

Ensayo Xpert® MRSA/SA Blood Culture

REF GXMRSA/SA-BC-CE-10

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.

© 2007-2023 Cepheid.

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

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.

© 2007-2023 Cepheid.

Ensayo Xpert® MRSA/SA Blood Culture

Solo para uso diagnóstico *in vitro*

1. Nombre patentado

Ensayo Xpert® MRSA/SA Blood Culture

2. Denominación común o habitual

Ensayo MRSA/SA Blood Culture

3. Indicaciones

El ensayo Cepheid Xpert MRSA/SA realizado en el sistema GeneXpert® Dx es una prueba cualitativa de diagnóstico *in vitro* diseñada para la detección rápida y simultánea de *Staphylococcus aureus* (SA) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) de pacientes con hemocultivos positivos. La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) en tiempo real automatizada para detectar el ADN del SARM/SA. El ensayo Xpert MRSA/SA está indicado para facilitar la detección y la identificación de SARM/SA en frascos de hemocultivos positivos. El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture está indicado para utilizarse junto con otras pruebas de laboratorio, tales como cultivo, y con datos clínicos disponibles para el médico como ayuda en la detección de SARM/SA de hemocultivos positivos procedentes de pacientes. El subcultivo de hemocultivos positivos es necesario para recuperar los microorganismos con vistas a las pruebas de sensibilidad o a la tipificación epidemiológica. El ensayo Cepheid Xpert MRSA/SA Blood Culture no está indicado para monitorizar el tratamiento de infecciones por SARM/SA.

4. Resumen y explicación

El *Staphylococcus aureus* (SA) es un patógeno hospitalario importante que causa una variedad de enfermedades, como endocarditis, osteomielitis, síndrome de choque tóxico, intoxicación con alimentos, ántrax y forúnculos. A principios de los años cincuenta del siglo pasado, la obtención y propagación de plásmidos productores de beta-lactamasas frustró la eficacia de la penicilina para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*. En 1959 se introdujo la meticilina, una penicilina sintética. En 1960, se identificaron cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina. Se determinó que esto era el resultado de la adquisición por el *S. aureus* del gen *mecA*. Actualmente, en Estados Unidos, el SARM es responsable de aproximadamente el 25 % de las infecciones hospitalarias y cada vez hay más informes de SARM de adquisición comunitaria, que ocasiona una morbilidad significativa. En un intento por limitar la propagación de estas infecciones, se han desarrollado y puesto en práctica estrategias y políticas de control en el entorno sanitario. El control del SARM es uno de los objetivos principales de la mayoría de los programas de control de las infecciones hospitalarias. Actualmente, el método de vigilancia habitual para la detección de SARM es el cultivo, que es muy laborioso y lleva mucho tiempo.^{1,2,3,4,5}

Un método rápido y sensible para la detección de SARM y SA de frascos de hemocultivos positivos supondrá un claro avance para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, y para el uso de los antibióticos adecuados para el tratamiento.

5. Principio del procedimiento

El sistema GeneXpert Dx automatiza e integra la purificación de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples y complejas mediante ensayos de PCR y RT-PCR en tiempo real. El sistema está formado por un instrumento, ordenador personal y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR y alojen el proceso de la PCR. Dado que los cartuchos son independientes, se elimina el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras. Si desea obtener una descripción detallada del sistema, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture incluye reactivos para la detección de SARM y SA, así como un control de procesamiento de muestras (sample processing control, SPC) para controlar el procesamiento adecuado de las bacterias diana y monitorizar la presencia de inhibidores en la reacción PCR. El control de comprobación de la sonda (probe check control, PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad del colorante.

Los cebadores y sondas del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture detectan secuencias patentadas para la proteína A estafilocócica (*spa*), el gen que confiere resistencia a la meticilina y a la oxilina (*mecA*) y el cromosoma tipo cassette estafilocócico *mec* (*SCCmec*) insertado en el sitio del *attB* cromosómico del SA.

6. Reactivos e instrumentos

6.1 Material suministrado



El kit del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de sangre o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture con tubos de reacción integrados	10
• Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 por cartucho
• Reactivo 1	3,0 ml por cartucho
• Reactivo 2 (hidróxido sódico)	3,0 ml por cartucho
Reactivo de elución del ensayo Xpert MRSA/SA BC bolsa	10 x 2,0 ml por bolsa
• Reactivo de elución (tiocianato de guanidinio)	
Pipetas de transferencia pequeñas desechables	12
CD	1 por kit
• Archivo de definición del ensayo (Assay Definition File, ADF)	
• Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert	
• Instrucciones de uso (prospecto)	

Nota

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la ficha de **ASISTENCIA (SUPPORT)** de www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com.

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

6.2 Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos y los reactivos del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture a una temperatura de entre 2 °C y 28 °C.
- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- No abra un cartucho hasta que no esté listo para realizar la prueba.
- Utilice el cartucho y los reactivos antes de que transcurran 30 minutos después de abrir la tapa del cartucho.
- No utilice ningún reactivo que presente turbidez o un cambio de color.

7. Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema GeneXpert Dx (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software patentado de GeneXpert, versión 4.0 o posterior, lector de códigos de barras y manual del operador.
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Agitadora vorticial
- Pipetas de transferencia estériles desechables

8. Materiales disponibles pero no suministrados

KWIK-STIKs™ de Microbiologics, n.º de catálogo 0158MRSA y n.º de catálogo 0360MSSA como controles positivos, y n.º de catálogo 0371MSSE (*Staphylococcus epidermidis* sensible a meticilina) como control negativo.

