

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/ Flu/RSV

REF XPCOV2/FLU/RSV-10

Instrucciones de uso

Para utilizar con el sistema GeneXpert con pantalla táctil

IVD CE

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2020-2022 Cepheid.

Cepheid®, el logotipo de Cepheid, GeneXpert® y Xpert® son marcas comerciales de Cepheid, registradas en los EE. UU. y otros países.

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO OTORGA AL COMPRADOR EL DERECHO INTRANSFERIBLE DE UTILIZARLO SEGÚN ESTAS INSTRUCCIONES DE USO. NO SE OTORGA NINGÚN OTRO DERECHO DE FORMA EXPRESA, IMPLÍCITA O POR IMPEDIMENTO LEGAL. LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO TAMPOCO OTORGA NINGÚN DERECHO DE REVENTA.

© 2020-2022 Cepheid.

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

1 Nombre patentado

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

2 Denominación común o habitual

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

3 Indicaciones

La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV es una prueba de RT-PCR multiplexada en tiempo real, indicada para la detección cualitativa y diferenciación simultáneas del ARN de los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y virus respiratorio sincitial (RSV) en muestras de hisopos nasofaríngeos, hisopos nasales o lavado/aspirado nasal, recogidas de personas con sospecha de infección respiratoria de origen vírico. Los signos y síntomas clínicos de una infección respiratoria de origen vírico causada por los virus SARS-CoV-2, de la gripe y RSV pueden ser similares.

Los resultados permiten la detección y diferenciación simultáneas del ARN de los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV en muestras clínicas. Los resultados positivos indican la presencia del virus identificado, pero no descartan una infección bacteriana ni la coinfección con otros patógenos no detectados por la prueba.

Los resultados negativos no descartan la infección por los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV, y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes ni otras decisiones relacionadas con su atención. Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, los antecedentes del paciente y la información epidemiológica.

3.1 Usuario/entorno previsto

La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV debe ser utilizada por usuarios que hayan recibido formación para la realización de pruebas de laboratorio y ensayos en entornos cercanos al paciente.

4 Resumen y explicación

El 31 de diciembre de 2019 se notificó inicialmente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un brote de enfermedad respiratoria de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.¹ Las autoridades chinas identificaron un nuevo coronavirus (2019-nCoV) que se ha propagado por todo el mundo desde entonces, causando una pandemia de la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19). La COVID-19 se asocia a diversos resultados clínicos, incluidas la infección asintomática, la infección leve de las vías respiratorias altas, la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas (con neumonía e insuficiencia respiratoria) y, en algunos casos, la muerte. El Comité internacional para la taxonomía de virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) cambió en nombre del virus a SARS-CoV-2.²

La gripe es una infección vírica contagiosa de las vías respiratorias. La gripe se transmite principalmente por vía aérea (es decir, a través de la tos o los estornudos) y suele alcanzar los niveles máximos de transmisión en los meses de invierno. Los síntomas incluyen con frecuencia fiebre, escalofríos, cefalea, decaimiento, tos y congestión de los senos paranasales. También pueden presentarse, con menor frecuencia, síntomas gastrointestinales (es decir, náuseas, vómitos o diarrea), sobre todo en los niños. Por lo general, 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, que causa mayor morbimortalidad en las poblaciones pediátricas, de edad avanzada e inmunodeprimidas.^{3,4}

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 puede llegar a causar una pandemia. Los virus de la gripe A también pueden infectar a animales como aves, cerdos y caballos. Las infecciones por el virus de la gripe B generalmente están restringidas a los humanos y provocan epidemias menos frecuentemente.⁵ 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 se debe a los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 del virus de la gripe A.

El virus respiratorio sincitial (RSV), un miembro de la familia Pneumoviridae (anteriormente denominada Paramyxoviridae), consta de dos cepas (subgrupos A y B), y es también la causa de una enfermedad contagiosa que afecta principalmente a los niños pequeños y a los ancianos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en tratamiento por trastornos que reduzcan la fortaleza de su sistema inmunitario).⁶ El virus puede permanecer infeccioso durante varias horas sobre juguetes y otras superficies, y causar infecciones de vías respiratorias altas, como resfriados, y bajas, que se manifiestan como bronquiolitis y neumonía.⁶ A los 2 años de edad, la mayoría de los niños ya ha tenido una infección por RSV y, debido a que únicamente desarrollan una inmunidad leve, tanto los niños como los adultos se pueden volver a infectar.⁶ Los síntomas aparecen entre cuatro y seis días después de la infección, suelen ser autolimitantes y duran aproximadamente de una a dos semanas en los niños pequeños. En los adultos, la infección dura unos 5 días y presenta síntomas coherentes con un resfriado, como rinorrea, fatiga, cefalea y fiebre. La temporada de RSV es parecida a la de la gripe, ya que las infecciones comienzan a aumentar durante el otoño hasta principios de la primavera.^{5,6}

Los programas de vigilancia activa, junto con las precauciones para la prevención de infecciones, son componentes importantes para prevenir la transmisión de los virus SARS-CoV-2, de la gripe y RSV. El uso de ensayos que arrojen resultados rápidos para identificar a los pacientes con estos virus puede ser un factor importante para el control eficaz, la elección adecuada del tratamiento y la prevención de brotes extendidos.

La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV es una prueba diagnóstica molecular *in vitro* que permite la detección y la diferenciación del ARN de los virus de la gripe A, gripe B, RSV y SARS-CoV-2, y se basa en una tecnología de amplificación de ácidos nucleicos ampliamente utilizada. La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV contiene cebadores, sondas y controles internos que se utilizan en la RT-PCR para la detección cualitativa y la diferenciación *in vitro* del ARN de los virus de la gripe A, gripe B, RSV y SARS-CoV-2 en muestras de las vías respiratorias altas.

5 Principio del procedimiento

La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV es una prueba diagnóstica automatizada *in vitro* para la detección cualitativa y la diferenciación del ARN de los virus de la gripe A, gripe B, RSV y SARS-CoV-2. La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV se lleva a cabo en los sistemas GeneXpert. Los cebadores y las sondas de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV están diseñados para amplificar y detectar secuencias únicas de las siguientes dianas: genes de la nucleocápside (N2) y de la envoltura (E) del genoma del virus del SARS-CoV-2, matriz de la gripe A (M), polimerasa básica de la gripe A (PB2), proteína ácida de la gripe A (PA), matriz de la gripe B (M), proteína no estructural de la gripe B (NS), y la nucleocápside del RSV A y el RSV B.

Los sistemas GeneXpert automatizan e integran la preparación de muestras, la extracción y amplificación de ácidos nucleicos, y la detección de las secuencias diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de PCR en tiempo real y RT-PCR. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador y software precargado para realizar las pruebas y mostrar los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos desechables de un solo uso, que contienen los reactivos para la RT-PCR y alojan los procesos de la RT-PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *GeneXpert System with Touchscreen Running Cepheid OS Operator Manual*.

