



Instrucciones de uso del ensayo HPV-Risk

para su uso con el
CFX96 Touch™ Sistema de detección de PCR en tiempo real

Versión 1



Para uso diagnóstico in vitro



Self-screen B.V., Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam, Países Bajos



QHR13172



Rn

1


Bioq. L. L. Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Contenido

Uso previsto	3
Indicaciones de uso	3
Resumen y explicación	3
Principio del procedimiento	5
Materiales suministrados	5
Materiales necesarios pero no proporcionados	5
Calibración	6
Crear un nuevo perfil de ejecución VPH-Riesgo	7
Advertencias y precauciones	8
Información de seguridad	8
Precauciones generales	8
Almacenamiento y manipulación de reactivos	10
Manipulación de muestras	10
Muestras cervicales	10
Muestras de cepillado vaginal recogidas por el propio paciente	10
Muestras de ADN genómico	10
Preparación de muestras	11
Extracción de ADN	11
Procedimiento: Ensayo VPH-Riesgo en el CFX96	13
Configuración de la reacción del ensayo HPV-Risk para CFX96	13
Puesta en marcha de la máquina CFX96	15
Adquisición de valores Cq - Ajustes de umbral, inicio de línea de base y fin de línea de base	15
Interpretación de los resultados	17
Solución de problemas	19
Limitaciones	21
Características de rendimiento	23
Límite de detección (LOD)	23
Especificidad analítica	23
Sustancias interferentes	23
Rendimiento clínico	25
Resultados clínicos en muestras cervicales (raspados)	25
Reproducibilidad muestras clínicas (raspados)	25
Resultados clínicos de las muestras (cervicovaginales) recogidas por los propios pacientes (raspados)	25
Estudio de equivalencia de rendimiento CFX96 Touch™ Sistema de detección de PCR en tiempo real	25
Referencias	27
Símbolos	28
Información de contacto	28


Biol. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Uso previsto

El ensayo HPV-Risk es un ensayo in vitro basado en la PCR en tiempo real para la detección cualitativa del ADN del virus del papiloma humano (VPH) de los siguientes 15 genotipos del VPH (probablemente) de alto riesgo, es decir, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 y 68.

Las muestras que pueden analizarse con el ensayo HPV-Risk incluyen ADN aislado de muestras recogidas de las siguientes maneras:

- Muestras cervicales recogidas con un dispositivo de recogida tipo cepillo/escoba (recogidas por un médico)
- Muestras vaginales recogidas utilizando un cepillo-escoba o un dispositivo de lavado (auto-recogida)

Indicaciones de uso:

- Como prueba primaria en el cribado de mujeres por riesgo de (pre)cáncer cervical para determinar la necesidad de derivación a colposcopia u otros procedimientos de seguimiento.
- Como prueba de seguimiento para mujeres con resultados de la prueba de Papanicolaou con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o neoplasia intraepitelial escamosa de bajo grado (Isil) para determinar la necesidad de derivación a colposcopia u otros procedimientos de seguimiento.

Este producto está destinado a ser utilizado por usuarios profesionales, como técnicos y laboratoristas, formados en procedimientos de diagnóstico in vitro, técnicas de biología molecular y el sistema de detección PCR en tiempo real CFX96 Touch.

Resumen y explicación

Los virus del papiloma humano (VPH) pertenecen a la familia Papillomaviridae y son pequeños virus de ADN de doble cadena. Su genoma circular tiene un tamaño aproximado de 7,9 kilobases. Se han identificado más de 100 tipos de VPH, de los cuales ciertos tipos de VPH, conocidos como VPH de alto riesgo (VPHAR) como el VPH 16 y 18, están asociados con la inducción de lesiones de la mucosa que pueden progresar a malignidad. El cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras (neoplasia intraepitelial cervical, NIC) son las complicaciones más conocidas de una infección persistente por un tipo de VPH de alto riesgo.¹⁻³

El genoma viral contiene genes tempranos (E) y tardíos (L), que codifican proteínas necesarias para las fases temprana y tardía del ciclo vital del VPH, respectivamente. Los productos génicos E6 y E7 de los tipos hrHPV tienen propiedades carcinogénicas y son necesarios para la transformación maligna de la célula huésped⁴. La progresión maligna suele estar asociada a la integración viral en el genoma de la célula huésped⁵. La integración provoca la interrupción del genoma viral en una región que puede extenderse desde el marco de lectura abierta E1 al L1⁶. Esto puede tener consecuencias para la amplificación del ADN viral mediada por PCR en estas regiones. Dado que no sólo el inicio, sino también el mantenimiento del fenotipo transformado depende de la expresión continua de las oncoproteínas

virales^{7,8}, la región viral E6/E7 se conserva invariablemente en los genomas virales integrados en los cánceres cervicales⁶. El ensayo HPV-Risk se dirige a una región conservada dentro del gen E7. El ensayo ha sido validado clínicamente de acuerdo con las directrices internacionales para ensayos de detección del VPH y en otros estudios.^{9,10,14,15}



Bioq. Ladra Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Principio del procedimiento

El ensayo HPV-Risk es un ensayo multiplex basado en PCR en tiempo real dirigido contra el gen E7 de 15 (probablemente) tipos de hrHPV que utiliza sondas fluorescentes para la detección de uno o más productos PCR acumulados. Durante cada ciclo de PCR, la señal fluorescente aumenta de forma logarítmica dando lugar a una curva de amplificación. En cuanto la curva de amplificación de la diana supera su umbral, la muestra se considera positiva para esa diana. El formato multiplex permite la detección simultánea de cuatro tintes fluorescentes diferentes por reacción, representando cada tinte fluorescente diferentes dianas. Las cuatro dianas diferentes son 1. HPV 16, 2. HPV 18, 3. los otros 13 tipos de hrHPV como grupo y 4. el gen de la β -globina humana. El ensayo HPV-Risk detecta por separado el VPH 16, el VPH 18 y el conjunto de los otros 13 genotipos del VPH-AR. El gen de la β -globina humana se utiliza como control de la muestra para determinar tanto la calidad del ADN de la muestra como la presencia de posibles sustancias inhibidoras.

Materiales proporcionados

Contenido del kit HPV-Risk

Número de reacciones		72
HPV-Risk assay master mix (1 tubo)	Color transparente	1080 μ L
HPV-Risk assay Control positivo (1 tubo)	Color transparente	100 μ L
HPV-Risk assay Control Negativo (1 tubo)	Color transparente	100 μ L

Materiales necesarios pero no proporcionados

Cuando trabaje con productos químicos, lleve siempre una bata de laboratorio adecuada, guantes desechables y gafas protectoras. Para más información, consulte las fichas de datos de seguridad (FDS) correspondientes, disponibles en el proveedor del producto.