9. 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 Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)⁶ y el Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio)⁷ de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture no proporciona resultados de sensibilidad. Se requiere tiempo adicional para realizar el cultivo y las pruebas de sensibilidad.
- No sustituya los reactivos del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture excepto cuando vaya a añadir la muestra y los reactivos, o a repetir la prueba.
- No utilice un cartucho que se haya caído o agitado después de haber añadido la muestra y el reactivo.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.



- Cada cartucho de un solo uso del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture se utiliza para procesar una prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos usados.
- 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 presentar 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 usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS [Organización Mundial de la Salud] relativas a la manipulación y eliminación de desechos médicos.¹¹
- En el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture se pueden utilizar los siguientes medios para hemocultivos:
 - Medio BACTEC™ PEDS PLUS™/F
 - Medio BACTEC™ Plus Aerobic/F
 - Medio BACTEC™ Plus Anaerobic/F
 - Medio BACTEC™ Standard Anaerobic/F
 - Medio BACTEC™ Standard/10 Aerobic/F
 - Frascos de cultivo BACTEC™ LYTIC/10 Anaerobic/F
 - Aerobio estándar bioMérieux BacT/ALERT SA
 - Anaerobio estándar bioMérieux BacT/ALERT SA
 - VersaTREK REDOX 1® (aerobio)
 - VersaTREK REDOX 2® (anaerobio)
- Con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture no pueden utilizarse medios para hemocultivos que contengan carbón vegetal activado.
- El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture solamente deberá utilizarse para analizar frascos de hemocultivos que presenten proliferación microbiana.

10. Peligros químicos^{9,10}

- Pictograma de peligro del SGA de la ONU:
- Palabra de advertencia: ATENCIÓN
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Nocivo en caso de ingestión.
 - Provoca irritación cutánea.
 - Provoca irritación ocular grave.



- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
 - **Prevención**
 - Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
 - No comer, beber ni fumar durante su utilización.
 - Evitar su liberación al medio ambiente.
 - Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
 - **Respuesta**
 - EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.
 - Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
 - Se necesita un tratamiento específico; consulte la información adicional de medidas de primeros auxilios.
 - 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.
 - EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico si se encuentra mal.
 - Enjuagarse la boca.
 - **Almacenamiento/eliminación**
 - Eliminar el contenido/el recipiente de acuerdo con la normativa local y regional/nacional/internacional

11. Recogida, transporte y conservación de las muestras

1. Tras la determinación de un resultado positivo, retire los frascos de hemocultivo de la incubación. Deberá realizarse una tinción Gram del hemocultivo positivo siguiendo el procedimiento habitual del laboratorio. Si no puede extraer el frasco de hemocultivo del instrumento cuando se detecta por primera vez que es positivo, extráigalo lo antes posible.
2. En el caso de los frascos de hemocultivos positivos que revelen cocos grampositivos en racimos (CGPR) o cocos grampositivos en cadena (CGP) mediante tinción Gram, extraiga una alícuota de 1 ml del caldo bien mezclado y etiquétela con la ID de la muestra.

Nota

Los resultados de hemocultivos son fundamentales para la atención al paciente. Siga las directrices y políticas establecidas de su laboratorio/institución para comunicar los resultados positivos de los hemocultivos (verbalmente, por escrito o por vía electrónica) a los proveedores sanitarios.

3. Si no va a hacer los análisis el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture inmediatamente, guarde la alícuota a 2-8 °C en los 30 minutos posteriores a la extracción del frasco de hemocultivo. La alícuota del hemocultivo positivo deberá analizarse con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture en un plazo de 4 horas después de la extracción del frasco positivo.

12. Cultivo microbiológico

Siga los procedimientos normalizados de trabajo existentes del laboratorio para los métodos de cultivo de MRSA. Para el cultivo, las muestras de hisopo restantes no analizadas deberán colocarse en sistemas de transporte adecuados y cultivarse en un plazo de 4 días.

13. Procedimiento

13.1 Preparación del cartucho

Importante **Inicie la prueba en los 15 minutos siguientes a la adición del reactivo de elución al cartucho.**

Para añadir la muestra y el reactivo de elución al cartucho:

1. Retire el cartucho y un frasco de reactivo de elución del kit.
2. Con la pipeta de transferencia pequeña, transfiera una gota de hemocultivo positivo (50 µl) al frasco de reactivo de elución.

Nota Utilice una gasa estéril al manipular el hisopo para reducir al mínimo el riesgo de contaminación.

3. Cierre la tapa del frasco de reactivo de elución y agite en una agitadora vorticial a alta velocidad durante 10 segundos.
4. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia estéril, transfiera todo el contenido del frasco de reactivo de elución a la cámara de muestras del cartucho del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture.
5. Cierre la tapa del cartucho.

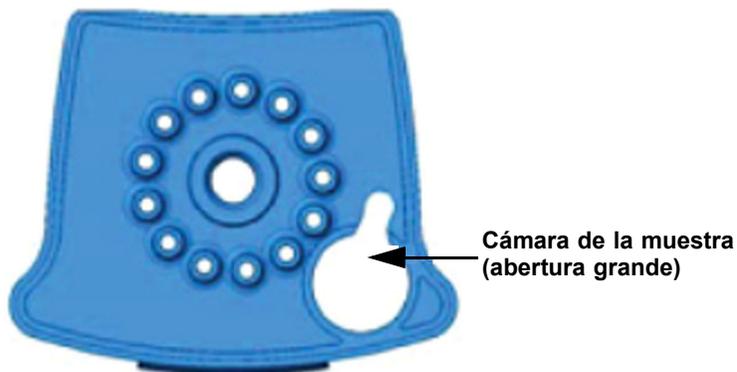


Figura 1. Cartucho del ensayo MRSA/SA Blood Culture (vista superior)

13.2 Inicio de la prueba

Importante Antes de iniciar la prueba, compruebe que se ha importado al software el archivo de definición del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture.