La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV incluye los reactivos para la detección de ARN de los virus de la gripe A, gripe B, RSV y SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos, hisopos nasales o lavado/aspirado nasal. El cartucho que utiliza el instrumento GeneXpert incluye, además, un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC). El SPC está presente para controlar el procesamiento adecuado de la muestra y monitorizar la presencia de posibles inhibidores en la reacción de RT-PCR. El SPC también garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción de RT-PCR sean adecuadas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la RT-PCR funcionen correctamente. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos y el llenado del tubo de PCR, y confirma la presencia de todos los componentes de la reacción en el cartucho, lo que incluye el seguimiento de la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

La muestra de hisopo nasofaríngeo, hisopo nasal o lavado/aspirado nasal se recoge y se introduce en un tubo de transporte que contiene 3 ml de medio de transporte de virus o 3 ml de solución salina. La muestra se mezcla brevemente por inversión rápida del tubo de recogida 5 veces. Con la pipeta de transferencia suministrada, se transfiere la muestra a la cámara de

muestras del cartucho de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. El cartucho GeneXpert se carga en la plataforma del sistema GeneXpert, donde la muestra se procesa automáticamente, sin intervención del usuario, y se lleva a cabo la RT-PCR en tiempo real para la detección del ARN del virus.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados

El kit de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV con tubos de reacción integrados	10
Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reactivo de lisis	1,0 ml por cartucho
Reactivo de unión	1,0 ml por cartucho
Reactivo de elución	3,0 ml por cartucho
Reactivo de lavado	0,4 ml por cartucho
Pipetas de transferencia desechables	10-12 por kit
Octavilla	1 por kit
Instrucciones para localizar (e importar) el archivo de definición del ensayo (ADF) y la documentación, por ejemplo las instrucciones de uso, en www.cepheid.com .	
Instrucciones de consulta rápida	2 por kit
Para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress	

Nota Las fichas de datos de seguridad (FDS) están disponibles en www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com, en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)**.

Nota La albúmina sérica bovina (BSA) del interior de las microesferas de este producto se obtuvo y se fabricó exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. Los animales no fueron alimentados con proteínas de rumiantes ni con otras proteínas animales; los animales superaron las pruebas ante y post mórtem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

7 Conservación y manipulación

- Almacene los cartuchos de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV a una temperatura entre 2 y 28 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice cartuchos húmedos o que presenten fugas.

8 Materiales requeridos pero no suministrados

- Hisopo de microcerdas de nylon (Copan REF 502CS01, 503CS01) o equivalente
- Medio de transporte vírico, 3 ml (Copan REF 330C) o equivalente
- Solución salina al 0,9 % (p/v), 3 ml
- Kit de recogida de muestras para virus (Cepheid REF SWAB/B-100, SWAB/M-100, SWAB/F-100) o equivalente
- Instrumento GeneXpert, pantalla táctil con escáner de código de barras incorporado, manual del operador
- Cepheid OS

9 Materiales disponibles pero no suministrados

Los controles externos en forma de virus inactivados pueden obtenerse de ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Control positivo externo: N.º cat. NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Control negativo externo: N.º cat. NATCV9-6C (Coxsackievirus A9)

10 Declaraciones de atención y precaución

10.1 General

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Los resultados positivos indican la presencia de ARN de los virus de la gripe A, gripe B, RSV o SARS-CoV-2.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se ha determinado con los tipos de muestras de hisopos nasales y nasofaríngeos. No se ha evaluado la eficacia diagnóstica de este ensayo con otras muestras o tipos de muestra.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como agentes capaces de transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben manipularse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)⁷ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁸ de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad establecidos por la institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Consulte al personal encargado de los residuos medioambientales de la institución cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados, que pueden contener material amplificado. Las instituciones deben consultar los requisitos de eliminación de residuos peligrosos de sus países respectivos.

10.2 Muestras

- Mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante el transporte de las muestras para garantizar la integridad de las mismas (consulte el apartado 12. Recogida, transporte y conservación de las muestras). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.

10.3 Ensayo/reactivo

- No abra la tapa del cartucho de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, excepto cuando vaya a añadir la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados indeterminados.
- No coloque la etiqueta de identificación de la muestra sobre la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras del cartucho.
- No utilice cartuchos con etiquetas de código de barras dañadas.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- No utilice los reactivos después de su fecha de caducidad.
- Cada cartucho de un solo uso de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV se utiliza para procesar una sola prueba. No reutilice los cartuchos procesados.
- Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes entre la manipulación de una muestra y la de la siguiente.
- En caso de un derrame de muestras o controles, póngase guantes y utilice toallitas de papel para absorber el derrame. A continuación, limpie a fondo la zona contaminada con una solución al 10 % de lejía de uso doméstico recién preparada. Deje un mínimo de dos minutos de tiempo de contacto. Asegúrese de que el área de trabajo esté seca antes de usar etanol desnaturalizado al 70 % para eliminar los residuos de lejía. Espere a que la superficie esté completamente seca.

antes de continuar. O bien, siga los procedimientos habituales del centro en caso de contaminación o derrame. Siga las recomendaciones del fabricante para la descontaminación de los equipos.

- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de residuos medioambientales 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. 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.

11 Peligros químicos^{9,10}

Palabra de advertencia: ATENCIÓN

Declaraciones de peligro del SGA de la ONU

- Nocivo en caso de ingestión.
- Puede ser nocivo en contacto con la piel.
- Provoca irritación ocular.

Declaraciones de precaución del SGA de la ONU

Prevención

- Lavarse concienzudamente las manos tras la manipulación.

Respuesta

- Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
- 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.

12 Recogida, transporte y conservación de las muestras

La recogida, conservación y transporte correctos de las muestras son fundamentales para la eficacia diagnóstica de esta prueba. Si las muestras se recogen, manipulan o transportan incorrectamente, es posible que se obtengan resultados falsos. Consulte el procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos en el apartado 12.1, el procedimiento de recogida de hisopos nasales en el apartado 12.2 y el procedimiento de lavado/aspirado nasal en el apartado 12.3.

Las muestras de hisopos nasofaríngeos, hisopos nasales o lavado/aspirado nasal pueden almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) en medio de transporte de virus durante un máximo de 24 horas o en solución salina durante un máximo de 48 horas antes de realizar la prueba en los sistemas GeneXpert. O bien, las muestras de hisopos nasofaríngeos, hisopos nasales o lavado/aspirado nasal pueden almacenarse refrigeradas (2-8 °C) durante un máximo de siete días en medio de transporte de virus o en solución salina antes de realizar la prueba en los sistemas GeneXpert.