Consumibles y reactivos para la preparación de muestras clínicas

- Kits estándar de extracción de ADN, como QIAamp® DSP virus spin kit (QIAGEN, cat.no. 61704), QIAasympy® DSP Virus/Pathogen Midi Kit (QIAGEN, cat. no. 937055) y NucleoMag 96 Tissue kit (Macherey-Nagel, cat.no. 744300).
- Solución Hologic PreservCyt® (para el almacenamiento de muestras recogidas por el propio paciente)
- PBS para la manipulación de muestras cervicales en el medio de recogida PreservCyt
- Tampón AL (QIAGEN, cat.no. 19075) para pretratamiento de muestras cervicales recogidas en medio de recogida SurePath y CellSolutions

Consumibles y reactivos para el sistema de detección de PCR en tiempo real CFX96 Touch™

- Placas PCR Hard-Shell® Thin-Wall 96-White-Well con faldón (Bio-Rad) o equivalente
- Sellos adhesivos Mircoseal® 'B' (Bio-Rad) o equivalente

IF-2026-91714686-APN-INPM-ANMAT


Bioq. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
ANMAT

Equipamiento

- Pipetas ajustables (1-10 µl; 10-100 µl) y puntas con filtro
- Guantes desechables
- Centrifugadora de sobremesa con una velocidad >10.000 rpm
- Mezclador vórtex
- Centrifugadora de placas de sobremesa

Equipo para PCR en tiempo real

- Sistema de detección de PCR en tiempo real Bio-Rad® CFX96 Touch™ (con software CFX Manager versión 1.0 o superior o software de análisis de qPCR CFX Maestro 1.1 y superior).
- Perfil de ejecución del ensayo HPV-Risk

Calibración

El ensayo HPV-Risk debe calibrarse para el sistema de detección de PCR en tiempo real CFX96 Touch™ debido a la variación de máquina a máquina en la detección de fluorescencia. La calibración asegurará los ajustes correctos del umbral para los cuatro colorantes informadores, por ejemplo FAM, VIC, Texas Red y CY5. La calibración debe realizarse una sola vez para la instalación del perfil de ensayo HPV-Risk.

El calibrado se realiza del siguiente modo:

1. Añada 15 µl de la mezcla maestra del ensayo HPV-Risk lista para usar en 3 pocillos separados de una placa PCR Hard-Shell® Thin- Wall 96-White-Well skirted.
2. Añadir 5 µl del control positivo del ensayo HPV-Risk a los mismos pocillos.
3. Sellar la placa con un sello adhesivo Mircoseal® "B" utilizando el aplicador de sellos adhesivos.

NOTA: No toque la parte superior de la junta con las manos.

4. Centrifugar brevemente la placa para recoger la solución del fondo de los pocillos y eliminar las burbujas de aire. Las burbujas de aire interferirán con la detección de fluorescencia.
5. Coloque la placa de reacción en el sistema de detección de PCR en tiempo real CFX96 Touch™ y ejecute el programa de PCR como se describe en la sección "*Procedimiento: Ensayo VPH-Riesgo en el CFX96*" en la página 10.
6. Una vez finalizada la ejecución, introduzca para cada colorante informador por separado los valores "*Inicio de línea de base*" y "*Fin de línea de base*", tal como se describe en la sección "*Adquisición de valores de Cq - Ajustes de umbral, inicio de línea de base y fin de línea de base*" en la página 11.

A continuación se determina el valor umbral calibrado para cada colorante informador:

7. Para cada colorante informador puede leerse el "valor RFU final" de los 3 controles positivos de riesgo del VPH después de la ejecución de la PCR.
 - Vaya a la pestaña "Punto final" (véase la figura siguiente).
 - Seleccione los pocillos que contienen los 3 Controles Positivos de VPH-Riesgo.
 - Para cada colorante indicado, establezca "Finalizar ciclos para promediar" en 1.
 - Los valores de "RFU final" pueden leerse en la tabla, en la columna "RFU final".


Biol. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
ANMAT S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM/ANMAT

Quantification		Quantification Data		Gene Expression		End Point		Allelic Discrimination		Custom Data View		QC		Run Information	
Settings: Target: HPV16 End Cycles To Average: 1 ☐ RFUs ☒ Percent of Range 10.0															
Well		Target		Content		Sample		End RFU		Call					
A09		HPV16		Pos Ctrl		PC.0010		8743		(+) Positive					
B09		HPV16		Pos Ctrl		PC.0010		9042		(+) Positive					
C09		HPV16		Pos Ctrl		PC.0010		8697		(+) Positive					

8. Utilice las fórmulas siguientes para determinar el valor umbral del colorante informador correspondiente.

Umbral FAM (VPH16):
$$\frac{(\text{END RFU}_1 + \text{END RFU}_2 + \text{END RFU}_3) / 3}{\text{RFU}_3} \times 0.056$$

Umbral CIV (VPH Otros):
$$\frac{(\text{END RFU}_1 + \text{END RFU}_2 + \text{END RFU}_3) / 3}{\text{RFU}_3} \times 0.499$$

Umbral Rojo Texas (β-globina):
$$\frac{(\text{END RFU}_1 + \text{END RFU}_2 + \text{END RFU}_3) / 3}{\text{RFU}_3} \times 0.066$$

Umbral CY5 (VPH18):
$$\frac{(\text{END RFU}_1 + \text{END RFU}_2 + \text{END RFU}_3) / 3}{\text{RFU}_3} \times 0.106$$

Crear un nuevo perfil de ejecución VPH-Riesgo

- Para crear un nuevo perfil de ejecución HPV-Risk, elija definido por el usuario como tipo de ejecución.
- Seleccione "Crear nuevo..." e introduzca los ajustes del programa PCR como se describe a continuación y en la Tabla 2:
-El volumen de la

muestra es de 20 µl Tabla

Paso	Temperatura	Duración	Velocidad de rampa**	Ciclos
Activación enzimática	95°C	2 minutos	1,6°C/segundo	1
Desnaturalización	95°C	5 segundos		40***
Amplificación y adquisición de datos*.	60°C	30 segundos	1,6°C/segundo	

*) La fluorescencia debe medirse al final de cada paso de amplificación.

**) La velocidad de rampa se introduce en las "Opciones de paso" y debe ajustarse para ambos cambios de temperatura, es decir, del paso de desnaturalización al paso de amplificación y del paso de amplificación al paso de desnaturalización.

***) En el software esto se indica en el paso 4 como 'GOTO 2, 39 veces más'.

- Guarde el nuevo perfil de ejecución como "HPV-risk CFX96 v1".


 Bioq. Leora Mercapide
 Directora Técnica/ Apoderada
 MP 6.108 - DNI 14.629.531
 BPN-INPM#ANMAT

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Advertencias y precauciones

Sólo para uso diagnóstico in vitro.

Información de seguridad

Cuando trabaje con productos químicos, lleve siempre una bata de laboratorio adecuada, guantes desechables y gafas protectoras. Para más información, consulte las fichas de datos de seguridad (FDS) correspondientes.