Este apartado enumera los pasos predeterminados para utilizar el sistema del instrumento GeneXpert. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

Nota Los pasos que debe seguir pueden ser diferentes si el administrador del sistema cambió el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el instrumento GeneXpert Dx y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente o podría ser necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
2. Inicie una sesión en el software del sistema GeneXpert Dx con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del sistema GeneXpert Dx, haga clic en Crear prueba (Create Test). Se abre la ventana Crear prueba (Create Test).
4. Escanee la Id. paciente (Patient ID) (opcional). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results).
5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results).
6. Escanee el código de barras del cartucho del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge SN) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

Nota Si el código de barras del cartucho del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture no se escanea, repita la prueba con un cartucho nuevo.

7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)**. En el cuadro de diálogo que aparece, teclee su contraseña.
8. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
9. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
10. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
11. Elimine los cartuchos usados en un recipiente de residuos de muestras adecuado, de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.

14. Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones más detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

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

15. Control de calidad

15.1 Controles de calidad integrados

CONTROL

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

- **Control de procesamiento de muestras (SPC):** Garantiza que la muestra se ha procesado correctamente. El SPC contiene esporas de *Bacillus globigii* en forma de una torta de esporas secas que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado de la muestra con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture. El SPC confirma que se ha producido la lisis del *Staphylococcus aureus*, si los microorganismos están presentes, y verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a las muestras del ensayo de PCR en tiempo real. 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 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. La comprobación de la sonda se considera superada si cumple los criterios de aceptación asignados.

15.2 Controles externos

Pueden utilizarse KWIK-STIKs™ (Microbiologics, n.º de catálogo 0158MRSA y n.º de catálogo 0360SA como controles positivos, y n.º de catálogo 0371MSSE como control negativo) para la formación de usuarios, las pruebas de aptitud y como CC externos del sistema GeneXpert Dx. Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda. Siga el procedimiento para controles externos de Microbiologics que se describe a continuación:

1. Abra la bolsa rasgándola por la muesca y retire el KWIK-STIK.
2. Comprima la parte inferior de la ampolla del tapón para que salga el líquido hidratante.
3. Sujete verticalmente y de golpecitos para facilitar el flujo del líquido a través del cilindro hasta el fondo de la unidad que contiene el gránulo.
4. Para facilitar la disolución del gránulo de células liofilizado, aplaste el gránulo y comprima suavemente la cámara inferior.
5. Abra el KWIK-STIK para liberar el hisopo e introduzca el hisopo en el tubo que contiene el reactivo de elución (tapón negro).
6. El hisopo KWIK-STIK está ahora listo para la prueba con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture.

16. Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert Dx interpola los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)**. Los resultados posibles son:

Tabla 1. Resultados e interpretación del Xpert MRSA/SA Blood Culture

Resultado	Interpretación
MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE) Figura 2	Se detectan secuencias de ADN diana de SARM/se detecta la secuencia de ADN diana de SA. <ul style="list-style-type: none"> • MRSA POSITIVO (MRSA POSITIVE); todas las dianas de SARM tienen un Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor mínimo configurado. • SPC—N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite, ya que la amplificación del SARM podría competir con este control. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.

Tabla 1. Resultados e interpretación del Xpert MRSA/SA Blood Culture (continuación)

Resultado	Interpretación
MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> No se detectan secuencias de ADN diana de SARM/se detecta la secuencia de ADN diana de SA. SA POSITIVO (SA POSITIVE); la diana SA tiene un Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor mínimo configurado. SPC—N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite, ya que la amplificación del SA podría competir con este control. Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación. Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de microorganismos viables. Sin embargo, se presupone la presencia de SA.
MRSA NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE) Figura 3	<ul style="list-style-type: none"> La secuencia del ADN diana del <i>Staphylococcus aureus</i> no se detecta. El SPC satisface los criterios de aceptación. NEGATIVO (NEGATIVE); no se detecta ADN diana de <i>Staphylococcus aureus</i>. SPC—SUPERADO (PASS); el SPC tiene un valor Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración 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) Figura 4	<ul style="list-style-type: none"> No puede determinarse la presencia o ausencia de las secuencias diana de SARM/SA, repita la prueba con una muestra nueva. El SPC no satisface los criterios de aceptación, la muestra no se procesó correctamente o la PCR se ha inhibido. NO VÁLIDO (INVALID); no puede determinarse la presencia o ausencia de ADN del <i>Staphylococcus aureus</i>. SPC—NO SUPERADO (FAIL); el resultado de la diana del SPC es negativo, el Ct del SPC no está dentro del rango válido y el criterio de valoración 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	<ul style="list-style-type: none"> No puede determinarse la presencia o ausencia de SARM/SA, repita la prueba con una muestra nueva. El control de comprobación de la sonda no superó la comprobación, debido probablemente a que un tubo de reacción no se había llenado bien, a un problema con la integridad de las sondas o a que se excedieron los límites máximos de presión. MRSA—SIN RESULTADO (NO RESULT) SA—SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC—SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda—NO SUPERADO (FAIL)*; uno o más de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación. *Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a un fallo en los componentes del sistema.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> No puede determinarse la presencia o ausencia de secuencias de ADN diana de SARM/SA; repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado siguiente. No se obtuvieron suficientes datos para producir un resultado de la prueba. Por ejemplo, esto puede ocurrir si el usuario paró una prueba que estaba en curso. MRSA—SIN RESULTADO (NO RESULT) SA—SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC—SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda — N/A (NA) (no aplicable)