Consulte las Guía de bioseguridad en el laboratorio de la OMS relacionada con la enfermedad causada por el coronavirus de 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos

1. Introduzca el hisopo en una fosa nasal hasta la nasofaringe posterior (consulte la Figura 1).

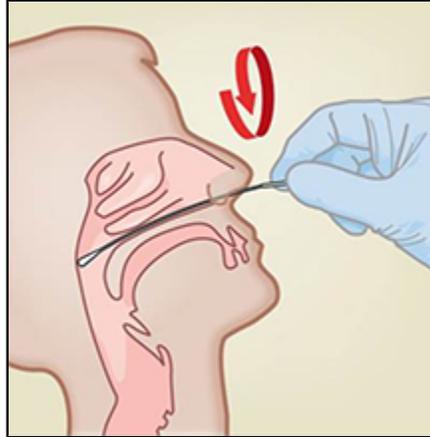


Figura 1. Recogida de hisopos nasofaríngeos

2. Gire el hisopo varias veces, frotándolo firmemente contra la nasofaringe. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus o 3 ml de solución salina.
3. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

12.2 Procedimiento de recogida de hisopos nasales

1. Introduzca un hisopo nasal 1 a 1,5 cm en una fosa nasal. Haga girar el hisopo en contacto con el interior de la fosa nasal durante 3 segundos, al mismo tiempo que aplica presión con un dedo en el exterior de la fosa nasal (consulte la Figura 2).



Figura 2. Recogida de hisopo nasal en la primera fosa nasal

2. Repita el procedimiento en la otra fosa nasal con el mismo hisopo, aplicando presión externa en el exterior de la otra fosa nasal (consulte la Figura 3). Para evitar la contaminación de muestras, no toque con la punta del hisopo nada que no sea el interior de la fosa nasal.



Figura 3. Recogida de hisopo nasal en la segunda fosa nasal

3. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus o 3 ml de solución salina. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

12.3 Procedimiento de recogida de lavado/aspirado nasal

1. Las muestras de lavado/aspirado nasal pueden recogerse siguiendo el procedimiento habitual de la institución. Asimismo, consulte las directrices de la OMS para la recogida de muestras humanas de lavado/aspirado nasal.
2. https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/
3. Con una pipeta de transferencia limpia, transfiera 600 µl de muestra al tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus o 3 ml de solución salina, y después tape el tubo.

13 Procedimiento

13.1 Preparación del cartucho

Importante Inicie la prueba antes de que transcurran 30 minutos desde que añadió la muestra al cartucho.

1. Saque un cartucho del envase.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestra esté cerrado.
3. Mezcle la muestra invirtiendo rápidamente el tubo de transporte de muestras 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Extraiga la pipeta de transferencia de su envoltura.
6. Apriete completamente el bulbo superior de la pipeta de transferencia **hasta que esté totalmente plano**. Mientras sigue manteniendo el bulbo totalmente plano, introduzca la punta de la pipeta en el tubo de transporte de muestras (consulte la Figura 4).

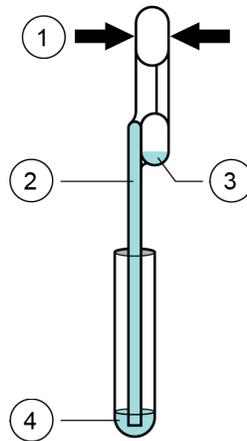


Figura 4. Pipeta de transferencia

Número	Descripción
1	Apriete aquí.
2	Pipeta
3	Bulbo con depósito de desbordamiento
4	Muestra

- Mientras mantiene la pipeta por debajo de la superficie del líquido, suelte lentamente el bulbo superior de la pipeta para llenarla de muestra antes de extraerla del tubo. No hay problema si el líquido pasa al depósito de desbordamiento (consulte la Figura 4). Compruebe que la pipeta no tenga burbujas.
- Para transferir la muestra al cartucho, apriete de nuevo el bulbo superior de la pipeta de transferencia por completo hasta que esté totalmente plano para vaciar el contenido de la pipeta (300 μ l) en la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la Figura 5. Puede quedar algo de líquido en el depósito de desbordamiento. Deseche la pipeta usada.



Figura 5. Cartucho de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV (Vista superior)

Nota Preste atención para dispensar todo el volumen de líquido en la cámara de muestras. Pueden producirse resultados falsos negativos si no se añade suficiente muestra al cartucho.

- Cierre la tapa del cartucho.

13.2 Controles externos

Los controles externos descritos en el apartado 9 están disponibles, pero no se suministran y pueden utilizarse de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, provinciales/estatales y nacionales, según corresponda.

Para analizar un control utilizando la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, lleve a cabo los pasos siguientes:

1. Mezcle el control invirtiendo rápidamente el tubo de control externo 5 veces. Abra la tapa del tubo de control externo.
2. Abra la tapa del cartucho.
3. Con una pipeta de transferencia limpia, transfiera 300 µl (una extracción) de la muestra de control externo a la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la figura 5.
4. Cierre la tapa del cartucho.

13.3 Inicio de la prueba con el GeneXpert system with touchscreen

Importante Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema contenga módulos con la versión 1.2 o posterior del SO de Cepheid, y de que se haya importado el archivo de definición del ensayo Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV en el software.

Importante Este apartado enumera los pasos predeterminados para utilizar el GeneXpert system with touchscreen. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert con pantalla táctil*.

Nota Los pasos que debe seguir pueden variar si el administrador del sistema ha cambiado el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el GeneXpert system with touchscreen:
 - a) Encienda el instrumento GeneXpert II o GeneXpert IV. El interruptor de alimentación se encuentra en la parte posterior del instrumento. Ponga el interruptor en la posición de **encendido (I)**.
 - b) Encienda la pantalla táctil. El interruptor de alimentación se encuentra en la parte posterior de la pantalla táctil. Ponga el interruptor en la posición de **encendido (I)**.
2. Inicie una sesión en el software Cepheid OS con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la pantalla INICIO (HOME), toque **NUEVA PRUEBA (NEW TEST)**.
4. Introduzca una Id. de paciente (Patient ID).
5. Pulse **CONTINUAR (CONTINUE)** y **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
6. Introduzca la Id. muestra (Sample ID).
7. Pulse **CONTINUAR (CONTINUE)** y **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
8. Escanee el código de barras del cartucho. Mantenga el cartucho a unos 10 cm (4 pulg.) del escáner.

Nota Si el código de barras del cartucho de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV no se puede escanear, repita la prueba con un cartucho nuevo.

9. Después de escanear, toque **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
10. Si no ha iniciado sesión, se mostrará la pantalla Introduzca las credenciales para continuar (Enter Credentials to Continue) . Introduzca su nombre de usuario y contraseña y haga clic en **Inicio de sesión (Login)**.
11. Aparece la pantalla Preparación del cartucho (Cartridge Preparation). Vea el vídeo (si es necesario) y prepare el cartucho si aún no lo ha hecho. Toque **CONTINUAR (CONTINUE)**.
12. Cargue el cartucho preparado.
13. Abra la puerta del módulo del instrumento situada debajo de la luz verde parpadeante.
14. Coloque el cartucho en la base del compartimento del módulo, con la etiqueta del cartucho hacia fuera.