Los controles positivo y negativo del ensayo HPV-Risk contienen azida sódica como conservante (0,01%). La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo y cobre y formar azidas metálicas explosivas. Al desechar por el fregadero, enjuague los desagües con grandes cantidades de agua fría para evitar la acumulación de azida.

Precauciones generales

El uso de las pruebas PCR requiere buenas prácticas de laboratorio, incluido el mantenimiento de los equipos, que se dediquen a la biología molecular y cumplan los reglamentos aplicables y las normas pertinentes. Preste siempre atención a lo siguiente:

- Utilice guantes de protección desechables sin polvo, una bata de laboratorio y protección ocular cuando manipulación de especímenes.
- Evite la contaminación microbiana y por nucleasas (DNasa) de la muestra y del kit. La DNasa puede causar la degradación de la plantilla de ADN.
- La preparación de la muestra y la configuración de la PCR deben realizarse en una zona específica separada de la zona en la que se realizará la amplificación de la PCR. Para minimizar el riesgo de contaminación de la reacción de PCR, se recomienda encarecidamente el uso de una cabina de PCR con radiación UV durante la manipulación.
- El área de trabajo debe mantenerse limpia, especialmente de contaminantes de PCR. La limpieza puede realizarse con HCl 0,1 N y/o radiación UV, o mediante un método preferido y probado por el usuario.
- Evitar la contaminación por arrastre de ADN o de productos de PCR, que podría dar lugar a una señal falsa positiva.
- Extreme las precauciones para evitar la contaminación de las mezclas con los materiales sintéticos que contienen los reactivos PCR.
- Utilice siempre puntas de pipeta desechables sin DNasa con barreras de aerosol.
- Los reactivos del ensayo HPV-Risk están óptimamente diluidos. No diluya más los reactivos, ya que podría perder rendimiento.
- Todos los reactivos suministrados en el kit de ensayo HPV-Risk están destinados a ser utilizados únicamente con los demás reactivos suministrados en el mismo kit. No sustituya ningún reactivo de un kit por el mismo reactivo de otro kit de ensayo HPV-Risk, ni siquiera del mismo lote, ya que esto podría afectar al rendimiento.
- Consulte el manual del usuario del sistema de detección de PCR en tiempo real Bio-Rad CFX96 Touch™ para obtener información adicional sobre advertencias, precauciones y procedimientos.
- La alteración de los tiempos y temperaturas de incubación puede dar lugar a datos erróneos o discordantes.
- No utilice componentes del kit que hayan superado su fecha de caducidad, o que hayan sido almacenados incorrectamente.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

- Minimizar la exposición de los componentes a la luz; las mezclas de reacción pueden alterarse debido a la exposición.
- Deseche la muestra y los residuos del ensayo de acuerdo con los procedimientos de seguridad locales.


IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT
Directora Técnica Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

Almacenamiento y manipulación de reactivos

El ensayo HPV-Risk se envía en hielo seco. Si alguno de los componentes del ensayo HPV-Risk no está congelado a su llegada, el embalaje exterior se ha abierto durante el transporte, póngase en contacto con el distribuidor local.

Una vez recibido, almacenar inmediatamente a una temperatura de -30 a -15°C en un congelador a temperatura constante y protegido de la luz. Se aconseja almacenar el kit en un laboratorio libre de amplicones de PCR.

Cuando se almacena en las condiciones de conservación especificadas, el ensayo HPV-Risk es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de la caja. Una vez abiertos, los reactivos pueden almacenarse en su envase original entre -30 y -15°C. Debe evitarse la descongelación y congelación repetidas. No superar un máximo de 5 ciclos de congelación-descongelación. Antes de su uso, descongelar completamente los reactivos. Mezclar agitando suavemente en vórtex y centrifugar los tubos antes de abrirlos.

Manipulación de muestras

Muestras cervicales

El ensayo HPV-Risk se utiliza con muestras de ADN genómico extraídas de muestras cervicales (raspados). Los medios de recogida validados para muestras cervicales (raspados) son PreservCyt, CellSolutions®, Pathtest® y SurePath®. La temperatura óptima de almacenamiento de las muestras clínicas es de 2-8°C a su llegada al laboratorio.

Las muestras cervicales recogidas en PreservCyt pueden conservarse hasta 210 días después de la recogida de la muestra a 18-25°C, hasta dos años y medio a 2-8°C y hasta 2 años a ≤-20°C. Las muestras cervicales recogidas en SurePath pueden almacenarse hasta 10 semanas después de la recogida de la muestra a 2-30°C, hasta dos años y medio a 2-8°C y hasta 210 días a ≤-20°C.

Muestras de cepillado vaginal recogidas por el propio paciente

El ensayo HPV-Risk se utiliza con muestras de ADN genómico extraídas de cepillos vaginales y muestras de lavados cervicovaginales recogidas por la propia paciente. Las muestras de cepillo vaginal recogidas por el propio paciente pueden recogerse y enviarse secas y, una vez en el laboratorio, almacenarse en PreservCyt. Las muestras de lavado cervicovaginal recogidas por el propio paciente se recogen y envían en solución salina (NaCl al 0,9% p/v) y, a su llegada al laboratorio, se almacenan en PreservCyt. Las automuestras en PreservCyt pueden almacenarse hasta 210 días después de la recogida de la muestra a 18-25°C, hasta dos años y medio a 2-8°C, y hasta 2 años a ≤-20°C.

Muestras de ADN genómico

Una vez extraído el ADN genómico, puede almacenarse a 2-8 °C para un almacenamiento a corto plazo (≤2 días) o a una temperatura de -30 a -5 °C.

15°C hasta 12 meses.

Preparación de las muestras

Extracción de ADN

Los kits estándar de extracción de ADN (por ejemplo, kits basados en columnas y microesferas magnéticas, como QIAamp® DSP virus spin kit, QIAasymphony® DSP Virus/Pathogen Kit y NucleoMag 96 Tissue kit (Macherey-Nagel)) son compatibles con este ensayo.

Muestras clínicas en medio de recogida PreservCyt o PathTezt

Para las muestras cervicales (raspados) suspendidas en el medio de recogida PreservCyt o PathTezt, la fracción de ADN que se utilizará como entrada en la PCR representa el 0,125% de los 20 ml de muestra de raspado cervical PreservCyt o PathTezt. Esto corresponde a 25 µL de la muestra original. Dado que como máximo sólo pueden utilizarse 5 µl de ADN extraído como entrada en la PCR, los procedimientos de extracción de ADN deben ejecutarse de forma que 5 µl de extracto de ADN se correspondan con 25 µl de muestra cervical (raspado) para garantizar que se utiliza la fracción correcta de la muestra cervical en la PCR. Los medios equivalentes deben procesarse de forma similar.