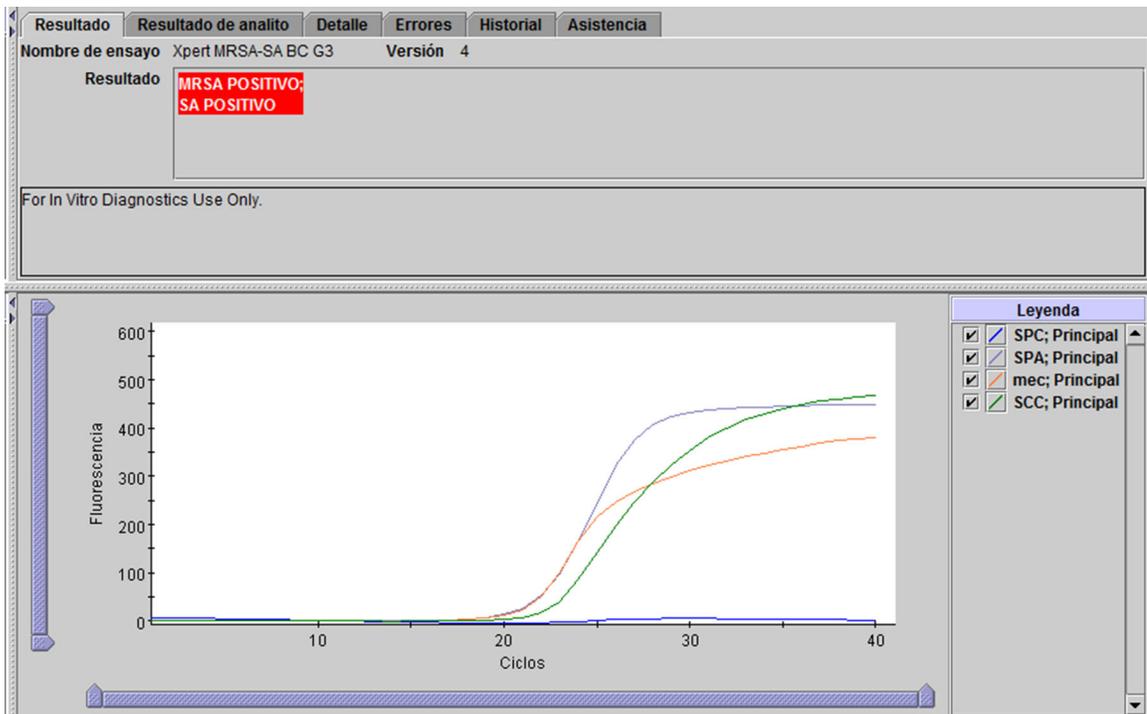


Figura 2. Ejemplo de un resultado MRSA positivo

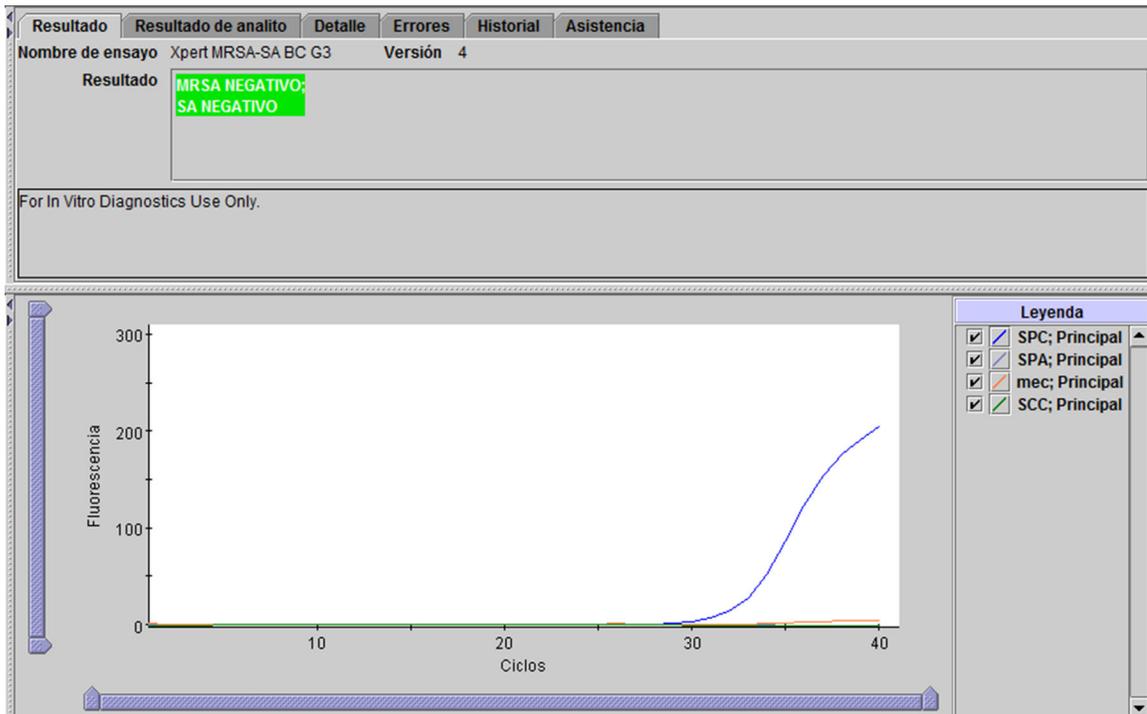


Figura 3. Ejemplo de un resultado negativo

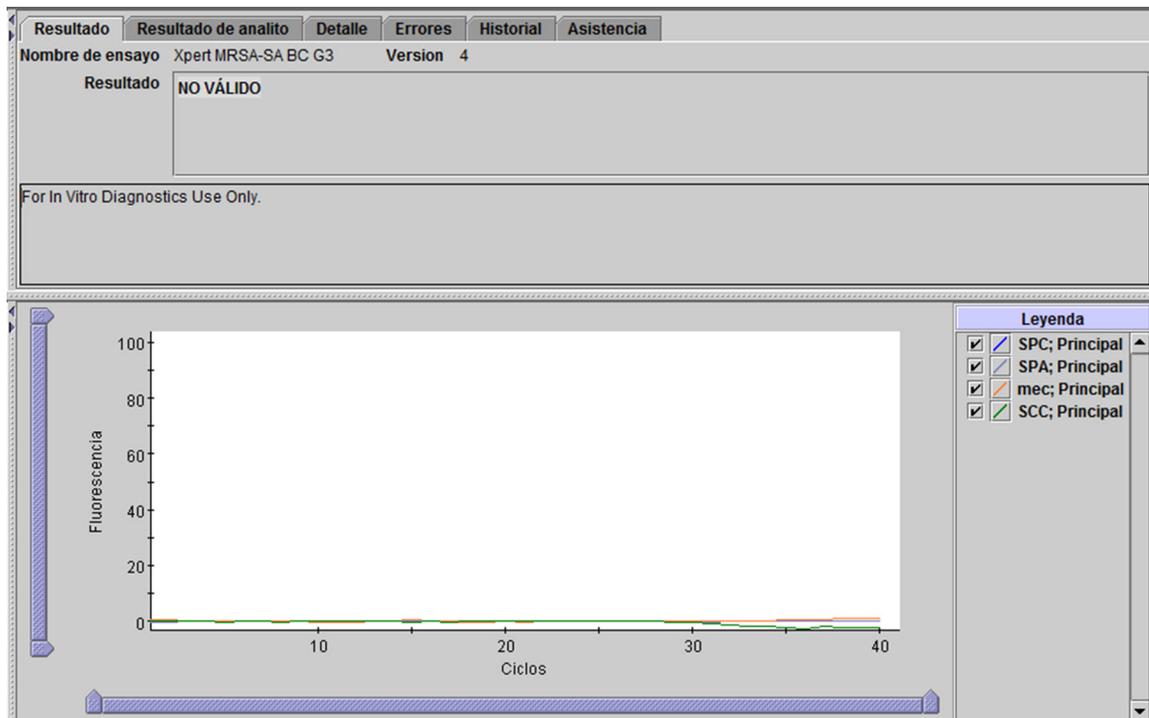


Figura 4. Un ejemplo de un resultado no válido

17. Motivos para repetir el ensayo

17.1 Motivos para repetir la prueba

Si al realizar la prueba obtiene alguno de los resultados que se mencionan a continuación, repita la prueba utilizando un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el mismo cartucho). Repita la prueba antes de transcurran 3 horas desde la obtención de un resultado indeterminado.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente o la PCR está inhibida.
- Un resultado de **ERROR** indica que el control de comprobación de sondas no superó la comprobación y que el ensayo se interrumpió, debido posiblemente a que el tubo de reacción no se llenó correctamente, a que se detectó un problema de integridad de la sonda de reactivo o a que se excedieron los límites máximos de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso. Para repetir la prueba:
 - Transfiera el contenido restante de la cámara de muestras a un nuevo reactivo de elución.
 - Agite en una agitadora vorticial y añada todo el contenido del reactivo de elución a la cámara de muestras del nuevo cartucho del ensayo MRSA/SA Blood Culture.
 - Cierre la tapa e inicie la nueva prueba.

17.2 Procedimiento de repetición de la prueba

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

Para repetir la prueba:

Si se repite la prueba antes de 3 horas de haber obtenido un resultado indeterminado*:

1. Transfiera el contenido restante de la cámara de muestras a un nuevo frasco de reactivo de elución con una pipeta de transferencia desechable.
2. Agite en una agitadora vorticial y añada todo el contenido del reactivo de elución a la cámara de muestras del nuevo cartucho del ensayo MRSA/SA Blood Culture.
3. Cierre la tapa e inicie la nueva prueba.

*Si la prueba no puede repetirse en un plazo de 3 horas, utilice una nueva muestra.