Nota No apague ni desenchufe los instrumentos mientras se está realizando una prueba. Si el instrumento GeneXpert o la pantalla táctil se apaga o se desenchufa, la prueba se detendrá.

15. Empuje la puerta del módulo para cerrarla. La puerta se cierra, la luz verde parpadeante se ilumina en verde fijo y aparece la pantalla Carga de la prueba (Test Loading), seguida de la pantalla Ejecución de la prueba (Test Running). Cuando haya finalizado la prueba, aparece la pantalla Prueba finalizada (Test Completed).
16. Retire el cartucho y deséchelo de acuerdo con las directrices de eliminación de residuos peligrosos de su institución.
17. Toque **INFORME (REPORT)** para ver un informe de prueba.

14 Visualización e impresión de los resultados

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *GeneXpert System with Touchscreen Running Cepheid OS Operator Manual*.

15 Control de calidad

15.1 Controles internos

Cada cartucho incluye un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC).

Control de procesamiento de muestras (SPC): Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a la muestra del ensayo de PCR en tiempo real, garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean correctas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR funcionen correctamente. El SPC debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

Control de comprobación de la sonda (PCC): Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para comprobar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

15.2 Controles externos

Los controles externos deben utilizarse de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, estatales/provinciales y nacionales, según corresponda.

16 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert interpreta automáticamente los resultados y los muestra claramente en la ventana **Ver resultados (View Results)**. La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV proporciona los resultados de la prueba basándose en la detección de las respectivas dianas génicas, según los algoritmos.

El formato de los resultados de la prueba presentados variará en función de si el usuario ha elegido utilizar la prueba Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV, Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu o Xpert Xpress_SARS-CoV-2.

La Tabla 1 muestra los resultados posibles cuando se selecciona el modo de la prueba **Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV**.

Tabla 1. Posibles resultados e interpretación de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV

Resultado	Interpretación
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite porque se ha producido la amplificación de la diana del SARS-CoV-2. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe A para el ARN diana de la gripe A1 o el ARN diana de la gripe A2, o las señales de ambos ARN diana, tienen un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado. SPC - N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe A. Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
Gripe B POSITIVO (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe B tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe B. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> La señal del RSV tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana del RSV. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)	<p>No se detecta el ARN diana del SARS-CoV-2; no se detecta el ARN diana de la gripe A; no se detecta el ARN diana de la gripe B; no se detecta el ARN diana del RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> No se ha detectado ARN diana de los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B ni RSV. SPC – SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.

Resultado	Interpretación
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación y no se detecta ninguna de las dianas. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SPC: NO SUPERADO (FAIL); las señales del SPC y del SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV no tienen un Ct dentro del rango válido y su punto extremo está por debajo del valor mínimo configurado. ● Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● RSV: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)^a; no se ha superado uno o todos los resultados de comprobación de la sonda.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● RSV: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: NA
<p>Si el SPC es negativo y los resultados de cualquiera de las dianas son positivos, los resultados de todas las dianas se consideran válidos.</p>	

^a Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable, a que no se añadió muestra o a que falló un componente del sistema.

La Tabla 2 muestra los resultados posibles cuando se selecciona el modo de la prueba **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu**.

Tabla 2. Posibles resultados e interpretación de la prueba Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu

Resultado	Interpretación
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite porque se ha producido la amplificación de la diana del SARS-CoV-2. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe A para el ARN diana de la gripe A1 o el ARN diana de la gripe A2, o las señales de ambos ARN diana, tienen un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado. SPC - N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe A. Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
Gripe B POSITIVO (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe B tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe B. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)	<p>No se detecta el ARN diana del SARS-CoV-2; no se detecta el ARN diana de la gripe A; no se detecta el ARN diana de la gripe B.</p> <ul style="list-style-type: none"> No se ha detectado ARN diana de los virus SARS-CoV-2, gripe A ni gripe B. SPC – SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación y no se detecta ninguna de las dianas. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NO SUPERADO (FAIL); las señales del SPC y del SARS-CoV-2, gripe A y gripe B no tienen un Ct dentro del rango válido y su punto extremo está por debajo del valor mínimo configurado. Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.

Resultado	Interpretación
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana de SARS-CoV-2, gripe A y gripe B. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)^a; no se ha superado uno o todos los resultados de comprobación de la sonda.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana de SARS-CoV-2, gripe A y gripe B. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: NA
<p>Si el SPC es negativo y los resultados de cualquiera de las dianas son positivos, los resultados de todas las dianas se consideran válidos.</p>	

^a Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable, a que no se añadió muestra o a que falló un componente del sistema.

La Tabla 3 muestra los resultados posibles cuando se selecciona el modo de la prueba **Xpert Xpress_SARS-CoV-2**.

Tabla 3. Posibles resultados e interpretación de la prueba Xpert Xpress_SARS-CoV-2

Resultado	Interpretación
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite porque se ha producido la amplificación de la diana del SARS-CoV-2. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>No se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> No se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2. SPC – SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación y no se detecta SARS-CoV-2. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NO SUPERADO (FAIL); las señales del SPC y del SARS-CoV-2 no tienen un Ct dentro del rango válido y su punto extremo está por debajo del valor mínimo configurado. Comprobación de la sonda - SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR	<p>La presencia o ausencia de ARN del SARS-CoV-2 no puede determinarse. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)^a; no se ha superado uno o todos los resultados de comprobación de la sonda.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana de SARS-CoV-2, gripe A y gripe B. Repita la prueba tal como se indica en Procedimiento de repetición de la prueba, en el apartado 17.2. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda: NA

^a Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable, a que no se añadió muestra o a que falló un componente del sistema.

La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV puede realizarse para detectar los virus del SARS-CoV-2, de la gripe y RSV, seleccionando **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV** en el menú **Seleccionar prueba (Select Test)**; para detectar solo los virus del SARS-CoV-2 y de la gripe, seleccionando **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu**; o para detectar únicamente el SARS-CoV-2, seleccionando **Xpert Xpress_SARS-CoV-2**. El modo de la prueba Xpert Xpress_SARS-CoV-2 incluye una función de terminación precoz del ensayo (EAT), que proporciona resultados en menos tiempo cuando las muestras tienen títulos altos, si la señal de la diana de SARS-CoV-2 alcanza un umbral predeterminado antes de que se hayan completado 45 ciclos completos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Cuando los títulos de SARS-CoV-2 sean suficientemente altos para iniciar la función de EAT, es posible que la curva de amplificación del SPC no sea visible y que no se notifiquen sus resultados.

