

# Xpert® Flu

**REF** GXFLU-CE-10

## **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup> and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid.

Armored RNA<sup>®</sup> is a trademark of Asuragen, Inc.

Windows<sup>®</sup> is a trademark of Microsoft Corporation.

Neo-Synephrine<sup>®</sup> is a trademark of Bayer HealthCare LLC.

Zicam<sup>®</sup> is a trademark of Matrixx Initiatives, Inc.

Tamiflu<sup>®</sup> is a trademark of Genentech USA.

Armored RNA<sup>®</sup> is a patented technology jointly developed by Asuragen Inc. and Cenetron Diagnostics, LLC under U.S. Patent Nos. 5,677,124, 5,919,625, 5,939,262 and other patents pending.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

## **Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual**

Cepheid<sup>®</sup>, el logotipo de Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> y Xpert<sup>®</sup> son marcas comerciales de Cepheid.

Armored RNA<sup>®</sup> es una marca comercial de Asuragen, Inc.

Windows<sup>®</sup> es una marca comercial de Microsoft Corporation.

Neo-Synephrine<sup>®</sup> es una marca comercial de Bayer HealthCare LLC.

Zicam<sup>®</sup> es una marca comercial de Matrixx Initiatives, Inc.

Tamiflu<sup>®</sup> es una marca comercial de Genentech USA.

Armored RNA<sup>®</sup> es una tecnología patentada, desarrollada conjuntamente por Asuragen Inc. y Cenetron Diagnostics, LLC, bajo las patentes estadounidenses 5,677,124, 5,919,625, 5,939,262 y otras patentes en trámite.

LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO OTORGA AL COMPRADOR EL DERECHO INTRANSFERIBLE DE UTILIZARLO SEGÚN ESTE PROSPECTO. NO SE OTORGA NINGÚN OTRO DERECHO DE FORMA EXPRESA, POR IMPLICACIÓN O POR ACCIÓN INNEGABLE. LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO TAMPOCO OTORGA NINGÚN DERECHO DE REVENTA.

Copyright © Cepheid 2020. Reservados todos los derechos.



Cepheid AB

Rontgenvagen 5

SE-171 54 Solna

Sweden

Phone: + 46 8 6843 7000

Fax: + 46 8 6843 7010

# Ensayo Xpert® Flu

---

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

## 1. Nombre patentado

Xpert® Flu

## 2. Denominación común o habitual

Ensayo Xpert Flu

## 3. Indicaciones

El ensayo Cepheid® Xpert Flu, que se realiza en los sistemas de los instrumentos GeneXpert®, es un ensayo múltiple, automatizado, de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en tiempo real, destinado a la detección cualitativa y a la diferenciación *in vitro* del ácido ribonucleico (ARN) de los virus de la gripe A, la gripe B y la gripe 2009 H1N1. El ensayo Xpert Flu utiliza muestras de lavados/aspirados nasales y exudados nasofaríngeos de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria junto con factores de riesgo clínicos y epidemiológicos. El ensayo Xpert Flu está concebido como una ayuda para el diagnóstico de la gripe.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus de la gripe y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.

Las características de rendimiento para la gripe A se han establecido durante la temporada de gripe 2012-2013. Es posible que las características de rendimiento varíen a medida que surjan otros virus de la gripe A.

Si, sobre la base de los criterios clínicos y epidemiológicos actuales de detección sistemática recomendados por las autoridades sanitarias públicas, se sospecha de la infección con un nuevo virus de gripe A, las muestras deben recogerse tomando las precauciones adecuadas para el control de las infecciones para nuevos virus gripales virulentos y enviarse al departamento sanitario local o estatal/provincial para su análisis. En tales casos, no debe intentarse el cultivo viral, salvo que esté disponible un centro con nivel de bioseguridad BSL 3+ para recibir y cultivar las muestras.

## 4. Resumen y explicación

La gripe, o influenza, es una infección viral contagiosa de las vías respiratorias, que suele presentarse en la época invernal. La gripe se transmite principalmente por el aire (*es decir*, a través de la tos o de los estornudos). Los síntomas frecuentemente incluyen fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, decaimiento, tos y congestión de los senos paranasales. También pueden presentarse síntomas gastrointestinales, (*es decir*, náuseas, vómitos o diarrea), sobre todo en los niños, pero son menos frecuentes. Generalmente, los síntomas aparecen en los dos días posteriores a la exposición a una persona infectada. Una complicación que puede presentarse después de una infección gripal es la neumonía bacteriana secundaria, que causa mayor morbilidad y mortalidad en las poblaciones pediátricas, de ancianos y de personas inmunodeficientes.

Los virus de la gripe se clasifican en los tipos A, B y C, de los cuales, los primeros dos causan la mayoría de las infecciones en seres humanos. La gripe A es el tipo más común de virus gripal en seres humanos; en general, es responsable de las epidemias gripales estacionales y, potencialmente, puede causar una pandemia. Los virus de la gripe A también pueden infectar animales tales como aves, cerdos y caballos. Las infecciones con el virus de la gripe B generalmente están restringidas a los seres humanos y rara vez producen epidemias. Los virus de la gripe A se dividen a su vez en subtipos según dos proteínas de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Normalmente, la gripe estacional la causan virus que llevan los subtipos de hemaglutinina H1, H2 o H3 combinados con subtipos de neuraminidasa N1 o N2, como por ejemplo, el tipo H3N1. Además de los virus gripales estacionales que ya estaban en circulación, a principios de 2009 se identificó una nueva cepa H1N1 en seres humanos surgida en México.

Los programas de vigilancia activa, junto con las precauciones para el control de las infecciones, son componentes importantes para prevenir el contagio de la gripe.

## 5. Principio del procedimiento

El ensayo Xpert Flu es una prueba de diagnóstico *in vitro* automatizada para la detección cualitativa de la gripe A, la gripe B y la gripe A subtipo 2009 H1N1. El ensayo se realiza en los sistemas del instrumento GeneXpert de Cepheid.

Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran el procesamiento/lisis de las muestras, la purificación, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante ensayos PCR con transcriptasa inversa (RT, por sus siglas en inglés) y PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal, y software precargado para realizar las pruebas y mostrar los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables, de un solo uso, que contienen los reactivos de RT-PCR y PCR, y alojan ambos procesos. Al tratarse de cartuchos autónomos, la contaminación cruzada entre muestras se reduce al mínimo. Si desea obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *Manual del operador correspondiente del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*.

El ensayo Xpert Flu incluye reactivos para la detección y la diferenciación de la gripe A, la gripe B y la gripe A subtipo 2009 H1N1 directamente a partir de muestras de lavados/aspirados nasales y exudados nasofaríngeos de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria. En el cartucho se incluye, además, un control de procesamiento de muestras (CPM) y un control de comprobación de la sonda (CCS). El CPM está presente para controlar el procesamiento adecuado de los virus diana y monitorear la presencia de inhibidores en la reacción en cadena de la polimerasa. El control de comprobación de la sonda (CCS) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de la sonda y la estabilidad del colorante.

## 6. Reactivos e instrumentos

### 6.1 Material suministrado



El kit de ensayo Xpert Flu contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o control de calidad.

El kit contiene lo siguiente:

#### Cartuchos de ensayo Xpert Flu con tubos de reacción integrados

- Microesfera 1, Microesfera 2 y Microesfera 3 (liofilizado)
- Reactivo de lisis
  - Tiocianato de guanidina

- Reactivo de unión
- Reactivo de elución

#### Pipetas de transferencia, de 300 µL, desechables

#### CD

- Archivo de definición del ensayo (ADF, assay definition file)
- Instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert
- Instrucciones de uso (prospecto)

**10**

1 de cada uno por cartucho

2,0 mL por cartucho

1,5 mL por cartucho

2,0 mL por cartucho

2 bolsas de 12 por kit

1 por kit

#### Nota

Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)** de [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com).

#### Nota

La albúmina sérica bovina (BSA) de las microesferas de este producto se obtuvo exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. La fabricación de la BSA también se lleva a cabo en Estados Unidos. Los animales no se alimentaron con proteínas de rumiante ni ninguna otra proteína animal; los animales pasaron las pruebas ante y postmortem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

### 6.2 Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos y los reactivos del ensayo Xpert Flu entre 2 y 28 °C hasta la fecha indicada en la etiqueta.
- No utilice ningún reactivo que presente turbidez o un cambio de color.
- No use un cartucho con un tubo de reacción dañado que haya tenido pérdidas.