18. Limitaciones

- El rendimiento del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture se validó únicamente con los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar al rendimiento de la prueba. Los resultados del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico.
- Con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture no pueden utilizarse medios para hemocultivos que contengan carbón vegetal activado.
- El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture puede generar resultados SARM negativos falsos cuando se analiza *S. aureus* con resistencia de bajo nivel a la oxacilina (borderline oxacillin resistant *S. aureus*, BORSA). El mecanismo de resistencia a la oxacilina en cepas BORSA se debe a una mayor producción de B-lactamasas, no al gen *mecA*. Las cepas BORSA con CIM de oxacilina de 4 a 8 µg/ml se consideran de resistencia de bajo nivel (borderline), pero el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture las notifica como SARM negativas. Las cepas BORSA son raras en Estados Unidos.
- El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture podría generar resultados SARM negativos falsos cuando se analiza *S. aureus* modificado (MOD-SA). El mecanismo de resistencia a la oxacilina en cepas MOD-SA se debe a cambios en la afinidad de las proteínas de unión de penicilina por la oxacilina, no al gen *mecA*. Las cepas de MOD-SA con CIM de oxacilina de 4 a 8 µg/ml se consideran de resistencia de bajo nivel (borderline) pero el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture las notifica como SARM negativas. Las cepas MOD-SA son raras en Estados Unidos. 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. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Dado que la detección de SARM y SA depende de la cantidad de microorganismos presentes en la muestra, la fiabilidad de los resultados dependerá de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras.
- Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de microorganismos viables. Sin embargo, se presupone la presencia de SARM o SA.
- La prueba con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture debe utilizarse como complemento de otros métodos disponibles.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de sondas o cebadores pueden afectar a la detección de variantes de SARM nuevas o desconocidas, y producir un resultado negativo falso.
- En un cultivo mixto que contenga SARM y SA, el LD de SARM es variable cuando existen concentraciones extremadamente altas de SA. Se observó competencia procedente del SA a una proporción SARM:SA de 1:1x10⁶.
- La prueba Xpert MRSA/SA Blood Culture puede generar resultados SARM falsos positivos cuando se analice una muestra que contenga estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina (SCNRM) y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina.
- Como con todas las pruebas de diagnóstico *in vitro* basadas en PCR, es posible detectar niveles extremadamente bajos de la diana por debajo del LD del ensayo, pero estos resultados podrían no ser reproducibles.
- En ocasiones, los resultados del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture pueden ser **NO VÁLIDO (INVALID)** debido al fallo de un control SPC, **ERROR** o **SIN RESULTADO (NO RESULT)** y obligar a repetir la prueba, lo que puede producir un retraso en la obtención de los resultados finales.
- Debido al factor de dilución asociado al procedimiento de repetición de la prueba, es posible que muestras positivas de SARM o SA, muy próximas o en el límite de detección (LD) del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture, puedan dar un resultado negativo falso al repetir la prueba.

19. Sustancias interferentes

Se llevó a cabo un estudio para evaluar los efectos potencialmente inhibitorios, si los había, de sustancias encontradas en hemocultivos positivos al utilizar el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture. Las sustancias potencialmente inhibitorias pueden incluir, entre otras, la sangre y los componentes de los medios de hemocultivo. Las sustancias se analizaron sin diluir en réplicas de tres tras añadir células de SARM hasta obtener una concentración cercana al límite de detección (~2,5 x LD) y superior (~10 x LD).

- No se observaron efectos inhibitorios en presencia del caldo de digestión de caseína de soja aerobio/anaerobio estándar BACTEC™ (Becton Dickinson) con el anticoagulante SPS ni en presencia de sus medios aerobios/anaerobios «PLUS» con resinas adsorbentes de intercambio de iones y no iónicas para retirar los antimicrobianos cuando se compararon con controles de tampón.

- No se observaron efectos inhibitorios en presencia del caldo de soja tríptico aerobio/anaerobio estándar BacT/ALERT® (bioMérieux) con el anticoagulante SPS cuando se comparó con controles de tampón.
- No se observaron efectos inhibidores importantes en presencia de sangre completa cuando se comparó con controles de tampón.

20. Eficacia diagnóstica

20.1 Rendimiento clínico

La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture se determinó en un estudio de investigación prospectivo multicéntrico realizado en cinco centros (4 de Estados Unidos y 1 de la Unión Europea) mediante la comparación del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture realizado en el sistema GeneXpert (ensayo Xpert MRSA/SA) con cultivo. Los sujetos incluyeron individuos cuyos hemocultivos dieron positivo en proliferación. El estudio incluyó muestras de nueve tipos diferentes de frascos de hemocultivos de adultos y un frasco pediátrico. Los frascos de hemocultivos que contenían carbón vegetal se excluyeron.

Se analizó una alícuota de cada frasco de hemocultivo utilizando el Xpert MRSA/SA Blood Culture y el cultivo. Los métodos de cultivo variaron de un centro a otro, aunque la sensibilidad a la oxacilina/meticilina se determinó en todos los centros mediante la prueba de difusión en disco con un disco de cefoxitina de 30 µg y un umbral de 21/22 mm.

Se calculó la eficacia del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture en relación con los resultados de los cultivos.

20.2 Resultados generales

Se analizó un total de 406 muestras para la detección de SARM y SA mediante el ensayo Xpert y cultivo; 212 de EE. UU. y 194 de la UE.

El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture identificó el 98,3 % de las muestras positivas para SARM y el 99,4 % de las muestras negativas para SARM en relación con el método de cultivo. En las muestras analizadas, el valor predictivo positivo para SARM fue del 96,6 %, y el valor predictivo negativo para SARM fue del 99,7 %.

El ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture identificó el 100 % de las muestras positivas para SA y el 98,6 % de las muestras negativas para SA en relación con el método de cultivo. En las muestras analizadas, el valor predictivo positivo para SA fue del 96,7 %, y el valor predictivo negativo para SA fue del 100 %.