17 Repetición de ensayos

17.1 Razones para repetir la prueba

Si se obtiene alguno de los resultados del ensayo que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente, la PCR se inhibió o la muestra no se recogió correctamente.
- Un resultado de **ERROR** puede deberse, entre otras cosas, a un fallo del control de comprobación de la sonda, a un fallo de algún componente del sistema, a que no se añadió muestra o a que se excedieron los límites máximos de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el cartucho no superó la prueba de integridad, el operador detuvo una prueba que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

Si un control externo deja de actuar según lo esperado, repita la prueba con el control externo o póngase en contacto con Cepheid para recibir asistencia.

17.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba de un resultado indeterminado (**NO VÁLIDO [INVALID]**, **SIN RESULTADO [NO RESULT]** o **ERROR**), utilice un cartucho nuevo.

Use la muestra sobrante del tubo de medio de transporte de muestras original o un nuevo tubo de control externo.

1. Póngase un par de guantes limpios. Obtenga un nuevo cartucho Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV y una nueva pipeta de transferencia.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestra o el tubo de control externo estén cerrados.
3. Mezcle la muestra, invirtiendo rápidamente el tubo de medio de transporte de muestra o el tubo de control externo 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra o del tubo de control externo.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Con una pipeta de transferencia limpia (suministrada), transfiera la muestra (una extracción) a la cámara de muestras que tiene la abertura grande en el cartucho.
6. Cierre la tapa del cartucho.

18 Limitaciones

- El rendimiento de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV solo se ha determinado con muestras de hisopos nasales y nasofaríngeos. No se ha evaluado el uso de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV con otros tipos de muestras y se desconoce su eficacia diagnóstica.
- Las muestras de lavado/aspirado nasal se consideran tipos de muestras aceptables para utilizarlas con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, pero no se ha determinado el rendimiento con estos tipos de muestras.
- Al igual que ocurre con cualquier prueba molecular, las mutaciones en las regiones diana de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV pueden afectar a la unión de los cebadores y las sondas, y hacer que falle la detección de la presencia del virus o que su detección sea menos predecible.
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos víricos o bacterianos.
- El rendimiento de esta prueba se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Se pueden obtener resultados de prueba erróneos como consecuencia de una recogida incorrecta de la muestra; un seguimiento inadecuado de los procedimientos recomendados de recogida de muestras, manipulación o conservación; un error técnico o la confusión de las muestras. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Se pueden obtener resultados negativos falsos si el virus está presente en concentraciones inferiores al límite de detección del análisis.
- Los resultados negativos no descartan la infección por los virus SARS-CoV-2, de la gripe o RSV, y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes ni otras decisiones relacionadas con su atención.
- Los resultados de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV deben correlacionarse con la historia clínica, los datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico que evalúa al paciente.
- El ácido nucleico vírico 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.
- La prueba es de carácter cualitativo y no proporciona un valor cuantitativo del microorganismo presente detectado.
- Esta prueba no ha sido evaluada para monitorizar el tratamiento de la infección.
- Esta prueba no ha sido evaluada para la detección de la presencia de los virus SARS-CoV-2, de la gripe o RSV en sangre o hemoderivados.
- Solo se ha evaluado el efecto de las sustancias interferentes enumeradas en la etiqueta. La interferencia de otras sustancias diferentes de las descritas puede dar lugar a resultados erróneos.
- Los resultados de estudios analíticos con muestras artificiales coinfectadas mostraron posibles interferencias competitivas cuando el SARS-CoV-2, los virus de la gripe o el RSV estaban presentes en niveles de 1 X LD.
- La reactividad cruzada con microorganismos de las vías respiratorias distintos de los que se describen aquí puede dar lugar a resultados erróneos.
- La exposición reciente del paciente a FluMist® o a otras vacunas de la gripe con virus vivos atenuados puede dar lugar a resultados positivos inexactos.
- Como la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV no distingue entre las dianas génicas N2 y E, la presencia de otros coronavirus en el linaje B, género Betacoronavirus, incluido el SARS-CoV-1, podrían producir un resultado positivo falso. En la actualidad no se sabe que ninguno de estos coronavirus circulen en la población humana.
- Esta prueba no está concebida para distinguir subgrupos del RSV, subtipos del virus de la gripe A ni linajes del virus de la gripe B. Si es necesario diferenciar cepas y subtipos específicos del virus de la gripe o RSV, se necesitarán otras pruebas, tras consultar con los servicios de salud pública regionales o locales.
- El medio de transporte de muestras que contiene tiocianato de guanidina (GTC) puede interferir con la prueba, produciendo resultados negativos falsos.
- El uso de otros medios de transporte no identificados en estas instrucciones de uso con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV debe validarse.
- Cualquier medio de transporte alternativo que ya se haya validado con anterioridad con otras pruebas de Cepheid aún podría tener que validarse para su uso con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV.
- La eficacia de este dispositivo no se ha evaluado en una población vacunada contra la COVID-19.

19 Eficacia diagnóstica

19.1 Evaluación clínica

El rendimiento de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV se evaluó utilizando muestras clínicas archivadas de hisopo nasofaríngeo (NF) e hisopo nasal (NS) en medio de transporte de virus. Las muestras archivadas se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del analito. Se analizó un total de 240 muestras de hisopo nasofaríngeo y 239 muestras de hisopo nasal con Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE y la prueba Xpert Xpress Flu/RSV, de forma aleatorizada y enmascarada.

La concordancia porcentual positiva (CPP) y la concordancia porcentual negativa (CPN) se determinaron comparando los resultados de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV con respecto a los resultados de la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE para la diana SARS-CoV-2, y de la prueba Xpert Xpress Flu/RSV para las dianas de gripe A, gripe B y RSV, respectivamente.

Para las muestras de hisopo nasofaríngeo, la Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV mostró una CPP y una CPN del 97,9 % y del 100,0 %, respectivamente, para SARS-CoV-2; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para la gripe A; 100,0 % y 99,0 %, respectivamente, para la gripe B; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para el RSV (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de rendimiento de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV con muestras de hisopo nasofaríngeo

Diana	Número de muestras de hisopos NF	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	240	46	0	193	1	97,9 % (88,9 % - 99,6 %)	100,0 % (98,1 % - 100,0 %)
Gripe A	240	48	0	192	0	100 % (92,6 % - 100,0 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)
Gripe B	240	46	2	192	0	100,0 % (92,3 % - 100,0 %)	99,0 % (96,3 % - 99,7 %)
RSV	240	47	0	193	0	100,0 % (92,4 % - 100,0 %)	100,0 % (98,1 % - 100,0 %)

VP: Verdadero positivo; FP: Falso positivo; VN: Verdadero negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervalo de confianza

Para las muestras de hisopo nasal, Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV mostró una CPP y una CPN del 97,9 % y del 100,0 %, respectivamente, para SARS-CoV-2; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para la gripe A; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para la gripe B; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para el RSV (tabla 5).