### 6.3 Materiales requeridos pero no suministrados

- Instrumento GeneXpert Dx o sistemas GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador.
  - Para el sistema GeneXpert Dx: Software GeneXpert Dx versión 4.3 o posterior
- Impresora: Si se necesita impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la adquisición de una impresora validada.

### 6.4 Materiales disponibles pero no suministrados

- Kit de toma de muestras nasales, N° de catálogo Cepheid NASL-100N-100 o kit de recogida de muestras nasofaríngeas Xpert, N° de catálogo Cepheid SWAB/B-100.
- Controles de virus inactivados de ZeptoMetrix:
  - Números de catálogo NATFLUA/B-6MC y NATFLUAH1N1-6MC como controles positivos externos.
  - Número de catálogo NATCXVA9-6MC (virus Coxsackie) como control negativo externo.

## 7. Advertencias y precauciones



- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention) de EE. UU. y el Instituto de Normas de Laboratorio y Clínicas (Clinical and Laboratory Standards Institute).
- Siga los procedimientos de seguridad del centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- No sustituya los reactivos del ensayo Xpert Flu por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del ensayo Xpert Flu, excepto cuando vaya a añadir alguna muestra.
- No utilice un cartucho que se haya caído o agitado después de haber añadido la muestra.
- No use un cartucho con un tubo de reacción dañado.
- ② • Cada cartucho de un solo uso del ensayo Xpert Flu se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos gastados.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos que requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden exhibir características propias de los residuos químicos peligrosos que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos utilizados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS [Organización Mundial de la Salud] en cuanto a la manipulación y eliminación de desechos médicos.
- Para evitar la contaminación de las muestras, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse los guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.
- Conserve el kit de ensayo Xpert Flu a 2 °C–28 °C.



## 8. Peligros químicos<sup>8,9</sup>

- Palabra de advertencia: ATENCIÓN
- **Declaraciones de peligro del GHS de la ONU**
  - Puede ser nocivo en caso de ingestión
  - Provoca irritación cutánea leve
  - Provoca irritación ocular
- **Declaraciones de precaución**
  - **Prevención**
    - Lavarse concienzudamente tras la manipulación
  - **Respuesta**
    - En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico
    - 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.
    - Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
    - Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico si se encuentra mal.

## 9. Recogida, transporte y conservación de las muestras

Las muestras de lavado/aspirado nasal o de exudado nasofaríngeo pueden recogerse siguiendo los procedimientos habituales del centro y colocarse en medio de transporte universal (tubos de UTM de 3 mL).



Las muestras deben transportarse a 2 °C–8 °C. Las muestras pueden conservarse durante 72 horas como máximo a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C antes de procesarlas.

## 10. Procedimiento

### 10.1 Preparación del cartucho

---

**Importante** Al añadir el reactivo de la muestra al cartucho, inicie la prueba antes de que transcurran 60 minutos.

---

#### Para muestras de exudados nasofaríngeos

1. Invierta el tubo de UTM cinco veces para mezclar la muestra.
2. Extraiga el cartucho del envase.
3. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia limpia de 300 µL (suministrada), transfiera 300 µL (una carga) del UTM a la cámara del cartucho que tiene la abertura grande para las muestras. Consulte la Figura 1.
4. Cierre la tapa del cartucho. Consulte la Figura 1.

#### Para muestras de lavados/aspirados nasales

1. Con una pipeta de transferencia limpia de 300 µL (suministrada), transfiera 600 µL de la muestra (dos cargas) al tubo de UTM de 3 mL y después tape el tubo.
2. Invierta el tubo cinco veces para mezclar la muestra.
3. Extraiga el cartucho del envase.
4. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia limpia de 300 µL (suministrada), transfiera 300 µL (una carga) de la muestra diluida a la cámara del cartucho que tiene la abertura grande para las muestras. Consulte la Figura 1.
5. Cierre la tapa del cartucho. Consulte la Figura 1.

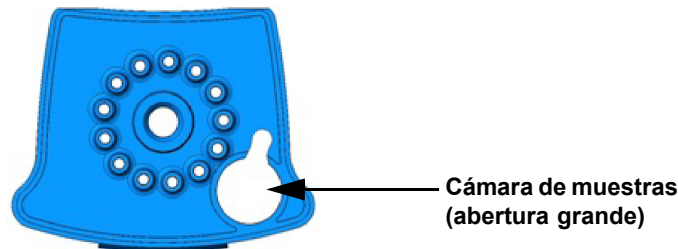


Figura 1. Cartucho del ensayo Xpert Flu (vista superior)

### 10.2 Inicio de la prueba

---

**Nota** Antes de iniciar la prueba, compruebe que se haya importado el archivo de definición del ensayo Xpert Flu al software GeneXpert.

---

En este apartado se muestran los pasos básicos para ejecutar la prueba. Encontrará instrucciones detalladas en el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o en el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, en función del modelo que se utilice.

1. Encienda el instrumento GeneXpert:
  - Si utiliza el instrumento GeneXpert Dx, primero encienda el instrumento GX Dx y después el ordenador. El software GeneXpert arrancará automáticamente o puede requerir que haga doble clic en el icono de acceso directo del software GeneXpert Dx del escritorio de Windows®.
  - o
  - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, ponga en marcha el instrumento. El software GeneXpert arrancará automáticamente o puede requerir que haga doble clic en el icono del acceso directo del software Xpertise en el escritorio de Windows.
2. Inicie sesión en el software del sistema del instrumento GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.

3. En la ventana del sistema GeneXpert, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx) o en **Solicitudes (Orders)** y en **Solicitar prueba (Order Test)** (Infinity).
4. Escanee o escriba la ID del Paciente (Patient ID) (opcional). Si escribe la ID del paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La ID del paciente (Patient ID) figura en el lado izquierdo de la ventana Ver resultados (View Results), y está asociada al resultado de la prueba.
5. Escanee o escriba la ID de la muestra (Sample ID). Si escribe la ID de la muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra (Sample ID) figura en el lado izquierdo de la ventana Ver resultados (View Results), y está asociada al resultado de la prueba.
6. Escanee el código de barras del cartucho de ensayo Xpert Flu. Utilizando la información del código de barras, el software rellenará automáticamente los cuadros de los siguientes campos: ID del lote de reactivo (Reagent Lot ID), Número de serie del cartucho (Cartridge SN), Fecha de caducidad (Expiration Date) y Ensayo seleccionado (Selected Assay).
7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). Escriba su contraseña en el cuadro de diálogo que aparezca, si es necesario.
8. En el sistema GeneXpert Infinity, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, la prueba se ejecutará y el cartucho usado se colocará en el contenedor de residuos.

o

En el instrumento GeneXpert Dx:

- A. Localice el módulo con la luz verde intermitente, abra la puerta del módulo del instrumento y cargue el cartucho.
- B. Cierre la puerta. La prueba comenzará y la luz verde dejará de parpadear. Cuando acabe la prueba, se apagará la luz.
- C. Espere a que el sistema desbloquee el seguro de la puerta del módulo. Luego abra la puerta y extraiga el cartucho del compartimento.
- D. Deseche los cartuchos usados en un contenedor adecuado para residuos de muestras según las prácticas habituales de su institución.

## 11. Visualización e impresión de los resultados

Este apartado enumera los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Encontrará instrucciones más detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados en el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o en el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, en función del instrumento utilizado.

- Haga clic en el ícono **Ver resultados (View Results)** para ver los resultados.
- Una vez finalizada la prueba, haga clic en el botón **Informe (Report)** de la pantalla Ver resultados (View Results) para ver o generar un archivo de informe en formato PDF.

## 12. Control de calidad

**CONTROL** Cada prueba incluye un control de procesamiento de muestras (CPM) y un control de comprobación de la sonda (CCS).

- **Control de procesamiento de muestras (CPM):** garantiza que la muestra se ha procesado correctamente. El CPM es un Armored RNA® en forma de microesfera seca que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado del virus de la muestra. El CPM verifica que se haya producido la lisis del virus de la gripe si el microorganismo está presente y comprueba, además, que el procesamiento de la muestra haya sido correcto. Además, este control detecta la inhibición asociada a las muestras de las reacciones RT-PCR y PCR. El CPM debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El CPM es correcto si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert Dx mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El CCS es correcto si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Controles externos:** deben utilizarse controles externos de acuerdo con los requisitos de las organizaciones de acreditación locales, estatales/provinciales y nacionales, según corresponda.