IMPORTANTE: El medio PreservCyt puede interferir con el proceso de extracción de ADN. Para evitarlo, la muestra de PreservCyt puede 1) diluirse (1:1) con tampón de lisis compatible con el kit de extracción de ADN antes de iniciar la extracción de ADN, o 2) precipitar la muestra por centrifugación y eliminar el PreservCyt mediante pipeteo. El pellet se resuspende en un volumen adecuado de PBS o tampón de lisis compatible con el kit de extracción de ADN antes de iniciar la extracción de ADN. Los medios equivalentes deben procesarse de forma similar.

Muestras clínicas en medio de recogida SurePath o CellSolutions

Para las muestras cervicales (raspados) suspendidas en el medio de recogida SurePath o CellSolutions, la fracción de ADN que se utilizará como entrada en la PCR representa el 0,25% de los 10 ml de muestra de raspado cervical SurePath o CellSolutions. Esto corresponde a 25 µL de la muestra original. Dado que como máximo sólo pueden utilizarse 5 µl de ADN extraído como entrada en la PCR, el volumen de la muestra y el volumen de elución de ADN deben seleccionarse de forma que 5 µl de extracto de ADN se correspondan con 25 µl de muestra cervical (raspado) para garantizar que se utiliza la fracción correcta de la muestra cervical en la PCR.

IMPORTANTE: Las muestras clínicas recogidas en los medios SurePath y CellSolutions deben ser pretratadas antes de su uso para superar la reticulación inducida por el formaldehído utilizando el método descrito a continuación.

Muestras clínicas de pretratamiento recogidas en medio SurePath y CellSolutions:

1. Diluir las muestras cervicales en SurePath o CellSolutions 1:1 con tampón AL (QIAGEN) y mezclar bien.
2. Incubar a 90°C durante 20 minutos y equilibrar a temperatura ambiente antes de proceder a la extracción del ADN.

Los medios equivalentes que contengan formaldehído deben procesarse de forma similar.



Bioq. Laira Mercapide
Directora Técnica/Apoderada
MP 6.106 - BN 14.639.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM/ANMAT

Especímenes de recolección propia

Para las muestras de cepillo vaginal recolectadas por el propio paciente y suspendidas en solución Hologic PreservCyt, los procedimientos de extracción de ADN deben ejecutarse de forma que 5 µl de extracto de ADN utilizado como entrada en la PCR representen el 0,5% de


Bioq. Laidra Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstica S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

de la muestra vaginal. Por ejemplo, la automuestra vaginal se suspenderá en 3 ml de solución PreservCyt y luego 5 µl de ADN de entrada se corresponderán con 15 µl de la suspensión de la automuestra.

IMPORTANTE: El medio PreservCyt puede interferir con el proceso de extracción de ADN. Para evitarlo, la muestra de PreservCyt puede 1) diluirse (1:1) con tampón de lisis compatible con el kit de extracción de ADN antes de iniciar la extracción de ADN, o 2) precipitar la muestra por centrifugación y eliminar el PreservCyt mediante pipeteo. El pellet se resuspende en un volumen apropiado de PBS o tampón de lisis compatible con el kit de extracción de ADN antes de iniciar la extracción de ADN.

En el caso de las muestras de lavado cervicovaginal recogidas por el propio paciente, la fracción de ADN que debe utilizarse como entrada en la PCR representa el 0,5% de la automuestra de lavado. Así, en el caso de un volumen total de lavado de 3 ml, los procedimientos de extracción de ADN deben ejecutarse de forma que 5 µl de ADN de entrada se correspondan con 15 µl de la automuestra de lavado original.

Procedimiento: Ensayo de riesgo de VPH en el CFX96

Configuración de la reacción del ensayo HPV-Risk para CFX96

Antes de empezar:

- Para minimizar el riesgo de contaminación por PCR, se recomienda encarecidamente utilizar un armario PCR con capacidad de irradiación UV.
- La dispensación de la mezcla maestra del ensayo HPV-Risk debe realizarse en una zona separada de la zona donde se realiza la extracción de ADN.
- Limpie la zona del banco, las pipetas y la gradilla de tubos antes de su uso con una solución degradadora de ADN para evitar la contaminación de la plantilla o la nucleasa.

En una zona designada libre de ADN y amplicones:

1. Descongele completamente la mezcla maestra del ensayo de riesgo de VPH, el control positivo y el control negativo, y proteja la mezcla maestra del ensayo de riesgo de VPH de la luz siempre que sea posible.

NOTA: No exceda de 30 minutos para el paso de descongelación, para evitar cualquier degradación del material.

2. Agitar brevemente y centrifugar antes de pipetear.
3. Dispensar 15 µl de HPV-Risk assay Master mix listo para usar en los pocillos apropiados de una placa PCR Hard- Shell® Thin-Wall 96-White-Well skirted.
4. Devuelva el vial con la mezcla maestra restante del ensayo HPV-Risk al congelador para evitar cualquier degradación del material.
5. Transfiera la placa PCR a la zona libre de amplicones designada.

En una zona designada libre de amplicones:

6. Homogeneizar el Control Positivo y el Control Negativo agitando brevemente en vórtex y centrifugar brevemente antes de pipetear.
7. Añada 5 µl del ensayo HPV-Risk Negative Control (NC) al pocillo 'Negative Control'

FF-2026-91714688-APN-INPM#ANMAT

Bioq. Leandra Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
#ANMAT 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

8. Añada 5 µl del control positivo (CP) del ensayo HPV-Risk al pocillo correspondiente.
9. Selle la placa con un sello adhesivo Mircoseal® "B" utilizando el aplicador de sellos adhesivos.

NOTA: No toque la parte superior del precinto con las manos.


Biolg. Ledia Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

10. Centrifugar brevemente la placa para recoger la solución del fondo de los pocillos y eliminar las burbujas de aire. Las burbujas de aire pueden interferir con la detección de fluorescencia.
11. Devuelva los controles positivo y negativo del ensayo de riesgo de VPH al congelador para evitar cualquier degradación del material.
12. Coloque la placa de reacción en el Touch™ Real time PCR Detection System.

Preparación de la máquina CFX96

13. Inicie el software Bio-Rad CFX Manager o el software de análisis qPCR CFX Maestro.
14. Seleccione definido por el usuario como tipo de ejecución.
15. Vaya a 'Select Existing' y elija el protocolo "HPV-risk CFX96 v1" (creado de acuerdo con sección - Crear nuevo protocolo) en la página 6.
16. Vaya a la carpeta "Placa".
17. En la opción 'Express Load', elija 'Quickplate_96 wells_All Channels.pltd'.
18. Vaya a "Editar seleccionados", seleccione en el menú desplegable "Ajustes" "Tipo de plancha" y ajústelo a "Blanco BR".
19. Vaya a "Seleccionar fluoróforos..." y seleccione los colorantes fluorescentes como se describe en la Tabla 3.
20. Los nombres de los objetivos pueden añadirse en "Configuración del experimento...". El Control Positivo está siempre en la posición 1 y el Control Negativo en la posición 2. Designe en la sección 'Tipo de muestra' el Control Positivo como Control Positivo y el Control Negativo como Control Negativo.
21. Una vez editada la disposición de la placa, haga clic en Aceptar para guardar la disposición.