Tabla 5. Resultados de rendimiento de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV con muestras de hisopo nasal

Diana	Número de muestras de hisopos NS	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	239	47	0	191	1	97,9 % (89,1 % - 99,6 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)
Gripe A	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6 % - 100,0 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)
Gripe B	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 % - 100,0 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)
RSV	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6 % - 100,0 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)

20 Eficacia analítica

20.1 Sensibilidad analítica (límite de detección)

La sensibilidad analítica de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV se evaluó con un lote de reactivo y diluciones limitantes de los seis virus respiratorios (NATrol SARS-CoV-2, gripe A H1, gripe A H3, gripe B, RSV [virus respiratorio sincitial] A y RSV B) en una matriz combinada de hisopos nasofaríngeos (NF) clínicos negativos, siguiendo la guía del documento EP17-A2 del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI). Los valores de LD calculados, determinados por análisis de regresión Probit, se verificaron utilizando dos lotes de reactivos Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Los valores de LD verificados para los virus analizados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Límite de detección

Virus/cepa	Concentración del LD
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	131 copias/ml
Gripe A/California/7/2009	0,004 TCID ₅₀ /ml
Gripe A/Victoria/361/2011	0,087 TCID ₅₀ /ml
Gripe B/Mass/2/2012	0,04 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australia/61	0,43 TCID ₅₀ /ml
RSV B/Wash/18537/62	0,22 TCID ₅₀ /ml

20.2 Reactividad analítica (inclusividad)

La inclusividad de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV se evaluó utilizando análisis *in silico* de los amplicones del ensayo en relación con 48 461 secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en la base de datos de genes GISAID para dos dianas, E y N2.

Para el análisis de la diana E, se excluyeron 113 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total a 48 348 secuencias. De las 48 348 secuencias GISAID, 48 108 (99,5 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana E del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Se observó discrepancia de un solo nucleótido en 223 secuencias y dos discrepancias en 17 secuencias. De las 17 secuencias con dos discrepancias, dos secuencias contenían 2 discrepancias en la región del cebador directo; tres secuencias contenían un dinucleótido 'GA' en el cebador inverso, y doce secuencias contenían un dinucleótido 'AA' entre los oligonucleótidos utilizados en el ensayo. No se espera que ninguna de estas discrepancias afecten al rendimiento del ensayo.

Para el análisis de la diana N2, se excluyeron 129 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total utilizado en la evaluación a 48 332 secuencias. De las 48 332 secuencias GISAID, 47 962 (99,2 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana E del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Se observó discrepancia de un solo nucleótido en 369 secuencias y tres (3) discrepancias en una secuencia. Para la secuencia con tres posiciones variantes, dos de los nucleótidos discrepantes estaban en la región de la sonda y podrían afectar a la unión de la sonda. No se espera que ninguna de las otras discrepancias tenga un efecto negativo en el rendimiento del ensayo.

La inclusividad de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV para los virus de la gripe y RSV es tal como se comunicó para la evaluación de la reactividad analítica de la prueba Xpert Xpress Flu/RSV.

La prueba Xpert Xpress Flu/RSV se evaluó frente a múltiples cepas de gripe A H1N1 (estacional antes de 2009), gripe A H1N1 (pandemia de 2009), gripe A H3N2 (estacional), gripe A aviar (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 y H9N2), gripe B (con cepas de los linajes Victoria y Yamagata), y virus respiratorio sincitial subgrupos A y B (RSV A y RSV B) a concentraciones cercanas al LD analítico. En este estudio se utilizó la prueba Xpert Xpress Flu/RSV para analizar un total de 53 cepas, que incluían 48 de virus de gripe (35 de gripe A y 13 de gripe B) y 5 de RSV. Se analizaron tres réplicas para cada cepa. Todas las cepas de gripe y RSV dieron positivo en las tres réplicas, excepto en el caso de una cepa de gripe A H1N1 (A/New Jersey/8/76), que dio positivo en 2 de las 3 réplicas a 0,1 TCID₅₀/ml. Los resultados se muestran en la Tabla 7. La reactividad cruzada pronosticada de los análisis *in silico* mostró una homología de la secuencia del 100 % para las cepas adicionales de pH1N1.

Tabla 7. Reactividad analítica (inclusividad) de la prueba Xpert Xpress Flu/RSV

Virus	Cepa	Concentración diana	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	RSV
Sin control de plantilla		N/A	NEG	NEG	NEG
Gripe A H1N1 (pre-2009)	A/cerdo/Iowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Solomon Island/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Gripe A H1N1 (pdm2009)	A/cerdo/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Gripe A H3N2 (estacional)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Gripe A aviar	A/pato/Hunan/795/2002 (H5N1)	≤1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/pollo/Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/ojiblanco japonés/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/ánade/WI/34/75 (H5N2)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/pollo/CA431/00 (H6N2)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/pato/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/pollo/NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N/A ^b	POS	NEG	NEG

Virus	Cepa	Concentración diana	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	RSV
	A/Shanghái/1/2013 (H7N9)	N/A ^b	POS	NEG	NEG
	A/pollo/Korea/38349-p96323/ 1996 (H9N2)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/ánade/NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
Gripe B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Panamá/45/90 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/07/2004 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2011 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Taiwán/2/62	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
B/Brisbane/60/2008 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	
RSV A	RSV-A/NY (clínica desconocida)	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS

^a Para los virus de gripe A aviar se utilizó ARN vírico purificado en una matriz de fondo simulada debido a las normativas de seguridad biológica.

^b Debido a la normativa de seguridad biológica, se diluyeron y analizaron virus de gripe A aviar inactivados (H7N9) sin título vírico a una concentración 1:100 000 en matriz de fondo simulada.

^c Linaje Victoria conocido.

^d Linaje Yamagata conocido.

20.3 Especificidad analítica (exclusividad)

Se llevó a cabo un análisis *in silico* para detectar posibles reacciones cruzadas con todos los microorganismos indicados en lista de la Tabla 8, asignando las sondas y los cebadores de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV individualmente a las secuencias descargadas de la base de datos GISAID. Las sondas y cebadores E no son específicas para el SARS-CoV-2 y detectan el SARS-coronavirus tanto de humanos como de murciélagos. No se prevé reactividad cruzada inesperada con otros microorganismos indicados en la lista de la Tabla 8, de acuerdo con el análisis *in silico*.