## 13. Interpretación de los resultados

El sistema del instrumento GeneXpert interpreta automáticamente los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra claramente en la ventana Ver resultados (View Results). Los resultados posibles se muestran en Tabla 1.

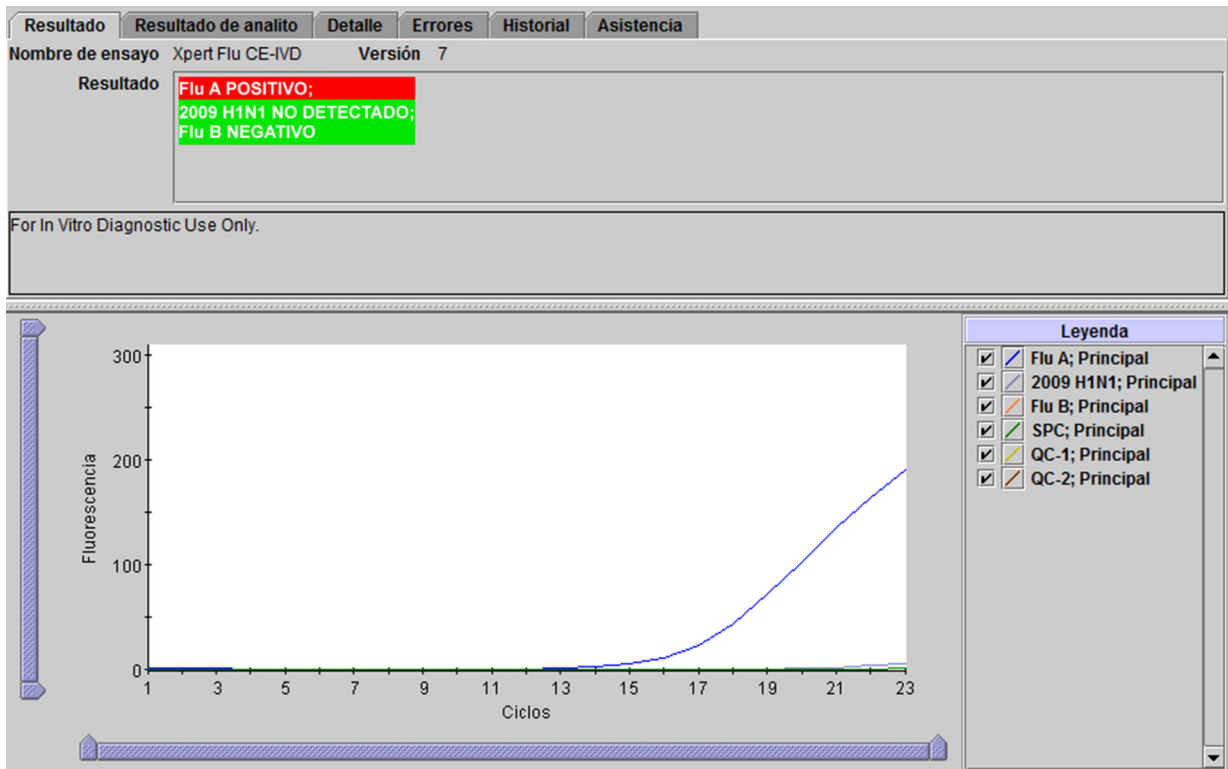


Figura 2. Ventana Ver resultados (View Results) de GeneXpert Dx: Ejemplo de un resultado de gripe A positivo

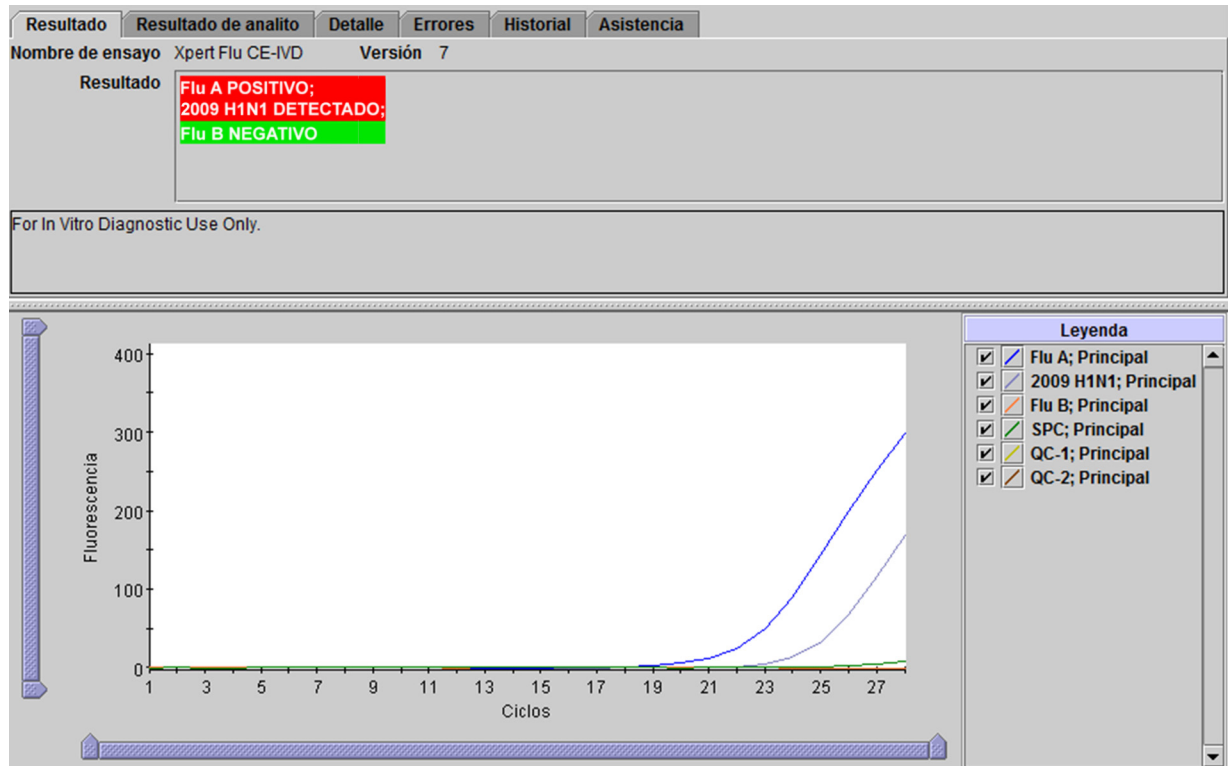


Figura 3. Ventana Ver resultados (View Results) de GeneXpert Dx: Ejemplo de un resultado de gripe 2009 H1N1 positivo