Tabla 3. Ajustes del blanco y del colorante fluorescente

Objetivo	Tinte reportero
β-globina	Rojo Texas
VPH 16	FAM
VPH 18	Cy5
VPH Otros *	VIC

*) VPH Otros comprende el conjunto de 13 tipos de VPH no 16/18.

22. Haz clic en *Iniciar ejecución*.
23. Seleccione la ubicación para guardar el archivo y asigne un nombre a la ejecución.
24. Haga clic en Aceptar y se iniciará la ejecución.


 Bioq. Ladrá Mercapide
 Directora Técnica/ Apoderada
 MP 6.108 - DNI 14.629.531
 Biodiagnóstico S.A.

Adquisición de valores Cq - Ajustes de umbral, inicio de línea de base y fin de línea de base

25. Los siguientes ajustes se aplican al software Bio-Rad CFX manager versión 1.0 (o superior) y al software de análisis CFX Maestro qPCR versión 1.1 (o superior).
26. Vaya a "Configuración", seleccione "Configuración de la línea de base" y, a continuación,

IE-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

seleccione "Ajuste de la curva sustraída de la línea de base".

27. Los "Ciclos de referencia" y el "Umbral" deben introducirse por separado para cada tinte del informador.
28. Vaya a "Configuración" y seleccione "Umbral de línea de base". Introduzca para cada objetivo el Umbral, la Línea de base
Inicio y Fin de línea de base como se indica en la Tabla 4.



Bioq. Ladra Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

Tabla 4. Umbral y configuración del ciclo de inicio y fin de la línea de base para los cuatro objetivos β -globina, VPH16, VPH18 y VPH Otros.

Objetivo	Umbral	Inicio de la línea de base	Inicio Fin
β -Globina	Véase el apartado "Calibración".	3 - 12*	18**
VPH 16		3 - 12*	18**
VPH 18		3 - 12*	18**
VPH Otros		3 - 12*	18**

*) Seleccione un valor de 3 a 12 en función de las especificaciones indicadas a continuación en la sección "Interpretación de los resultados".

A. Comprobar las curvas de amplificación".

**) Ajustar a un valor inferior en caso de que la curva de amplificación aumente ya exponencialmente antes del ciclo 18.

Interpretación de los resultados

El análisis de los datos debe realizarse como se indica a continuación.

A. Comprobar las curvas de amplificación

Compruebe los datos de fluorescencia de cada reacción para cada colorante en busca de curvas de amplificación típicas (es decir, aumento logarítmico de la fluorescencia). Si la curva o curvas de amplificación no son satisfactorias, modifique los ajustes de la línea de base como se indica a continuación:

- Para el **inicio de la línea de base**, debe introducirse un valor comprendido entre 3 y 12, de forma que el valor del ciclo de inicio se encuentre dentro de una parte plana y lineal de la curva de amplificación y no dentro de una parte irregular. A veces pueden observarse patrones de curva irregulares (es decir, señales fluorescentes altas y/o bajas periféricas que pueden alternarse) en los primeros ciclos. Debe evitarse la selección de un valor de ciclo de inicio de línea de base dentro de dicha zona irregular, ya que puede influir negativamente en los cálculos del nivel de línea de base.
- El valor **final de la línea de base** se fija en 18. En raras circunstancias, la curva de amplificación de una diana aumenta ya exponencialmente antes del ciclo 18. En ese caso, se recomienda elegir un valor **final de línea de base** que se corresponda con dos ciclos justo antes de que se observe el aumento exponencial.

B. Criterios de validación Controles de riesgo de VPH

28. Todas las dianas del control positivo del ensayo HPV-Risk deben dar valores de Cq inferiores a 35. Si no es así y los ajustes de línea de base y umbral son correctos, debe repetirse el experimento. Si no es así y los ajustes de la línea de base y del umbral son correctos, debe repetirse el experimento.
29. Ninguna de las dianas del ensayo HPV-Risk Negative Control debe dar una señal por encima del umbral hasta el final de la ejecución de la PCR (es decir, ciclo 40; resultado del ensayo "N/A"). Si se observa una señal antes del ciclo 40, y los ajustes de la línea de base y del umbral son correctos, debe repetirse el experimento.

C. Interpretación de los resultados de las muestras

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Bioq. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

17

30. El resultado de una muestra debe interpretarse como se indica a continuación.

Tabla 5. Interpretación de los resultados

	Valor Cq Objetivo(s) VPH	Valor Cq β -globina	Interpretación
1.	<36	Cualquier	VPH positivo
2.	>36 o sin señal*	<33	VPH negativo
3.	>36 o sin señal	>33	No válido

*) designado como N/A por el software



Bioq. Laidra Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

1. VPH positivo

cuando el(los) valor(es) Cq del VPH16 y/o VPH18 y/o Otros VPH sea(n) inferior(es) a 36 (independientemente del Cq de β -globina). El colorante informador indica el tipo o tipos presentes.

2. VPH negativo

cuando el valor Cq para β -globina es inferior a 33 y los valores Cq para VPH16, VPH18 y Otros VPH son superiores a 36 o no muestran ninguna señal (es decir, N/A).

3. No válido

cuando el valor Cq de β -globina es > 33 y los valores Cq de VPH16, 18 y Otros VPH son > 36 o no muestran ninguna señal (es decir, N/A).

Bioq. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

Solución de problemas

Esta guía de solución de problemas puede ser útil para resolver cualquier problema que pueda surgir. Si el problema persiste o en caso de preguntas u otra información, póngase en contacto con su distribuidor local o con Self-screen en info@self-screen.nl.

Comentarios y sugerencias	
Muestra calificada como no válida: la amplificación de β-globina es demasiado baja o inexistente.	
a) Error de pipeteo u omisión de reactivos	Compruebe el esquema de pipeteo y la configuración de la reacción. Repita la ejecución de la PCR.
b) Comprobar el eluido de ADN	Compruebe siempre que no quedan restos de tampón o perlas en el eluido de ADN. Repita la extracción de ADN.
c) Efectos inhibidores	Compruebe siempre que no quedan restos de tampón o perlas en el eluido de ADN. Repita la extracción de ADN.
d) Programa PCR	Compruebe si los ajustes del programa PCR son correctos según la Tabla 2.
e) Adquisición de valores Cq	1) Compruebe si el valor del umbral Cq para cada canal de detección independiente está ajustado de acuerdo con el valor determinado tras la "Calibración". 2) Compruebe si los valores inicial y final de la línea de base están configurados correctamente.
f) Muestra clínica de calidad	Comprobar a ojo la cantidad de células en la muestra clínica. Repita la extracción de ADN.
El control positivo no es válido: la amplificación es demasiado baja o inexistente para uno o más de los objetivos.	
a) Error de pipeteo u omisión de reactivos	Compruebe el esquema de pipeteo y la configuración de la reacción. Repita la ejecución de la PCR.