Tabla 2. SARM: Combinación de los centros de EE. UU. y de la UE

		Cultivo				
		+	-			
Ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture	+	57	2	59	Sens	98,3 %
	-	1 ^a	346	347	Espec	99,4 %
		58	348	406		

^a La única muestra negativa falsa obtenida en los análisis realizados con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture se volvió a analizar con la prueba de aglutinación en látex PBP2a (Oxoid, Reino Unido) empleando los métodos de laboratorio habituales. Los resultados de dicha prueba mostraron que este aislado produjo un exceso de penicilinas que se identificó erróneamente como SARM.

Tabla 3. SA: Combinación de los centros de EE. UU. y de la UE

		Cultivo				
		+	-			
Ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture	+	120	4	124	Sens	100 %
	-	0	282	282	Espec	98,6 %
		120	286	406		

21. Rendimiento analítico

21.1 Especificidad analítica

Se utilizó el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture para analizar cultivos de 98 cepas de la American Type Culture Collection (ATCC) y 7 de la Network on Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureus (NARSA) que representaban especies filogenéticamente relacionadas con *Staphylococcus aureus* o especies que pueden encontrarse en entornos hospitalarios, 29 cepas de estafilococos coagulasa negativos sensibles a meticilina y 9 cepas de estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina. Los microorganismos analizados representaban 74 especies grampositivas, 28 gramnegativas, 3 de hongos levaduriformes, 95 aerobias y 10 anaerobias. Se analizaron dos o más réplicas de cada aislado a 1,7-3,2 unidades McFarland. En las condiciones del estudio, todos los aislados se notificaron como MRSA negativo y SA negativo; ninguno de los aislados fue detectado por el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture. Se incluyeron en el estudio controles positivos y negativos. La especificidad fue del 100 %.

21.2 Ubicuidad analítica (inclusividad)

La ubicuidad analítica (inclusividad) del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture se determinó utilizando 25 cepas de *Staphylococcus aureus* suministradas por el Dr. Fred C. Tenover de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Se ha documentado que estas muestras son representativas de las cepas de SARM y SASM que se encuentran actualmente en la comunidad sanitaria. Todas las cepas se analizaron por triplicado usando 100 µl de suspensiones celulares en fase estacionaria diluidas 10 millones de veces. El conjunto incluyó cepas de SARM representativas de los tipos II, IV, IVa, IVb y IVc de SCC_{mec}, además de varios tipos desconocidos. Los datos suministrados por los CDC indican que estas cepas, cuando se caracterizan mediante electroforesis en gel de campo pulsado (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE), representan a numerosos tipos de los EE. UU., incluida la cepa USA 100, (la más común adquirida en el ámbito hospitalario) y las cepas USA 300 y 400, las más comunes adquiridas en el ámbito comunitario.⁸

Como se muestra en la Tabla 4, todas las cepas de SARM se notificaron correctamente como MRSA positivo y SA positivo con el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture. Además, todas las cepas de SASM se notificaron correctamente como MRSA negativo y SA positivo. Tras notificarlos a los CDC, los resultados del CHROMagar y del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture revelaron que el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture no identificó incorrectamente la muestra 95:99. La muestra 95:99 fue clasificada erróneamente por los CDC. La muestra 95:99 fue notificada correctamente como MRSA negativo y SA negativo por el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture. Se determinaron las unidades formadoras de colonias por ensayo mediante recuentos de placas por duplicado.

Tabla 4. Ubicuidad analítica del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture

ID del laboratorio	Remitente	Origen	Tipo de PFGE	Tipo SCC _{mec}	Resultado de SARM de CHROMagar	Resultado del ensayo Xpert MRSA/SA BC	Ct del SPC	Ct de spa	Ct de mecA	Ct del SCC	UFC por ensayo
94:1013	VT	Lesión cutánea	USA1000	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,7	30,7	31	32,6	152
95:99 ^a	CT	Sangre	USA500	IV	-	MRSA NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)	34,1	0	0	0	37
96:308	NM	Deposición	USA900	SASM	-	MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)	34	29,4	0	0	201
96:281	NC	Sangre	USA200	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,4	33,6	34	35,3	101
148-99	NY	Sangre	USA600	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,3	33,2	33,1	35,2	43

Tabla 4. Ubicuidad analítica del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture (continuación)

ID del laboratorio	Remitente	Origen	Tipo de PFGE	Tipo SCC _{mec}	Resultado de SARM de CHROMagar	Resultado del ensayo Xpert MRSA/SA BC	Ct del SPC	Ct de spa	Ct de mecA	Ct del SCC	UFC por ensayo
182-99	MN	Desconocido	USA400	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	43,7	26,7	27,1	28,7	417
18626	OH	Sangre	USA100	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,8	30,7	31	32,7	138
0:50	TN	Deposición	USA600	no tipificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	31,2	31,4	33,2	115
0-25-4	MS	Nasal	USA700	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	35,5	29,1	29,3	30,9	178
0-25-37	MS	Piel/tejido blando	USA300	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,7	32,3	32,7	34,2	94
1-1-81	WA	Nasal	USA400	no tipificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,3	33	33,7	35,5	106
1-1-493	WA	Herida	USA800	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,7	31,5	31,7	33,4	113
N7129	NHANES	Nasal	USA900	SASM	-	MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)	34,3	29,9	0	0	84
107-03	NV	Sangre	USA200	no tipificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34	33	33,3	34,9	99
GA201	GA-ABC	Desconocido	USA100	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	32,3	32,4	34	95
GA217	GA-ABC	Desconocido	USA300	IVb	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	30,8	31,2	33	121