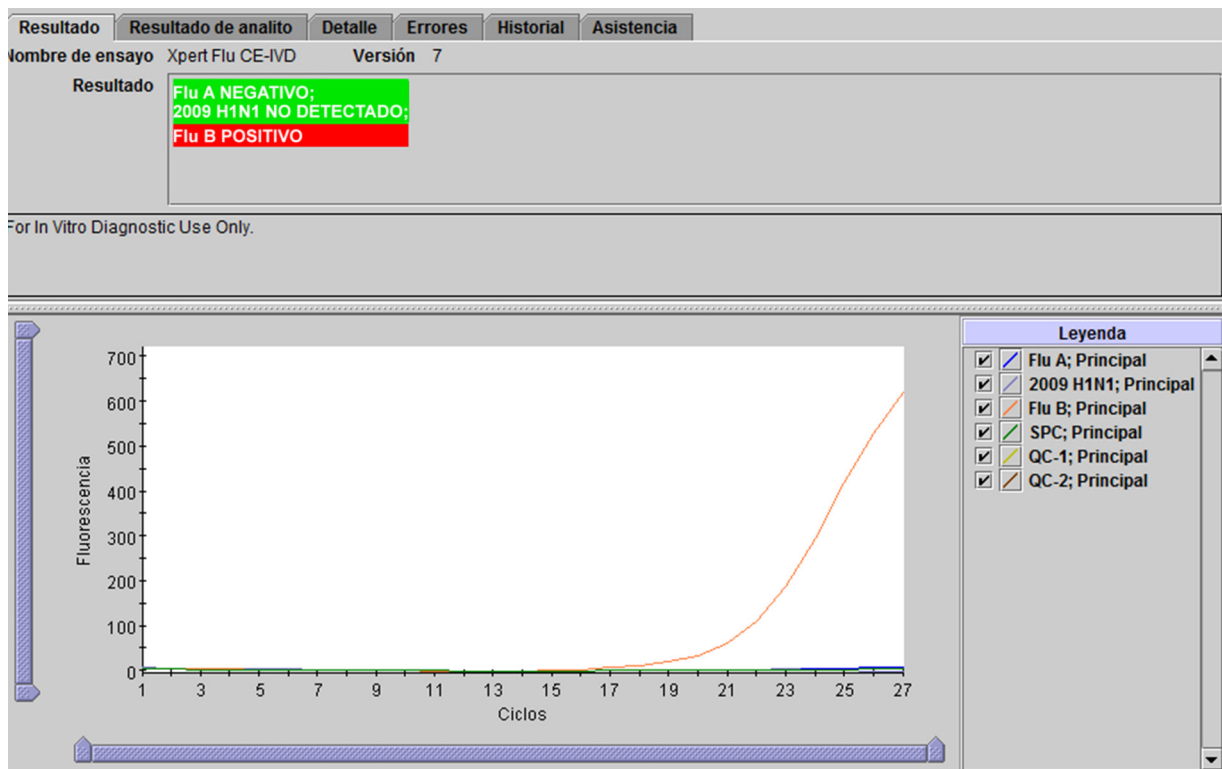


Figura 4. Ventana Ver resultados (View Results) de GeneXpert Dx: Ejemplo de un resultado de gripe B positivo

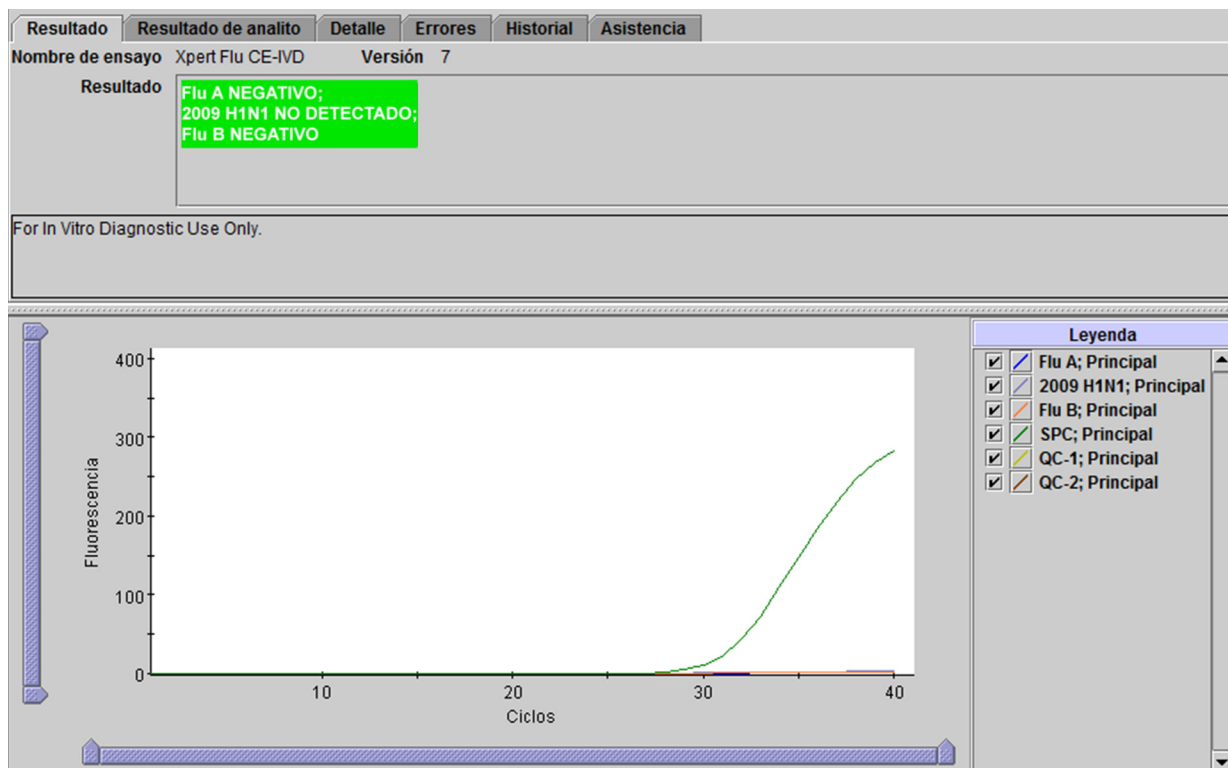


Figura 5. Ventana Ver resultados (View Results) de GeneXpert Dx: Ejemplo de un resultado negativo

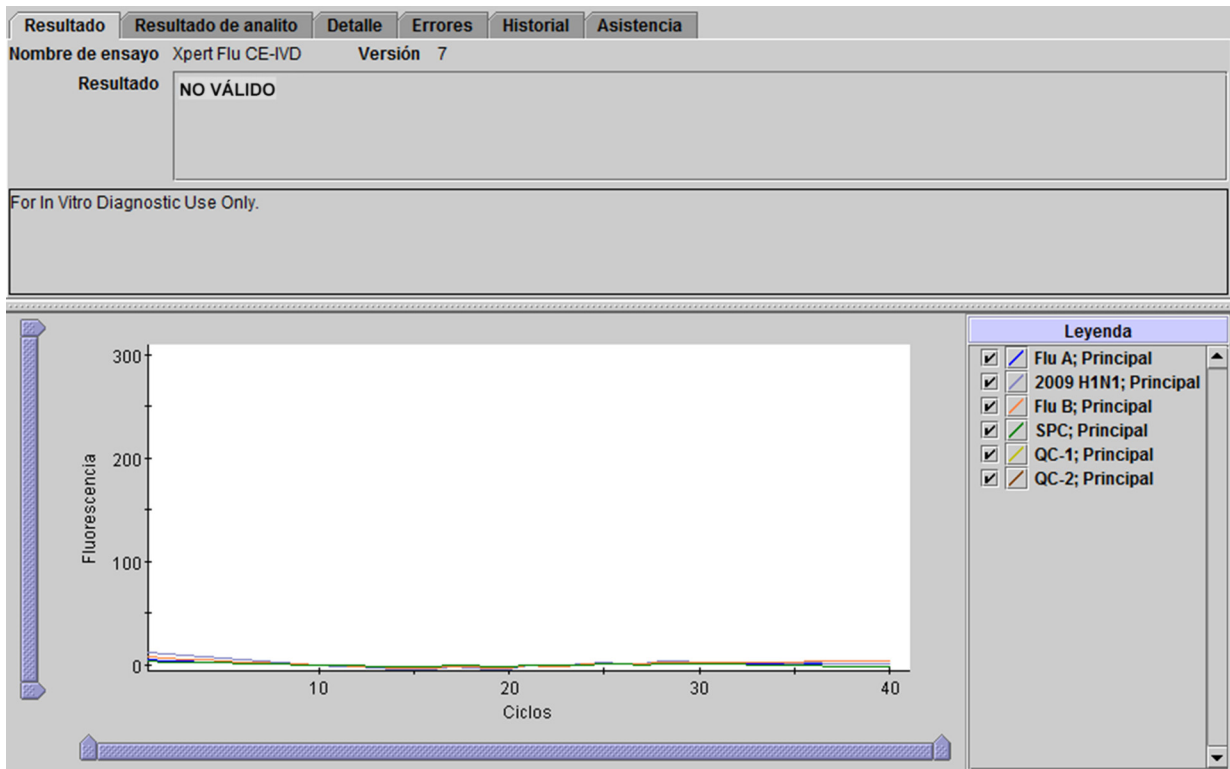


Figura 6. Ventana Ver resultados (View Results) de GeneXpert Dx: Ejemplo de un Resultado no válido (el CPM no cumple los criterios de aceptación)