Tabla 8. Microorganismos para la especificidad analítica de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
Coronavirus humano 229E	Adenovirus (p. ej., C1 Ad. 71)
Coronavirus humano OC43	Metaneumovirus humano (hMPV)
Coronavirus humano HKU1	Virus paragripales 1-4
Coronavirus humano NL63	Gripe A
SARS-coronavirus	Gripe B
MERS-coronavirus	Gripe C
Coronavirus de murciélago	Enterovirus (p. ej., EV68)
	Virus respiratorio sincitial
	Rinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Parechovirus
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> y <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
	<i>Staphylococcus aureus</i>

La especificidad analítica de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV para los virus de la gripe A, gripe B y RSV es tal como se comunicó para la evaluación de la exclusividad analítica de la prueba Xpert Xpress Flu/RSV. La especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress Flu/RSV se evaluó mediante el análisis de un grupo de 44 cultivos que constaban de 16 cepas víricas, 26 bacterianas y dos de levaduras, representativas de patógenos respiratorios frecuentes o que pueden encontrarse en la nasofaringe. Se analizaron tres réplicas de cada cepa bacteriana y de levadura a concentraciones $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml, con excepción de una cepa, que se analizó a una concentración de 1×10^5 UFC/ml (*Chlamydia pneumoniae*). Se analizaron tres réplicas de cada virus a concentraciones $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress Flu/RSV

Microorganismo	Concentración	Gripe A	Gripe B	RSV
<i>Sin control de plantilla</i>	N/A	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 1	1,12E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 7	1,87E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano OC43	2,85E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano 229E	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Citomegalovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Ecovirus	3,31E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	3,55E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Virus de Epstein-Barr	7,16E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Virus del herpes simple	8,90E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Virus del sarampión	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Metaneumovirus humano	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Virus de las paperas	6,31E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Virus paragripal humano tipo 1	1,15E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Virus paragripal humano tipo 2	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Virus paragripal humano tipo 3	3,55E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Rinovirus tipo 1A	1,26E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG

Microorganismo	Concentración	Gripe A	Gripe B	RSV
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no virulenta)	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (productor de proteína A)	2,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG

20.4 Interferencia competitiva

La interferencia competitiva de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV causada por coinfecciones se evaluó analizando cepas individuales de virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B o RSV a una concentración de 1 X LD en presencia de diferentes cepas diana a mayor concentración, en una matriz de fondo simulada. La concentración en el LD fue de 131 copias/ml para el SARS-CoV-2 y osciló entre 0,004 TCID₅₀/ml y 0,43 TCID₅₀/ml para las cepas de los virus de la gripe y el RSV; las cepas competitivas se evaluaron a 10⁴ unidades de titulación (copias/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml o UFP/ml). La concentración correspondiente de ARN (copias/ml) para las cepas de la gripe y el RSV se determinó mediante ddPCR.

La interferencia analítica competitiva se evaluó utilizando una cepa de SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 inactivada), gripe A H3 (H3/Victoria/361/2011), gripe B (B/Mass/02/2012), RSV A (RSV-A/2/Australia/61) y RSV B (RSV-B/Wash/18537/62). Se analizaron réplicas de 20 de cada combinación de cepa diana y de cepa competitiva. La distribución binomial normal con 20 réplicas de las muestras en el LD está entre 17 y 20 resultados positivos, basándose en la distribución binomial con $N=20$, $p=0,95$ ($X \sim \text{Bin}(20,0,95)$). Por lo tanto, los conjuntos de 20 con 16 positivos o menos serían raros, e indican un efecto de inhibición competitiva debida a los altos niveles de un analito competitivo. A continuación se resumen los resultados:

Tabla 10. Resumen de los resultados de interferencia competitiva

		Determinaciones correctas (n/20)					
		Cepa evaluada en el LD e interferente en:					
Cepa evaluada en el LD	Cepa interferente	10 ⁴ * (2,1e7 cp/ml)	10 ³ * (2,1e6 cp/ml)	10 ² * (2,1e5 cp/ml)	10 * (2,1e4 cp/ml)	1 * (2,1e3 cp/ml)	0,1 * (2.1e2 cp/ml)
Gripe B	Gripe A	6/20	20/20				
RSV A	Gripe A	9/20	17/20				
RSV B	Gripe A	11/20	18/20				
SARS-CoV-2	Gripe A	6/20	17/20	20/20			
Cepa evaluada en el LD	Cepa interferente	10 ⁴ * (5,2e7 cp/ml)	10 ³ * (5,2e6 cp/ml)	10 ² * (5,2e5 cp/ml)	10 * (5,2e4 cp/ml)	1 * (5,2e3 cp/ml)	0,1 * (5,2e2 cp/ml)
Gripe A	Gripe B	1/20	4/20	8/20	9/19	15/20	20/20
RSV A	Gripe B	0/20	0/20	3/20	18/20		
RSV B	Gripe B	7/20	8/20	11/20	18/20		
SARS-CoV-2	Gripe B	3/20	4/20	11/20	17/20	20/20	
Cepa evaluada en el LD	Cepa interferente	10 ⁴ * (3,7e7 cp/ml)	10 ³ * (3,7e6 cp/ml)	10 ² * (3,7e5 cp/ml)	10 * (3,7e4 cp/ml)	1 * (3,7e3 cp/ml)	0,1 * (3,7e2 cp/ml)
Gripe A	RSV A	15/20	12/20	20/20			
Gripe B	RSV A	15/20	17/20				
SARS-CoV-2	RSV A	17/20	19/20				
Cepa evaluada en el LD	Cepa interferente	10 ⁴ * (1,1e7 cp/ml)	10 ³ * (1,1e6 cp/ml)	10 ² * (1,1e5 cp/ml)	10 * (1,1e4 cp/ml)	1 * (1,1e3 cp/ml)	0,1 * (1,1e2 cp/ml)
Gripe A	RSV B	9/20	7/20	6/20	14/20	20/20	
Gripe B	RSV B	10/20	10/20	16/20	19/20		
SARS-CoV-2	RSV B	17/20	16/20	15/20	20/20		
Cepa evaluada en el LD	Cepa interferente	10 ⁴ *	10 ³ *	10 ² *	10 *	1 *	0,1 *
Gripe A	SARS-CoV-2	19/20					
Gripe B	SARS-CoV-2	18/20					
RSV A	SARS-CoV-2	19/20					
RSV B	SARS-CoV-2	19/20					

* Las unidades para la concentración de cada microorganismo son: Gripe A H3 - CEID₅₀/ml; gripe B y RSV B - TCID₅₀/ml; RSV A - UFP/ml; SARS-CoV-2 - copias/ml

La fuente en *cursiva* indica los efectos inhibidores

La fuente en **negrita** indica que no hay inhibición (SARS-CoV-2 analizado a >19/20)

El virus de la gripe A/Victoria/361/2011 a una concentración de 1×10^4 CEID₅₀/ml (2,1e7 copias/ml), inhibió a la gripe B, RSV A, RSV B y SARS-CoV-2 en el LD.

El virus de la gripe B/Mass/2/2012, a las concentraciones mostradas en la tabla 10, inhibió al SARS-CoV-2, gripe A, RSV A y RSV B a concentraciones en el LD de dichas dianas.

El RSV A/2/Australia/61 a una concentración de 1×10^4 UFP/ml (3,7e7 copias/ml) inhibió al SARS-CoV-2, gripe A y gripe B en el LD.

