ha eliminado el símbolo “Rx Only” en la primera página.</p> <p>Se ha actualizado la página de símbolos armonizados.</p> <p>Se ha incluido el símbolo IVD.</p> <p>Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.</p>
Doc Rev. 6.0 04/2025	<p><b>Tabla 10 y tabla 11:</b> se ha corregido la información sobre el material fungible.</p> <p><b>Tabla 12:</b> se han corregido las referencias P/N de los sistemas <b>cobas</b>® 6800 y <b>cobas</b>® 8800.</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>.