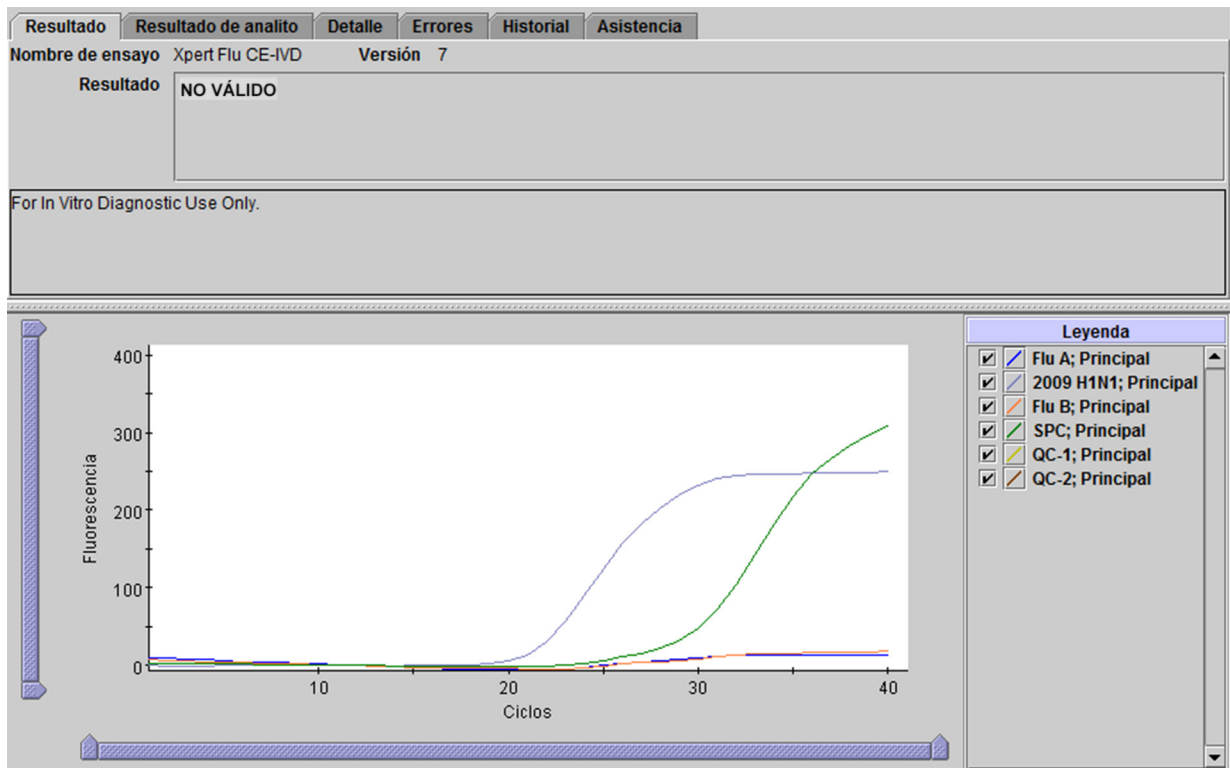


Figura 7. Ventana Ver resultados (View Results) de GeneXpert Dx: Ejemplo de un resultado no válido (gripe A negativo y gripe 2009 H1N1 positivo)

Tabla 1. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Flu

Resultado	Interpretación
<b>POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE);</b> <b>2009 H1N1 NO DETECTADO (2009 H1N1 NOT DETECTED);</b> <b>NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)</b> (Figura 2)	Se ha detectado ARN diana de la gripe A; No se ha detectado ARN diana del 2009 H1N1; No se ha detectado ARN diana de la gripe B. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe A tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>CPM – no aplicable (NA); el CPM se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<b>POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE);</b> <b>2009 H1N1 DETECTADO (2009 H1N1 DETECTED);</b> <b>NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)</b> (Figura 3)	Se ha detectado ARN diana de la gripe A; Se ha detectado ARN diana del 2009 H1N1; No se ha detectado ARN diana de la gripe B. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe A tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>La diana de la gripe 2009 H1N1 tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>CPM – no aplicable (NA); el CPM se omite, ya que la amplificación de la diana de los virus de la gripe A y 2009 H1N1 puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<b>NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE);</b> <b>2009 H1N1 NO DETECTADO (2009 H1N1 NOT DETECTED);</b> <b>POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)</b> (Figura 4)	No se ha detectado ARN diana de la gripe A; No se ha detectado ARN diana del 2009 H1N1; Se ha detectado ARN diana de la gripe B. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe B tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>CPM – no aplicable (NA); el CPM se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe B puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<b>NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE);</b> <b>2009 H1N1 NO DETECTADO (2009 H1N1 NOT DETECTED);</b> <b>NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)</b> (Figura 5)	No se ha detectado ARN diana de la gripe A; No se ha detectado ARN diana del 2009 H1N1; No se ha detectado ARN diana de la gripe B. El CPM satisface los criterios de aceptación. <ul style="list-style-type: none"> <li>Los ARN diana de la gripe A, la gripe 2009 H1N1 y la gripe B no se detectan.</li> <li>CPM – SUPERADO (PASS); El CPM tiene un Ct dentro del intervalo válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>

**Nota** Los siguientes dos resultados, si bien son posibles, son infecciones que rara vez se presentan juntas.

Resultado	Interpretación
<p><b>POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE);</b>  <b>2009 H1N1 NO DETECTADO (2009 H1N1 NOT DETECTED);</b>  <b>POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)</b></p>	<p>Se ha detectado ARN diana de la gripe A; No se ha detectado ARN diana del 2009 H1N1; Se ha detectado ARN diana de la gripe B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La diana de la gripe A tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>• La diana de la gripe B tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>• CPM – no aplicable (NA); el CPM se omite, ya que la amplificación de la diana de los virus de la gripe A y gripe B puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<p><b>POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE);</b>  <b>2009 H1N1 DETECTADO (2009 H1N1 DETECTED);</b>  <b>POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)</b></p>	<p>Se ha detectado ARN diana de la gripe A; Se ha detectado ARN diana del 2009 H1N1; Se ha detectado ARN diana de la gripe B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La diana de la gripe A tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>• La diana de la gripe 2009 H1N1 tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>• La diana de la gripe B tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>• CPM – no aplicable (NA); el CPM se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A y gripe B puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<p><b>NO VÁLIDO (INVALID)</b>            (Figura 6 y Figura 7)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El CPM no satisface los criterios de aceptación. No puede determinarse la presencia o ausencia de los ARN diana (Figura 6). Repita la prueba según las instrucciones del Apartado 14.2, Procedimiento de repetición de la prueba.               <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPM – NO SUPERADO (FAIL); el resultado del CPM es negativo, el Ct del CPM no está dentro del intervalo válido y el valor extremo está por debajo del valor mínimo configurado.</li> <li>• Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul> </li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>2. No puede determinarse la presencia o ausencia del ARN diana de la gripe 2009 H1N1 (Figura 7). Repita la prueba según las instrucciones del Apartado 14.2, Procedimiento de repetición de la prueba.               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARN diana de la gripe A y de la gripe B no detectado; ARN diana de la gripe 2009 H1N1 detectado.</li> <li>• CPM – no aplicable (NA); el CPM se omite porque una diana está amplificada.</li> <li>• Comprobación de la sonda (Probe Check) – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>ERROR</b></p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de los ARN diana de la gripe A, la gripe 2009 H1N1 ni la gripe B. Repita la prueba según las instrucciones del Apartado 14.2, Procedimiento de repetición de la prueba.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2009 H1N1 – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Gripe A – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Gripe B – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• CPM – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda (Probe Check) – NO SUPERADO (FAIL)<sup>a</sup>; todos o uno de los resultados de comprobación de la sonda son incorrectos.</li> </ul>

Resultado	Interpretación
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de los ARN diana de la gripe A, la gripe 2009 H1N1 ni la gripe B. Repita la prueba según las instrucciones del Apartado 14.2, Procedimiento de repetición de la prueba. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el usuario detiene una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2009 H1N1 – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Gripe A – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Gripe B – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• CPM – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda (Probe Check) – no aplicable (NA).</li> </ul>

- a. Si la comprobación de la sonda ha sido correcta, el error se debe a que se ha excedido el intervalo aceptable del límite máximo de presión o al fallo de un componente del sistema.

## 14. Repeticiones de la prueba

### 14.1 Motivos para repetir el ensayo

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del Apartado 14.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica una o más de las siguientes causas:
  - Ha fallado el CPM de control;
  - No se ha detectado ARN diana de la gripe A y se ha detectado ARN diana del 2009 H1N1;
  - La muestra no se procesó correctamente o la PCR se inhibió.
- Un resultado de **ERROR** indica que se ha cancelado el ensayo. Esto puede deberse a: llenado incorrecto del tubo de reacción; detección de un problema de integridad de la sonda de reactivo; o superación del límite máximo de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el usuario detuvo una prueba que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

### 14.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba después de haber obtenido un resultado indeterminado, utilice un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el cartucho).