Bioq. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

b) Degradación parcial	Almacenar el contenido del kit entre -30 y -15°C. Evite la congelación y descongelación repetidas de los componentes del kit hasta un máximo de cinco ciclos.
Comentarios y sugerencias	
c) Reactivos PCR parcialmente degradados	Almacenar el contenido del kit entre -30 y -15°C y mantener las mezclas de reacción protegidas de la luz. Evite la congelación y descongelación repetidas de los componentes del kit hasta un máximo de cinco ciclos.
d) Fecha de caducidad	Compruebe la fecha de caducidad del kit usado.
e) Tiempo transcurrido entre el pipeteado de las muestras y el inicio del ciclo	Las mezclas de las reacciones PCR pueden almacenarse a 2-8°C durante 30 minutos en la oscuridad entre la dispensación de las muestras en las reacciones PCR y el inicio de la ejecución en la máquina.
f) Programa PCR	Compruebe si los ajustes del programa PCR son correctos según la Tabla 2.
g) Adquisición de valores Cq	1) Compruebe si el valor del umbral Cq para cada canal de detección independiente está ajustado de acuerdo con el valor determinado tras la "Calibración". 2) Compruebe si los valores inicial y final de la línea de base están configurados correctamente.
El control negativo no es válido	
a) Error de pipeteo	Compruebe el esquema de pipeteo y la configuración de la reacción. Repita la ejecución de la PCR.
b) Contaminación cruzada	Sustituya todos los reactivos críticos. Manipule siempre las muestras, los componentes del kit y los consumibles en las áreas designadas y de acuerdo con las prácticas comúnmente aceptadas para evitar la contaminación por arrastre.
c) Contaminación por reactivos	Sustituya todos los reactivos críticos. Manipule siempre las muestras, los componentes del kit y los consumibles en las áreas designadas y de acuerdo con las prácticas comúnmente aceptadas para evitar la contaminación por arrastre.
d) Tiempo transcurrido entre el pipeteado de las muestras y el inicio de la ejecución	Las mezclas de las reacciones PCR pueden almacenarse a 2-8°C durante 30 minutos en la oscuridad entre la dispensación de las muestras en las reacciones PCR y el inicio de la ejecución en la máquina.
e) Degradación de la sonda	Mantener las mezclas de reacción protegidas de la luz.
f) Programa PCR	Compruebe si los ajustes del programa PCR son correctos según la Tabla 2.
g) Adquisición de valores Cq	1) Compruebe si el valor del umbral Cq para cada canal de detección independiente está ajustado de acuerdo con el valor determinado tras la "Calibración". 2) Compruebe si los valores inicial y final de la línea de base están configurados correctamente.


 Bioq. Ladrá Mercapide
 Directora Técnica/ Apoderada
 MSP 6198 - CNI 14.629.531
 Laboratorio de Diagnóstico

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Limitaciones

- Para el uso previsto indicado, la prueba debe realizarse en muestras de raspado cervical o muestras (cervico)vaginales recogidas por el propio paciente. Sin embargo, el ensayo HPV-Risk también se ha evaluado para su uso con ADN extraído de muestras de biopsia fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE).
- El uso de las pruebas PCR requiere buenas prácticas de laboratorio, incluido el mantenimiento de los equipos, que se dediquen a la biología molecular y cumplan los reglamentos aplicables y las normas pertinentes.



Bioq. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Buenos Aires, Argentina

IF-2026-91714686-APN-INPM/ANMAT

- El ensayo HPV-Risk debe ser utilizado por profesionales de laboratorio formados en el uso del CFX96 Touch™.
sistema de detección PCR en tiempo real.
- Cualquier resultado diagnóstico que se genere debe interpretarse conjuntamente con otros hallazgos clínicos o de laboratorio.
- Para obtener resultados óptimos del ensayo HPV-Risk es necesario seguir estrictamente las instrucciones de uso (manual).
- Debe prestarse atención a las fechas de caducidad impresas en la caja y en las etiquetas de todos los componentes. No utilice componentes caducados.
- Todos los reactivos suministrados en el ensayo HPV-Risk están destinados a ser utilizados únicamente con los otros reactivos suministrados en el mismo kit. De lo contrario, el rendimiento podría verse afectado.
- Cualquier uso no indicado en la etiqueta de este producto y/o modificación de los componentes anulará la responsabilidad de Self-screen B.V..
- Es responsabilidad del usuario validar el rendimiento del sistema para cualquier procedimiento utilizado en su laboratorio que no esté cubierto por los estudios de rendimiento.


 Bioq. Ladrá Mercapide
 Directora Técnica/ Apoderada
 MP 6.108 - DNI 14.629.531
 Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Características de rendimiento

Límite de detección (LOD)

El límite de detección (LOD) se determinó utilizando plásmidos que contenían el genoma de un genotipo de VPH. Se prepararon series de diluciones quíntuples seriadas de los 15 tipos de VPH objetivo (es decir, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 y 68) en un fondo de 100 ng de ADN humano, y se analizaron en quíntuples. Para la β -globina, la LoD se evaluó en una serie de diluciones seriadas de 3 veces de ADN de placenta humana en 4 veces. Véase la Tabla 6.

Tabla 6. Límite de detección (LOD) del ensayo HPV-Risk de 15 tipos de VPH y gen β -globina.

Objetivo	LOD (copias por PCR)
VPH 16	255
VPH 18, 45	463
VPH 33, 35, 39, 51, 56, 59, 67	2,547
VPH 31, 58	4,630
VPH 66, 68	25,469
VPH52	46,307
β -globina	17 equivalentes genómicos

Especificidad analítica *

Se determinó la especificidad analítica frente a ADN plasmídico de genomas de VPH no diana (es decir, VPH 6, 11, 26, 40, 42, 43, 53, 61 y 70) a una concentración de al menos 46.000 copias/prueba y frente a los 3 microorganismos vaginales más potencialmente patógenos *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Candida albicans* a una concentración de al menos 10.000 copias/prueba. La prueba no mostró ninguna reactividad cruzada con los tipos 6, 11, 26, 40, 42, 43, 53 y 61 del VPH no diana, ni con los microorganismos.