El RSV-B/Wash/18537/62, a las concentraciones mostradas en la tabla 10, inhibió al SARS-CoV-2, gripe A y gripe B a concentraciones en el LD de dichas dianas.

20.5 Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluaron sustancias potencialmente interferentes que podrían estar presentes en la nasofaringe (o introducirse durante la recogida y manipulación de las muestras) e interferir con la detección precisa de los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV, mediante pruebas directas seleccionadas con Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Otras sustancias también se habían evaluado con anterioridad con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV.

Las sustancias potencialmente interferentes en las fosas nasales y en la nasofaringe pueden incluir, entre otras: sangre, mucosidad o secreciones nasales, y medicamentos nasales o faríngeos utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal, la irritación, o los síntomas del asma y la alergia, así como antibióticos y antivirales. Se prepararon muestras positivas y negativas en una matriz nasal simulada. Se analizaron muestras negativas (n=8) en presencia de cada sustancia para determinar el efecto en el rendimiento del control de procesamiento de muestras (SPC). Para cada sustancia, se analizaron muestras positivas (N = 8) con virus añadidos a una concentración de 3 veces el LD analítico determinado para cada cepa. Las muestras positivas analizadas con la Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV incluyeron una cepa de SARS-CoV-2, dos de gripe A, una de gripe B y dos de RSV (RSV A y RSV B), mientras que las analizadas con la prueba Xpert Xpress Flu/RSV consistieron en seis cepas de gripe (cuatro de gripe A y dos de gripe B) y cuatro de RSV (dos de RSV A y dos de RSV B). Las sustancias evaluadas se indican en la tabla 11, junto con los principios activos y las concentraciones finales analizadas. Ninguna de las sustancias produjo interferencias con el rendimiento del ensayo a las concentraciones analizadas en este estudio. Todas las réplicas positivas y negativas se identificaron correctamente con las pruebas Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV o Xpert Xpress Flu/RSV.

Tabla 11. Sustancias potencialmente interferentes en la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV o en la prueba Xpert Xpress Flu/RSV

Sustancia/clase	Descripción/principio activo	Concentración analizada
Control	Matriz nasal simulada	100 % (v/v)
Broncodilatador beta adrenérgico	Sulfato de albuterol	0,83 mg/ml (equivalente a 1 dosis por día)
Sangre	Sangre (humana)	2 % (v/v)
Sistema de transporte universal de BD	Medio de transporte	100 % (v/v)
Remel M4®	Medio de transporte	100 % (v/v)
Remel M4RT®	Medio de transporte	100 % (v/v)
Remel M5®	Medio de transporte	100 % (v/v)
Remel M6®	Medio de transporte	100 % (v/v)
Pastillas para la garganta, anestesia bucal y analgésico ^a	Benzocaína, mentol	1,7 mg/ml
Mucina ^a	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina o porcina)	0,1 % (p/v) ^b
Antibiótico en forma de pomada nasal ^a	Mupirocina	10 mg/ml
Aerosol nasal salino ^a	Cloruro sódico (0,65 %)	15 % (v/v)
Aerosol nasal Anefrin	Oximetazolina, 0,05 %	15 % (v/v)
Gotas nasales PHNY	Fenilefrina, 0,5 %	15 % (v/v)
Fármacos antivirales Tamiflu ^a	Zanamivir	7,5 mg/ml
Antibacteriano sistémico	Tobramicina	4 µg/ml
Gel nasal Zicam	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, azufre	15 % (p/v)
Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona	5 µg/ml

^a Sustancias/principios activos y concentraciones evaluados con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV.

^b No se observaron interferencias con el rendimiento de la prueba Xpert Xpress Flu/RSV a una concentración del 2,5 %.

20.6 Contaminación por arrastre

Se han realizado estudios de contaminación por arrastre con pruebas Xpert anteriores desarrolladas para los sistemas GeneXpert, incluida la prueba Xpert Xpress Flu/RSV, para confirmar que los cartuchos GeneXpert autocontenidos de un solo uso evitan la contaminación por arrastre. Los estudios demostraron que una muestra negativa tras una muestra muy positiva en el mismo módulo GeneXpert no produce contaminación por arrastre.

21 Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV se determinó en tres centros con un grupo de 9 muestras, que incluía una muestra negativa, cuatro positivas bajas (~1 x LD) y cuatro positivas moderadas (~3 x LD). La muestra negativa consistía en una matriz simulada sin microorganismos diana ni ARN diana. Las muestras positivas eran muestras artificiales en matriz simulada con NATrol SARS-CoV-2 inactivado (ZeptoMetrix), virus cultivados de gripe A/California/7/2009, gripe B/Mass/2/2012 y RSV B/Wash/18537/62.

Las pruebas se realizaron durante seis (6) días, utilizando tres (3) lotes de cartuchos Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV en tres (3) centros participantes, con (2) operadores cada uno, para obtener un total de 144 observaciones por cada miembro del grupo de muestras (3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 días/lote x 2 ciclos x 2 repeticiones = 144 observaciones/miembro del grupo de muestras). Los resultados del estudio se resumen en la tabla 12.

Tabla 12. Resumen de los resultados de reproducibilidad, % de concordancia

Muestra	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordancia total ^a por muestra
	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	
Negativo	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
SARS-CoV-2 Positivo bajo	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
SARS-CoV-2 Positivo moderado	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
Gripe A Positivo bajo	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	96,5 % (139/144)
Gripe A Positivo moderado	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (142/143) ^b
Gripe B Positivo bajo	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Gripe B Positivo moderado	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
RSV Positivo bajo	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
RSV Positivo moderado	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

^a La concordancia se calculó como el porcentaje de resultados observados que coincidían con los resultados esperados.

^b Tres muestras con resultados no válidos (2 x indeterminados) [SARS-CoV-2 Positivo moderado (1); gripe A Positivo moderado (1); RSV Positivo bajo (1)].

22 Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Acceso el 9 de febrero de 2020.
- bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Acceso el 3 de marzo de 2020.
- 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.
- 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.
- <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Acceso el 19 de mayo de 2016.
- <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Acceso el 14 de marzo de 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar la última edición). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Documento M29 (consultar la última edición).
- REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre el etiquetado de clasificación y el envasado de sustancias y mezclas que modifica y anula la Lista de Declaraciones de Precaución, Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE (que modifica la normativa (CE) N.º 1907/2006).
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Oficinas centrales de Cepheid

Sede central corporativa	Sede central europea
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 Estados Unidos	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Francia
Teléfono: +1 408.541.4191	Teléfono: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

24 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, «Service Tag» (número de servicio técnico) del ordenador

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/support/contact-us.

25 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	No reutilizar
	Código de lote
	Marca CE – Conformidad europea
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Consultar las instrucciones de uso
	Precaución
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene suficiente para <i>n</i> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089
 EE. UU.
 Teléfono: + 1 408 541 4191
 Fax: + 1 408 541 4192



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