Para los exudados nasofaríngeos, utilice 300 µL de la muestra sobrante del tubo de UTM original.

Para los lavados/aspirados nasales, utilice 300 µL de la muestra sobrante diluida del tubo de UTM de 3 mL.

1. Saque un cartucho nuevo del kit.
2. Invierta el tubo de UTM cinco veces para mezclar la muestra.
3. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia limpia de 300 µL (suministrada), transfiera 300 µL (una carga) de la muestra diluida a la cámara del cartucho que tiene la abertura grande para las muestras (consulte la Figura 1).
4. Cierre la tapa del cartucho.

## 15. Limitaciones

- El rendimiento del ensayo Xpert Flu se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. La modificación de estos procedimientos puede alterar el rendimiento de la prueba.
- Se recomienda seguir las prácticas de laboratorio de referencia y cambiarse de guantes entre manipulaciones de muestras de pacientes para evitar la contaminación de las muestras o de los reactivos.
- Los resultados del ensayo Xpert Flu deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico.
- Pueden obtenerse resultados erróneos de la prueba debido a la recogida incorrecta de la muestra, a no seguirse los procedimientos recomendados para la recogida, manipulación y conservación de las muestras, a un error técnico, a la confusión de la muestra o a que el número de microorganismos en la muestra sea demasiado bajo para detectarse mediante la prueba. La observación atenta de las instrucciones de este prospecto es necesaria para evitar resultados erróneos.
- Los resultados negativos no descartan la infección por el virus de la gripe y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.
- Los resultados del ensayo Xpert Flu deben correlacionarse con la historia clínica, datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico que evalúa al paciente.
- El ácido nucleico viral puede persistir *in vivo*, independientemente de la viabilidad del virus. La detección de los analitos diana no implica que los virus correspondientes sean infecciosos, ni que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- Esta prueba se ha evaluado para uso exclusivo con material de muestras de origen humano.
- Si el virus muta en la región diana, es posible que el virus de la gripe no se detecte o que su detección sea menos predecible.
- La prueba es de carácter cualitativo y no proporciona un valor cuantitativo del microorganismo presente detectado.
- Esta prueba no ha sido evaluada para pacientes sin signos y síntomas de infección gripal.
- Esta prueba no ha sido evaluada para monitorear el tratamiento de la infección gripal.
- Esta prueba no ha sido evaluada para la detección sistemática de la presencia de gripe en sangre o hemoderivados.
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos bacterianos o virales.
- Solo se ha evaluado el efecto de las sustancias interferentes enumeradas en el interior. La interferencia de otras sustancias diferentes de las descritas puede dar lugar a resultados erróneos.
- La reactividad cruzada con microorganismos de las vías respiratorias distintos de los que contiene este ensayo puede dar lugar a resultados erróneos.
- Este ensayo no ha sido evaluado para pacientes que reciben la vacuna contra la gripe por vía intranasal.
- Este ensayo no ha sido evaluado para personas inmunodeficientes.

## 16. Características de rendimiento

### 16.1 Rendimiento clínico

Las características de rendimiento del ensayo Xpert Flu se evaluaron en cuatro centros de Estados Unidos. Debido a la baja prevalencia de los virus de gripe y la dificultad para obtener muestras frescas positivas de gripe, la población de muestras para este estudio se complementó con muestras archivadas congeladas.

Los sujetos incluyeron personas cuya atención médica de rutina exigía la toma de muestras de lavado/aspirado nasal o exudado nasofaríngeo para pruebas de gripe. En el caso de los sujetos que reunían los requisitos de participación, se obtuvieron alícuotas de muestras sobrantes para analizarlas con el ensayo Xpert Flu y las pruebas de referencia, y la atención de los pacientes continuó en el centro de acuerdo con la práctica habitual.

El rendimiento del ensayo Xpert Flu (denominado a efectos de este apartado de Rendimiento clínico como nuevo ensayo Xpert Flu) se ha comparado con el ensayo Xpert Flu comercializado actualmente en EE. UU. (denominado a efectos de este apartado de Rendimiento clínico como ensayo Xpert Flu). Se llevó a cabo una secuenciación bidireccional para resolver cualquier discrepancia entre ensayos.

## 16.2 Resultados generales

Se examinó un total de 482 muestras (255 exudados nasofaríngeos y 227 de lavado/aspirado nasal) mediante ambos ensayos Xpert Flu.

En comparación con el ensayo Xpert Flu, el nuevo ensayo Xpert Flu demostró una concordancia positiva y negativa para la detección de gripe A en exudados nasofaríngeos del 100 % y del 98,6 %, respectivamente (Tabla 2). Las concordancias positiva y negativa del nuevo ensayo Xpert Flu para la gripe A subtipo 2009 H1N1 con muestras de exudado nasofaríngeo fueron del 100 % y el 99,6 %, respectivamente (Tabla 3). Las concordancias positiva y negativa del nuevo ensayo Xpert Flu para la gripe B con muestras de exudado nasofaríngeo fueron del 100 % y del 95,7 %, respectivamente (consulte la Tabla 4).

**Tabla 2. Rendimiento del nuevo ensayo Xpert Flu con muestras de exudados nasofaríngeos: Gripe A**

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Total
Nuevo Xpert Flu	Pos.	48	3 <sup>a</sup>	51
	Neg.	0	204	204
	Total	48	207	255
	Concordancia positiva:		100 % (95 % IC: 94,7-100)	
Concordancia negativa:		98,6 % (95 % IC: 95,8-99,5)		

a. Resultados discrepantes de pruebas por secuenciación: 3 de 3 Gripe A positivo (1 de el 3 también fue positivo para H1N1).

**Tabla 3. Rendimiento del nuevo ensayo Xpert Flu en muestras de exudado nasofaríngeo: Gripe A, 2009 H1N1**

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Total
Nuevo Xpert Flu	Pos.	21	1 <sup>a</sup>	22
	Neg.	0	233	233
	Total	21	234	255
	Concordancia positiva:		100 % (95 % IC: 88,6-100)	
Concordancia negativa:		99,6 % (95 % IC: 97,6-99,9)		

a. Resultados discrepantes de pruebas por secuenciación: 1 de 1 H1N1 positivo.

**Tabla 4. Rendimiento del nuevo ensayo Xpert Flu en muestras de exudado nasofaríngeo: Gripe B**

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Total
Nuevo Xpert Flu	Pos.	67	8 <sup>a</sup>	75
	Neg.	0	180	180
	Total	67	188	255
	Concordancia positiva:		100 % (95 % IC: 96,1-100)	
Concordancia negativa:		95,7 % (95 % IC: 91,8-97,8)		

a. Resultados discrepantes de pruebas por secuenciación: 8 de 8 Gripe B positivo.

En comparación con el ensayo Xpert Flu, el nuevo ensayo Xpert Flu demostró una concordancia positiva y negativa para la detección de gripe A en muestras de lavado/aspirado nasal del 100 % y del 96,0 %, respectivamente (Tabla 5). Las concordancias positiva y negativa del nuevo ensayo Xpert Flu para la gripe A subtipo 2009 H1N1 con muestras de lavado/aspirado nasal fueron del 100 % y 99,5 % (Tabla 6). Las concordancias positiva y negativa del nuevo ensayo Xpert Flu para la gripe B con muestras de lavado/aspirado nasal fueron del 100 % y del 98,9 %, respectivamente (Tabla 7).

**Tabla 5. Rendimiento del nuevo ensayo Xpert Flu en muestras de lavado/aspirado nasal: Gripe A**

Nuevo Xpert Flu	Xpert Flu			
		Pos.	Neg.	Total
Pos.		101	5 <sup>a</sup>	106
Neg.		0	121	121
Total		101	126	227
		Concordancia positiva:	100 % (95 % IC: 97,4-100)	
		Concordancia negativa:	96,0 % (95 % IC: 91,1-98,3)	

a. Resultados discrepantes de pruebas por secuenciación: 5 de 5 Gripe A positivo (1 de el 5 también fue positivo para H1N1).

**Tabla 6. Rendimiento del nuevo ensayo Xpert Flu en muestras de lavado/aspirado nasal: Gripe A, 2009 H1N1**

Nuevo Xpert Flu	Xpert Flu			
		Pos.	Neg.	Total
Pos.		20	1 <sup>a</sup>	21
Neg.		0	206	206
Total		20	207	227
		Concordancia positiva:	100 % (95 % IC: 88,1-100)	
		Concordancia negativa:	99,5 % (95 % IC: 97,3-99,9)	

a. Resultados discrepantes de pruebas por secuenciación: 1 de 1 H1N1 positivo.

