

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Instrucciones de uso



Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y copyright

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.

© 2014–2025 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.

© 2014–2025 Cepheid.

Consulte Apartado 26 Historial de revisiones para obtener una descripción de los cambios.

Xpert HPV[®]

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

1 Nombre patentado

Xpert[®] HPV

2 Denominación común o habitual

Xpert HPV Test

3 Indicaciones

La Xpert HPV test es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección de la región E6/E7 del genoma del ADN vírico del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo en muestras de pacientes. La prueba realiza una amplificación multiplex del ADN diana mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real de 14 tipos de HPV de alto riesgo en un único análisis. La prueba Xpert HPV identifica específicamente los tipos HPV 16 y HPV 18/45 en dos canales de detección distintos, e informa de otros 11 tipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en un resultado combinado. Las muestras se limitan a células cervicales recogidas en solución PreservCyt[®] (Hologic Corp.). Se ha validado que las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt y pretratadas con ácido acético glacial (AAG) para lisar los hematíes sobrantes para el estudio citológico también son válidas para su uso con la Xpert HPV test.

Indicaciones para la Xpert HPV test:

- La Xpert HPV test puede utilizarse con una muestra de citología para evaluar la presencia o ausencia de tipos de HPV de alto riesgo. Esta información, junto con la evaluación del médico sobre los antecedentes médicos del paciente, otros factores de riesgo y las directrices profesionales, puede utilizarse para guiar el manejo del paciente.
- La Xpert HPV test puede utilizarse con una muestra de citología para evaluar la presencia o ausencia de los genotipos 16 y 18/45 del HPV. Esta información, junto con la evaluación del médico sobre los antecedentes médicos del paciente, otros factores de riesgo y las directrices profesionales, puede utilizarse para guiar el manejo del paciente.

4 Resumen y explicación

La infección persistente con HPV de alto riesgo constituye la principal causa de cáncer de cuello uterino y es un precursor de la neoplasia intraepitelial de cuello uterino (NIC). La presencia de HPV se ha asociado con más del 99 % de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo.¹ El HPV es un pequeño virus de ADN bicatenario sin envoltura y con un genoma de aproximadamente 8000 nucleótidos. Hay más de 150 tipos diferentes de HPV, y aproximadamente 40 tipos de HPV que pueden infectar la mucosa anogenital humana.² Sin embargo, solamente unos 14 de estos tipos se considera de alto riesgo para la aparición de cáncer de cuello uterino y de sus lesiones precursoras. Observaciones recientes indican que las pruebas y protocolos de detección basados en ADN de HPV de alto riesgo específicos de tipos deben centrarse en los tipos 16, 18 y 45 del HPV.³ A nivel global, los tipos 16, 18 y 45 del HPV se encontraron en el 75 % de todos los carcinomas escamosos, y se determinó que se asociaban a aproximadamente el 80 % de todos los cánceres de cuello uterino invasivos.^{4,5}

Nota En esta publicación, «HPV» y «HR HPV» significan «HPV de alto riesgo», a menos que se indique lo contrario.

5 Principio del procedimiento

La prueba Xpert HPV es una prueba automatizada para la detección y diferenciación cualitativas de ADN de VPH. La prueba se realiza en los sistemas GeneXpert de Cepheid.

Los sistemas GeneXpert automatizan e integran el procesamiento de muestras, la lisis celular, la purificación, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de las secuencias diana en muestras mediante PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal, y software precargado para realizar los ensayos y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR, alojen la muestra y lleven a cabo el procesamiento de la PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Si desea obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity* adecuados.

La prueba Xpert HPV incluye reactivos para la detección de VPH de alto riesgo. La prueba Xpert HPV está diseñado para utilizarse con muestras cervicales recogidas en PreservCyt con un dispositivo similar a una escoba o con una combinación de cepillo y espátula endocervicales. También pueden utilizarse muestras cervicales pretratadas con ciertos métodos de ácido acético glacial. Se ha comprobado que las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt son válidas para su uso con la prueba Xpert HPV. Siga las instrucciones del fabricante para la recogida de muestras cervicales.