Sólo para el VPH 70 se observó una señal positiva en el canal "Otros VPH" (es decir, el canal que detecta el conjunto de 13 tipos de VPH no 16/18), que tras una dilución adicional pudo detectarse a >17.000 copias/prueba. El VPH 70 se considera probablemente cancerígeno sobre la base de estudios epidemiológicos, filogenéticos y funcionales.¹¹⁻¹³

Sustancias interferentes *

Trazas de EDTA (0,5M), HCl (1N), perlas de sílice (1 μ L), sangre (1 μ L), ureum (40 g/100 ml) y tampón de lisis inhibieron el rendimiento de la prueba. ETOH 96% (1 μ L) y DMSO 4% (v/v) no tuvieron ningún efecto inhibitorio en la realización de la prueba. La inhibición se monitoriza mediante el control de la muestra (diana de β -globina).


Bioq. Laura Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

** Las características de rendimiento se indican para la versión ABI7500 del ensayo HPV-Risk. El análisis de equivalencia demostró un rendimiento similar del ensayo HPV-Risk para el CFX96.*


Bioq. Ladia Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Rendimiento clínico

Rendimiento clínico en muestras cervicales (raspados) *

La sensibilidad y especificidad clínicas de la prueba para la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior (CIN2+) en muestras cervicales (raspados) se validaron mediante un análisis de no inferioridad en relación con la PCR GP5+/6+ de VPH de alto riesgo siguiendo las directrices internacionales sobre los requisitos de las pruebas de VPH para el cribado del cáncer cervicouterino⁹. La sensibilidad clínica para CIN2+ fue del 97,1% (67/69) y la especificidad clínica para CIN2+ fue del 93,9% (774/824). La sensibilidad y especificidad clínicas no fueron inferiores a las del ensayo de referencia GP5+/6+-PCR¹⁰, lo que indica un rendimiento clínico muy bueno.

Los resultados clínicos del ensayo HPV-Risk también se han validado con éxito en los marcos VALGENT. En el estudio VALGENT 3, los valores relativos de sensibilidad y especificidad clínicas para CIN3+ frente al ensayo de referencia captura híbrida 2 (HC2, QIAGEN) en raspados cervicales recogidos en el medio de recogida PreservCyt fueron de 1,00 (IC 95%: 0,95 a 1,05) y 1,02 (IC 95%: 1,01-1,04), respectivamente¹⁴. En el estudio VALGENT 4, los valores de sensibilidad y especificidad clínicas relativas para CIN3+ frente al ensayo de referencia GP5+/6+-PCR en raspados cervicales recogidos en el medio de recogida SurePath fueron de 1,01 (IC 95%: 0,97 a 1,06) y 1,04 (IC 95%: 1,02-1,06), respectivamente¹⁵. El rendimiento de HPV-Risk en comparación con los ensayos de referencia fue no inferior, con todos los valores $P \leq 0,006$.

Para las mujeres con citología ASC-US o LSIL, los valores de sensibilidad y especificidad clínicas para CIN2+ fueron del 97,4% (37/38; IC 95%: 83,5-99,6) y 59,8% (52/87; IC 95%: 49,2-69,5), respectivamente¹⁴.

Reproducibilidad muestras clínicas (raspados) *

La reproducibilidad intralaboratorio y la concordancia interlaboratorios de la prueba se validaron de acuerdo con las directrices internacionales sobre los requisitos de las pruebas del VPH para el cribado del cáncer cervicouterino⁹. La reproducibilidad intralaboratorio en muestras cervicales (raspados) a lo largo del tiempo fue del 99,5% (544/547) con un valor kappa de 0,99 y la concordancia interlaboratorios fue del 99,2% (527/531) con un valor kappa de 0,98, lo que indica una concordancia muy buena.¹⁰

Rendimiento clínico de las muestras (cervicovaginales) recogidas por el propio paciente (raspados)*.

Se ha validado el rendimiento del ensayo HPV-Risk en muestras (cervicovaginales) recogidas por la propia paciente para dos métodos de muestreo diferentes: 1) muestras de lavado recogidas por la propia paciente y 2) muestras de cepillo recogidas por la propia paciente. Para las muestras de lavado recogidas por el propio paciente, la concordancia con el ensayo de referencia GP5+/6+ PCR fue del 96,7% (59/61) con una sensibilidad CIN2+ del 91,4% (21/23)¹⁰. Para las muestras de cepillado recogidas por el propio paciente, la concordancia con la PCR GP5+/6+ fue del 92,9% (104/112) con una sensibilidad CIN2+ del 93,9% (31/34).¹⁰

Estudio de equivalencia de rendimiento CFX96 Touch™ Sistema de detección de PCR en tiempo real

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Bioq. Laura Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biolab Genético S.A.

25

Los estudios puente de la versión CFX96 del ensayo de riesgo de VPH con la versión ABI7500 del ensayo de riesgo de VPH mostraron lo siguiente

Concordancia >99,5% en los resultados del ensayo, es decir, 100% en las muestras de raspado cervical de mujeres con CIN2+ (30/30), 99,44% en las muestras de raspado cervical de mujeres sin evidencia de CIN2+ (178/179), y 100% al evaluar la concordancia intra e interlaboratorios (60/60 y 11/11, respectivamente).



Bioq. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

Referencias

1. Walboomers, J.M., et al. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* **189** (1), 12.
2. Munoz, N., et al. (2003) Clasificación epidemiológica de los tipos de virus del papiloma humano asociados al cáncer de cuello uterino. *N. Engl. J. Med.* **348**, 518.
3. Bosch, F.X., Lorincz, A., Munoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V. (2002) The casual relationship between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* **55**, 244.
4. Snijders, P.J., Steenbergen, R.D., Heideman, D.A., Meijer, C.J. (2006) HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol.* **208**(2), 152.
5. Vinokurova, S., et al. (2008) Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* **68**(1), 307.
6. Kraus, I., Driesch, C., Vinokurova, S., Hovig, E., Schneider, A., von Knebel, D.M., Durst, M. (2008) The majority of viral-cellular fusion transcripts in cervical carcinomas cotranscribe cellular sequences of known or predicted genes. *Cancer Res.* **68**(7), 2514.
7. Horner, S.M., DeFilippis, R.A., Manuelidis, L., DiMaio, D. (2004) Repression of the human papillomavirus E6 gene initiates p53-dependent, telomerase-independent senescence and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J. Virol.* **78**, 4063.
8. Butz, K., Ristriani, T., Hengstermann, A., Denk, C., Scheffner, M., Hoppe-Seyler, F. (2003) SiRNA targeting of the viral E6 oncogene efficiently kills human papillomavirus-positive cancer cells. *Oncogene* **22**(38), 5938.
9. Meijer, C.J., et al. (2009) Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int. J. Cancer* **124**(3), 516.
10. Hesselink, A. et al. (2014) Clinical validation of the HPV-Risk assay: a novel, real-time PCR assay for the detection of high-risk human papillomavirus DNA by targeting the E7 region. *J. Clin. Microbiol.* **52**, 890.
11. de Sanjose, S. et al. (2010) Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* **11**, 1048.
12. Grupo de Trabajo de la IARC sobre la Evaluación de Riesgos Carcinogénicos para los Humanos. (2012) Agentes biológicos. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Mongr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 100(Pt B), 1.
13. Hiller, T., Poppelreuther, S., Stubenrauch, F., Iftner, T. (2006) Comparative analysis of 19 genital human papillomavirus types with regard to p53 degradation, immortalization, phylogeny, and epidemiologic risk classification. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **15**, 1262.
14. Polman, N. et al. (2017) Evaluation of the Clinical Performance of the HPV-Risk Assay Using the VALGENT-3 Panel. *J. Clin. Microbiol.* **55**(12):3544-3551.
15. Heideman, D. et al. (2019) Clinical performance of the HPV-Risk assay on cervical samples in SurePath medium using the VALGENT-4 panel. *J Clin Virol*;121:104201.

Símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en el envase y en el etiquetado:

Symbolo	Definición de símbolos
	Utilización
	Productos sanitarios para diagnóstico in vitro
	Símbolo de marcado CE-IVD
	Contiene reactivos suficientes para <N> reacciones
	Número de catálogo
	Número de lote
	Número de material
	Componentes
	Contiene
	Número
Rn	R es la revisión de las Instrucciones de uso (Manual) y n es el número de revisión
	Global Trade Número de artículo
	Limitación de temperatura
	Fabricante
	Proteger de la luz
	Consultar las instrucciones de uso
	Precaución

Información de contacto

Para obtener asistencia técnica y más información, póngase en contacto con Self-screen o con nuestros distribuidores locales.

Fabricante: Self-screen B.V., Plesmanlaan 125, 1066CX, Amsterdam, Países Bajos.
info@self-screen.nl

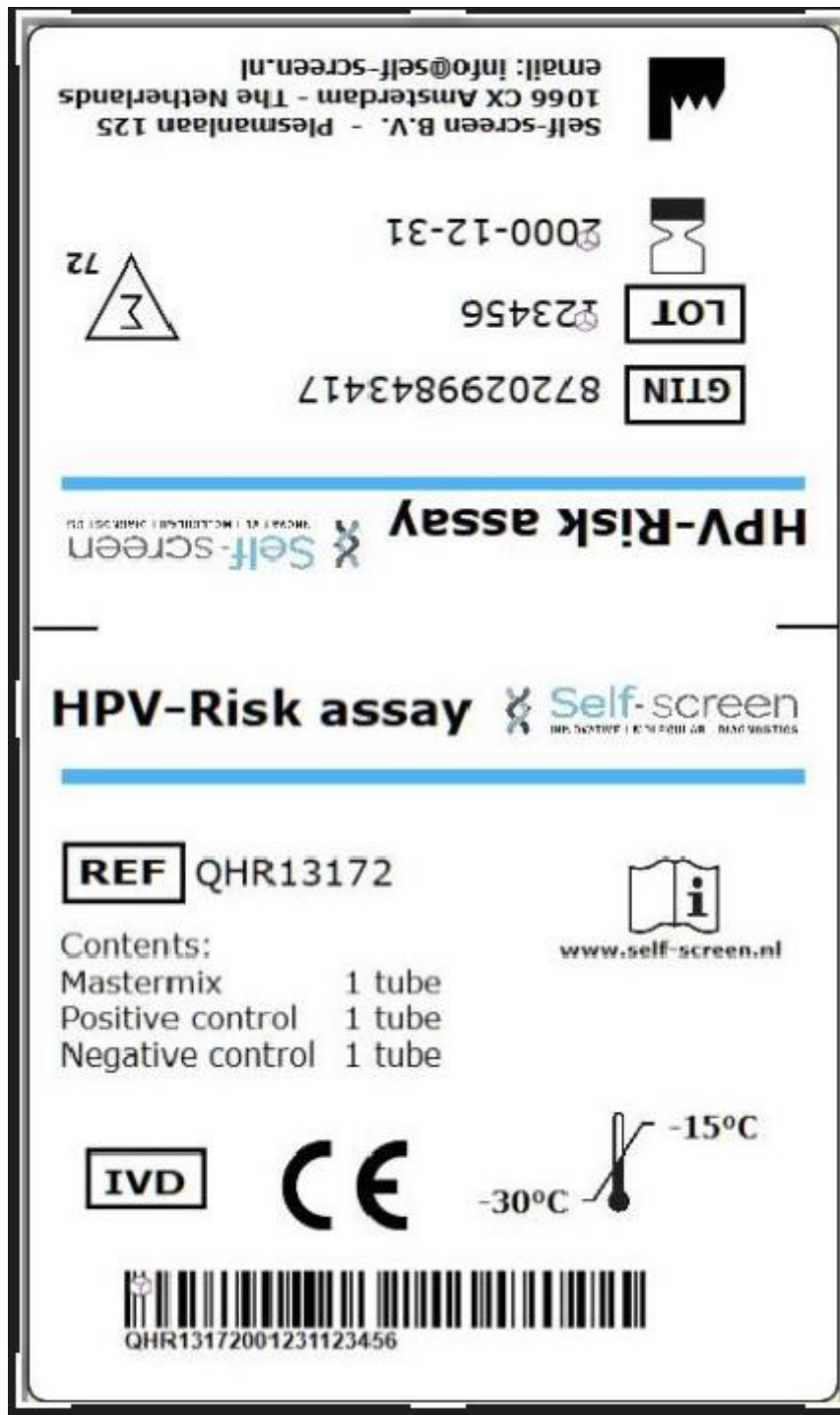

Biol. Laura Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

Historial de revisiones

Revisión	Cambios
1	Primera versión

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

PROYECTO DE ROTULO EXTERNO



IMPOR: Biodiagnóstico SA Ing. Huergo 1437 PB I CABA
D.T. LAURA MERCAPIDE MN 6108
AUT POR ANMAT N° PM-1201-559
USO PROFESIONAL EXCLUSIVO


Biol. Laura Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.

IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

HPV-Risk

Self-screen
INNOVATIVE | MOLECULAR | DIAGNOSTICS

Master Mix

LOT

G0xxx-000

1080 µl



2000-12

-30°C -15°C

Label positive control:

HPV-Risk

Self-screen
INNOVATIVE | MOLECULAR | DIAGNOSTICS

Positive Control

LOT

G0xxx-000

100 µl



2000-12

-30°C -15°C

HPV-Risk

Self-screen
INNOVATIVE | MOLECULAR | DIAGNOSTICS

Negative Control

LOT

G0xxx-000

100 µl



2000-12

-30°C -15°C

Bioq. Ladrá Mercapide
Directora Técnica/ Apoderada
MP 6.108 - DNI 14.629.531
Biodiagnóstico S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2026-91714686-APN-INPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 21 de Septiembre de 2026

Referencia: Rótulo y manual de instrucciones 78840

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.09.21 10:26:18 -03:00

Lorena Terrizzano
Director Nacional
Instituto Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.09.21 10:26:18 -03:00