**Tabla 7. Rendimiento del nuevo ensayo Xpert Flu en muestras de lavado/aspirado nasal: Gripe B**

Nuevo Xpert Flu	Xpert Flu			
		Pos.	Neg.	Total
Pos.		47	2 <sup>a</sup>	49
Neg.		0	178	178
Total		47	180	227
		Concordancia positiva:	100 % (95 % IC: 94,6-100)	
		Concordancia negativa:	98,9 % (95 % IC: 96,0-99,7)	

a. Resultados discrepantes de pruebas por secuenciación: 2 de 2 Gripe B positivo.



## 17. Rendimiento analítico

### 17.1 Sensibilidad analítica (límite de detección)

Se realizaron estudios a fin de determinar el límite de detección (LD) analítico de 2 cepas de gripe A estacional (H1N1), 2 de gripe A estacional (H3N2), 2 de gripe A 2009 H1N1 y 2 de gripe B diluidas en una matriz nasofaríngea experimental. El LD se define como la concentración más baja (dosis infecciosa en el tejido de cultivo [TCID<sub>50</sub>/mL]) por muestra que puede distinguirse de forma reproducible en las muestras negativas con una confianza del 95 % o la concentración más baja a la que 19 de 20 réplicas son positivas. Cada cepa se analizó en réplicas de 20 por concentración de virus.

El límite de detección se determinó empíricamente como la primera concentración que tuvo 19/20 o 20/20 resultados positivos. Los valores de puntos del LD de cada cepa analizada se resumen en la Tabla 8 hasta la Tabla 11.

**Tabla 8. LD (TCID<sub>50</sub>/mL) – Gripe estacional A H1N1**

ID de la cepa - Subtipo de gripe A H1N1	LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /mL) [al menos 19/20 positivo]	Regresión probit (TCID <sub>50</sub> /mL)		
		LD Estimación de puntos	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
A/Brisbane/59/07	0,2 (19/20)	0,2	0,14	0,23
A/Nueva Caledonia/20/1999	30 (20/20)	12,7	10,4	17,01

**Tabla 9. LD (TCID<sub>50</sub>/mL) – Gripe estacional A H3N2**

ID de la cepa - Subtipo de gripe A H3N2	LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /mL) [al menos 19/20 positivo]	Regresión probit (TCID <sub>50</sub> /mL)		
		LD Estimación de puntos	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
A/Perth/16/2009	1 (20/20)	0,2	0,1	0,3
A/Victoria/361/2011	0,5 (20/20)	0,4	0,3	0,6

**Tabla 10. LD (TCID<sub>50</sub>/mL) – Gripe A 2009 H1N1**

ID de la cepa - Subtipo de gripe A 2009 H1N1	LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /mL) [al menos 19/20 positivo]	Regresión probit (TCID <sub>50</sub> /mL)		
		LD Estimación de puntos	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
A/Porcina NY/01/2009	0,5 (20/20)	0,4	0,3	0,6
A/Porcina Canadá/6294	100 (20/20)	93,3	82,5	113,3

**Tabla 11. LD (TCID<sub>50</sub>/mL) – Gripe B**

ID de la cepa - Gripe B	LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /mL) [al menos 19/20 positivo]	Regresión probit (TCID <sub>50</sub> /mL)		
		LD Estimación de puntos	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
B/Florida/07/04	0,9 (20/20)	0,4	0,3	0,5
B/Wisconsin/01/10	25 (19/20)	18,1	14,2	26,9

**17.2 Especificidad analítica (exclusividad)**

La especificidad analítica del ensayo Xpert Flu se evaluó mediante el análisis de un grupo de 40 cultivos que constaban de 18 patógenos virales, 21 bacterianos y una levadura, representativos de aquellos que se encuentran comúnmente en las vías respiratorias o pueden encontrarse en la nasofaringe. Tres réplicas de todas las cepas bacterianas y de levaduras se analizaron a concentraciones  $\geq 10^6$  UFC/mL. Se analizaron tres réplicas de todos los virus a concentraciones  $\geq 10^4$  TCID<sub>50</sub>/mL. Se analizaron ácidos nucleicos purificados (copias/mL) de una cepa de virus (citomegalovirus) y de una cepa bacteriana (*Bordetella pertussis*). La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12. Especificidad analítica del ensayo Xpert Flu<sup>a</sup>**

Cepa	Concentración (por cartucho)	Gripe A	Gripe A 2009 H1N1	Gripe B
Adenovirus tipo 7A	1,1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Adenovirus tipo 1	1,0x10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Coronavirus humano 229E	2,5x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Coronavirus humano OC43	5,6x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Citomegalovirus <sup>b</sup>	4,7x10 <sup>7</sup> Copias/mL	-	-	-
Tipo de enterovirus 71	3,5x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Virus de Epstein-Barr	7,1x10 <sup>8</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Tipo de virus de parainfluenza 1	1,1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Tipo de virus de parainfluenza 2	3,1x10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Tipo de virus de parainfluenza 3	1,9x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Virus del sarampión	6,3x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Metapneumovirus humano	3,8x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Virus de las paperas	6,3x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Virus sincitial respiratorio A	5,3x10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Virus sincitial respiratorio B	1,2x10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Tipo de HSV humano 1	3,1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Tipo de rinovirus humano 4	1,2x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Virus ECHO 11	3,3x10 <sup>8</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-
Bordetella pertussis <sup>c</sup>	5000 ng/mL	-	-	-
Chlamydia pneumoniae	5x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Corynebacterium xerosis	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Escherichia coli	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Proteus vulgaris	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Proteus mirabilis	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Klebsiella pneumoniae	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Haemophilus influenzae	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Lactobacillus crispatus	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Legionella pneumophila	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-

Tabla 12. Especificidad analítica del ensayo Xpert Flu<sup>a</sup> (Continuación)

Cepa	Concentración (por cartucho)	Gripe A	Gripe A 2009 H1N1	Gripe B
Moraxella catarrhalis	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Mycobacterium tuberculosis (cepa BCG)	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Mycoplasma pneumoniae	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Neisseria meningitides	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Neisseria cinneria	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Staphylococcus aureus	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Staphylococcus epidermidis	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Streptococcus pneumoniae	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Streptococcus pyogenes	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Streptococcus salivarius	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-
Candida albicans	1x10 <sup>6</sup> UFC/mL	-	-	-

- a. No se ha evaluado la reactividad cruzada con otras cepas de origen porcino.  
b. Se realizó una prueba de ácidos nucleicos para citomegalovirus.  
c. Se realizó una prueba de ácidos nucleicos para *Bordetella pertussis*.

### 17.3 Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica del ensayo Xpert Flu se evaluó con cuarenta y una (41) cepas de gripe A (subtipos H1N1, H3N2, H5N2, H5N1 y H7N3), gripe A 2009 H1N1 y gripe B. De esas, se incluyeron gripe A subtipo H1N1 (10), gripe A subtipo H3N2 (8), gripe A subtipo H3N2v (2), gripe A subtipo 2009 H1N1 (6), gripe A subtipo H5N1 (1), gripe A subtipo H5N2 (1), gripe A subtipo H7N3 (1) y gripe B (12). Ocho de las cuarenta y una cepas de gripe evaluadas en este estudio se analizaron a la concentración LD, mientras que todas las demás se analizaron empleando existencias víricas en 5-250 TCID<sub>50</sub>/mL. Se analizaron tres (3) réplicas de cada cepa. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo Xpert Flu

Cepa	TCID <sub>50</sub> /mL	Gripe A	Gripe A 2009 H1N1	Gripe B
A/Porcina/Iowa/15/30 (Porcina H1N1)	50	+	-	-
A/Mal/302/54 (H1N1)	50	+	-	-
A/Nueva Jersey/8/76 (H1N1)	250	+	-	-
A/Nueva York/55/2004 (H1N1)	50	+	-	-
A/PR/8/34 (H1N1)	100	+	-	-
A/Denver/1/57 (H1N1)	250	+	-	-
A/Brisbane/59/07 <sup>a</sup> (H1N1)	0,2	+	-	-
A/Nueva Caledonia/20/1999 <sup>a</sup> (H1N1)	30	+	-	-
A/WS/33 (H1N1)	5	+	-	-
A/Taiwán/42/06 (H1N1)	50	+	-	-
A/Aichi/2/68 (H3N2)	100	+	-	-
A/Hawái/15/2001 (H3N2)	50	+	-	-
A/Hong Kong/8/68 (H3N2)	50	+	-	-