Tabla 4. Ubicuidad analítica del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture (continuación)

ID del laboratorio	Remitente	Origen	Tipo de PFGE	Tipo SCC _{mec}	Resultado de SARM de CHROMagar	Resultado del ensayo Xpert MRSA/SA BC	Ct del SPC	Ct de spa	Ct de mecA	Ct del SCC	UFC por ensayo
GA229	GA-ABC	Desconocido	USA500	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	37,8	31,7	31,9	33,3	81
7031	AK	Absceso	USA1100	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,2	30,8	31,5	32,9	73
102-04	CA	Nasal	USA1200	SASM	-	MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)	33,9	29,4	0	0	110
8-03	WI	Desconocido	USA700	no tipificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,3	29	29,2	30,9	202
510-04	Uruguay	Absceso	USA1100	IVc	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,6	31,5	32	33,8	143
27-05	HI	Herida	USA800	IVc	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	40,7	27,8	28,1	29,8	373
CA46	CA	Sangre	USA1000	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,4	32,6	33,7	35,8	81
398-05	HI	Herida	USA1000	IVb	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	32,8	33,4	35,9	59
N4151	NHANES	Nasal	USA800	IVb	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34	30,7	31,2	32,9	101

^a Muestra 95:99: Tras notificarlos a los CDC, los resultados del CHROMagar y del ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture revelaron que el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture identificó correctamente la muestra 95:99. La muestra 95:99 fue clasificada erróneamente por los CDC. La muestra 95:99 fue notificada correctamente como MRSA negativo y SA negativo por el ensayo Xpert MRSA/SA Blood Culture. Los valores de Ct representan la media de las tres réplicas. La información contenida en las columnas grises fue suministrada a Cepheid por el Dr. Fred C. Tenover de los CDC.

21.3 Sensibilidad analítica

Se llevaron a cabo estudios adicionales para determinar el intervalo de confianza del 95 % para el límite de detección (LD) analítico de este ensayo. El límite de detección se define como el número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC) por muestra que puede distinguirse de forma reproducible de las muestras negativas con una confianza del 95 %. Se estableció un ciclo válido máximo de 36,0 para los análisis de los datos de SARM y de SA. Todos los resultados de spa, mecA o SCC con un valor de Ct superior a 36,0 se notifican como negativos. En el caso de SARM (células de tipo II), se evaluaron réplicas de 20 a siete concentraciones (0, 50, 75, 100, 125, 150 y 200 UFC/muestra). En el caso de SA, se evaluaron réplicas de 20 a seis concentraciones (0, 20, 25, 40, 50 y 60 UFC/muestra).

En las condiciones del estudio y utilizando un ajuste de Ct válido máximo de 36,0, los resultados indican que el LD puntual estimado para SA es de 48,0 UFC/muestra, con un intervalo de confianza del 95 % de 42,4 UFC a 57,2 UFC. La estimación y los niveles de confianza se determinaron mediante regresiones logísticas de los datos (número de positivos por número de pruebas de cada concentración) obtenidos a seis concentraciones (0, 20, 25, 40, 50 y 60 UFC/muestra). Tenga en cuenta que el LD analítico de SA se notificará de manera conservadora como de 58 UFC/50 µl de muestra.

El LD puntual estimado para SARM es de 109,4 UFC/muestra, con un intervalo de confianza del 95 % de 98,8 UFC a 128,2 UFC. La estimación y los niveles de confianza se determinaron mediante regresiones logísticas de los datos (número de positivos por número de pruebas de cada concentración) obtenidos a siete concentraciones (0, 50, 75, 100, 125, 150 y 200 UFC/muestra). Tenga en cuenta que el LD analítico de SARM se notificará de manera conservadora como de 130 UFC/50 µl de muestra.

Los intervalos de confianza se determinaron utilizando estimaciones de máxima verosimilitud de los parámetros del modelo logístico, utilizando la matriz de varianzas y covarianzas de muestras de gran tamaño.

22. Bibliografía

1. Mainous AG, Hueston WJ, Everett, CJ, Vanessa A. Diaz VA. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant S aureus in the United States, 2001-2002. *An Family Medicine*. 2006; 4(2): 132-137.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
3. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA* 1999; 282(19): 1745-51.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7(2) 323-6.
5. Salgado CD et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis of Prevalence and Risk Factors. *CID* 2003; 36: 131.
6. 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.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. McDougal L, Steward C, Killgore G, Chaitram J, McAllister S, Tenover F. Pulsed-Field Gel Electrophoresis Typing of Oxacillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from the United States: Establishing a national Database. *J Clin Micro* 2003; 41(11): 5113-20.
9. REGULATION (EO) 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/EC (amending Regulations (EO) No 1907/2007)
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R, pt. 1910, subpt. Z).
11. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Accessed April 20, 2018 at http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/.

23. Oficinas centrales de Cepheid

Oficinas centrales corporativas	Oficinas centrales europeas
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EE. UU.	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 Cepheid Technical Support, 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.

Información de contacto

Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222

Correo electrónico: techsupport@cepheid.com

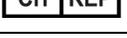
Francia

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.

25. Tabla de símbolos

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



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Suecia

Producto de Suecia



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