**Tabla 13. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo Xpert Flu (Continuación)**

Cepa	TCID <sub>50</sub> /mL	Gripe A	Gripe A 2009 H1N1	Gripe B
A/Port Chalmers/1/73 (H3N2)	50	+	-	-
A/Wisconsin/67/05 (H3N2)	50	+	-	-
A/Perth/16/2009 <sup>a</sup> (H3N2)	1	+	-	-
A/Victoria/361/2011 <sup>a</sup> (H3N2)	0,5	+	-	-
A/Brisbane/10/07 (H3N2)	25	+	-	-
A/Indiana/08/2011 (H3N2v)	5	+	-	-
A/Minnesota/11/2010 (H3N2v)	250	+	-	-
A/California/7/2009 (09 H1N1)	0,5	+	+	-
A/Porcina NY/03/2009 (09 H1N1)	250	+	+	-
A/WI/929-S1 (09 H1N1)	50	+	+	-
A/Canadá/6294 <sup>a</sup> (09 H1N1)	100	+	+	-
A/Porcina NY/01/2009 <sup>a</sup> (09 H1N1)	0,5	+	+	-
A/Porcina NY/02/2009 (09 H1N1)	100	+	+	-
A/Anhui/02/2005/PR8-IBCDC-RG5 (H5N1) <sup>b</sup>	1,2e-4 <sup>b</sup>	+	-	-
A/pollo/NJ/15086-3/94 (H7N3) <sup>b</sup>	1,2e-4 <sup>b</sup>	+	-	-
A/Mallard/WI/34/75 (H5N2) <sup>b</sup>	3,9e-4 <sup>b</sup>	+	-	-
B/Allen/45	50	-	-	+
B/Florida/04/06	50	-	-	+
B/Florida/02/06	25	-	-	+
B/GL/1739/54	50	-	-	+
B/Hong Kong/5/72	250	-	-	+
B/Lee/40	50	-	-	+
B/Malasia/2506/04	50	-	-	+
B/Taiwán/2/62	50	-	-	+
B/Maryland/1/59	5	-	-	+
B/Panamá/45/90	5	-	-	+
B/Florida/07/04 <sup>a</sup>	0,9	-	-	+
B/Wisconsin/01/2010 <sup>a</sup>	25	-	-	+

a. Cepas (n=8) usadas en el estudio del LD analítico (D16266) y analizadas a la concentración del límite de detección.

b. Concentración expresada en picogramos/μL.

#### 17.4 Estudio de sustancias interferentes

En un estudio no clínico, se evaluaron posibles sustancias interferentes que pueden estar presentes en la nasofaringe directamente en relación con el rendimiento del ensayo Xpert Flu. Las sustancias que pueden interferir en la nasofaringe son, entre otras: sangre, secreciones nasales o mucosidad, y medicamentos nasales y faríngeos dirigidos a aliviar la congestión, la sequedad o la irritación nasal, o bien los síntomas asmáticos y alérgicos, así como los antibióticos y los antiviricos. Las sustancias analizadas se indican en la Tabla 11 junto con los principios activos y las concentraciones analizadas.

Se analizaron muestras negativas (n=8) con cada sustancia para determinar el efecto sobre el rendimiento del control de procesamiento de las muestras (CPM). Se analizaron muestras positivas (n=8) por cada sustancia con 2 cepas de gripe estacional A H1N1 (A/Brisbane/59/07 y A/Nueva Caledonia/20/1999), 2 cepas de gripe estacional A H3N2 (A/Perth/16/09 y A/Victoria/361/2011), 2 cepas de gripe A 2009 H1N1 (A/PorcinaNY/01/2009 y A/PorcinaNY/02/2009) y 2 cepas de gripe B (B/Wisconsin/01/2011 y B/Florida/07/04) agregadas cerca del LD analítico establecido para cada colonia.

Todos los resultados se compararon con controles positivos y negativos preparados en medio de transporte universal (UTM, por sus siglas en inglés). Todas las muestras positivas y negativas se detectaron correctamente con el ensayo Xpert Flu.

Ninguna de las sustancias que podían interferir dio lugar a una diferencia de Ct de  $\geq 1$  ciclo en comparación con los controles de tampón, y no se detectaron falsos resultados negativos.

Ninguna de las sustancias que podían interferir mostró un efecto inhibitor estadísticamente significativo sobre el rendimiento del CPM en muestras negativas (valor de  $p = >0,05$ ).

Todas las muestras positivas de gripe A se detectaron correctamente “**POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 NO DETECTADO (2009 H1N1 NOT DETECTED); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)**” usando el ensayo Xpert Flu.

Todas las muestras positivas de gripe A 2009 H1N1 se detectaron correctamente “**POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 DETECTADO (2009 H1N1 DETECTED); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)**” usando el ensayo Xpert Flu.

Todas las muestras positivas de gripe B se detectaron correctamente “**NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE); 2009 H1N1 NO DETECTADO (2009 H1N1 NOT DETECTED); POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)**” usando el ensayo Xpert Flu.

**Tabla 14. Sustancias potencialmente interferentes en el ensayo Xpert Flu**

Sustancia	Descripción/Principio activo	Concentración analizada
Sangre (humana)	N/C	1 % (v/v)
Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina o porcina)	2,5 % (p/v)
Gotas nasales Neo-Syneprine®	Clorhidrato de fenilefrina	15 % (v/v)
Aerosol nasal Anefrin	Clorhidrato de oximetazolina	15 % (v/v)
Zicam® Gel nasal	Luffa operculata, galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, azufre	15 % (v/v)
Aerosol nasal salino	Cloruro de sodio con conservantes	15 % (v/v)
Antibiótico en forma de pomada nasal	Mupirocina	10 mg/mL
Antibacteriano sistémico	Tobramicina	4,0 µg/mL
Antivírico	Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	7,5 mg/mL
Pastillas para la garganta, anestesia bucal y analgésico	Mentol	1,7 mg/mL

### 17.5 Estudio de contaminación por arrastre

Se llevó a cabo un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso previenen la contaminación por arrastre en muestras negativas procesadas después de muestras positivas muy altas en el mismo módulo GeneXpert. El estudio consistió en una muestra negativa procesada en el mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra positiva muy alta de gripe A subtipo 2009 H1N1 (aproximadamente  $10^6$  TCID<sub>50</sub>/prueba) y de gripe B (aproximadamente  $10^6$  TCID<sub>50</sub>/prueba). Este patrón de análisis se repitió 20 veces en un solo módulo GeneXpert, con un total de 41 ciclos que arrojaron 20 muestras positivas y 21 negativas. Las 20 muestras positivas se detectaron correctamente **POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); H1N1 DETECTADO (2009 H1N1 DETECTED); POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)**. Las 21 muestras negativas se detectaron correctamente **NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE); H1N1 NO DETECTADO (2009 H1N1 NOT DETECTED); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)**.

## 18. Bibliografía

1. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
2. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
3. Center for Disease Control and Prevention, Seasonal Influenza. <http://www.cdc.gov>
4. Accessed on September 19, 2012.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
6. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; ([http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_labworkers.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm)).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 19. Ubicación de las sedes centrales de Cepheid

### Oficinas centrales corporativas

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
Estados Unidos  
Teléfono: + 1 408 541 4191  
Fax: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Oficinas centrales europeas

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
Francia  
Teléfono: + 33 563 825 300  
Fax: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 20. Asistencia técnica

Antes de ponerse en contacto con el servicio técnico de Cepheid, reúna la información siguiente:

- Nombre del producto
- Número de lote
- Número de serie del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, número TAG de servicio técnico del PC.












### Información de contacto

Estados Unidos  
Teléfono: + 1 888 838 3222  
Correo electrónico: techsupport@cepheid.com

Francia  
Teléfono: + 33 563 825 319  
Correo electrónico: support@cepheideurope.com

La información de contacto de todas las oficinas del servicio técnico de Cepheid está disponible en nuestro sitio web:  
[www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 21. Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Marca CE – Conformidad europea
	No volver a utilizar
	Código de lote
	Consulte las instrucciones de uso
	Precaución
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene una cantidad suficiente para <n> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Limitación de temperatura
	Riesgos biológicos
	Atención



Cepheid AB  
 Rontgenvagen 5  
 SE-171 54 Solna  
 Suecia  
 Producto de Suecia