En el cartucho se incluyen, además, un control de adecuación de la muestra (SAC) y un control de comprobación de la sonda (PCC). Los reactivos de SAC detectan la presencia de un gen humano de una sola copia y determinan si la muestra contiene cantidades adecuadas de células humanas para realizar una evaluación cualitativa del estado relativo al VPH. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

Los canales contienen cebadores y sondas para la detección de genotipos específicos o resultados combinados; a saber: «SAC; Primario» para el control de adecuación de la muestra, «VPH 16; Primario» para el VPH 16, «VPH 18_45; Primario» para el resultado combinado de VPH 18/45, «P3; Primario» para el resultado combinado de cualquiera de los tipos de VPH 31, 33, 35, 52 o 58, «P4; Primario» para el resultado combinado de los tipos de VPH 51 o 59, y «P5; Primario» para el resultado combinado de cualquiera de los tipos de VPH 39, 56, 66 o 68. En la Figura 5 puede verse un ejemplo de la leyenda del ensayo.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Material proporcionado

El kit Xpert HPV (GXHPV-CE-10) contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de control de calidad y/o especímenes.

El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos Xpert HPV con tubos de reacción integrados	10
<ul style="list-style-type: none"> • Microesferas 1 y 2 (liofilizadas) • Reactivo tampón 	1 de cada una por cartucho 2,0 ml por cartucho
Pipetas de transferencia (1 mL)	10
CD	1
<ul style="list-style-type: none"> • Archivos de definición del ensayo (ADF) • Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert • Instrucciones de uso (prospecto) 	

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

Nota El estabilizador proteico de origen bovino presente en las microesferas de este producto ha sido producido y fabricado exclusivamente a partir de plasma bovino procedente 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 mortem. Durante el procesamiento, el material no se mezcló con otros materiales de origen animal.

6.2 Conservación y manipulación

- Conserve los cartuchos y los reactivos de la prueba Xpert HPV a una temperatura de entre 2 y 28 °C.
- No abra el cartucho hasta que esté listo para realizar la prueba. Utilice los cartuchos en los 30 minutos siguientes a la apertura de la tapa del cartucho.
- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.

6.3 Materiales requeridos pero no suministrados

- Muestra cervical recogida en PreservCyt con un dispositivo similar a una escoba o con una combinación de cepillo y espátula endocervicales.
- GeneXpert Dx System o GeneXpert Infinity System (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras, Manual del Operador.
 - GeneXpert Dx System: Versión de software 4.3 o superior.
 - GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48: Software Xpertise versión 6.1 o superior.
- Manual del operador apropiado GeneXpert Instrument System
- Impresora (Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.)

7 Advertencias y precauciones

7.1 General

- Solo para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras clínicas pueden contener microorganismos patógenos, como virus de la hepatitis o de la inmunodeficiencia humana (VIH). Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio.^{6,7}
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos que requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su institución para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden mostrar características propias de los residuos peligrosos químicos que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos utilizados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) sobre manipulación y eliminación de residuos médicos.
- Para evitar la contaminación de las muestras, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse los guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.

7.2 Recogida, transporte y conservación de las muestras

• Recogida de muestras

Se ha validado que las muestras cervicales recogidas en la solución PreservCyt son aptas para su uso con la prueba Xpert HPV. Siga las instrucciones del fabricante para la recogida de muestras cervicales.

• Transporte de muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt pueden transportarse a 2-30 °C. El transporte de muestras de HPV debe cumplir con las regulaciones nacionales, federales, estatales y locales para el transporte de agentes etiológicos.⁸

• Conservación de muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt pueden conservarse a 2-30 °C durante un máximo de seis meses después de la fecha de la recogida.

7.3 Ensayo/Reactivo

- No sustituya los reactivos de Xpert HPV por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho de Xpert HPV hasta que esté listo para añadir una muestra durante la prueba.
- 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 abrirlo, es posible que se obtengan resultados no válidos.
- No coloque la etiqueta de la Id. de la muestra en la tapa del cartucho ni en la etiqueta del código de barras.
- No use cartuchos que tengan un tubo de reacción dañado.
- Cada cartucho de un solo uso de Xpert HPV se utiliza para procesar una prueba. No reutilice los cartuchos procesados.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes cada vez que procese muestras diferentes.
- En caso de que la zona de trabajo o el equipo resulten contaminados con muestras o controles, limpie minuciosamente la zona contaminada con una dilución 1:10 de lejía de uso doméstico y, a continuación, con una solución de etanol al 70 % o de alcohol isopropílico al 70 %. Seque por completo las superficies de trabajo antes de seguir.

8 Peligros químicos^{9,10}

Los ingredientes no se consideran peligrosos según las directivas de la UE para la clasificación y el etiquetado de sustancias o mezclas ni el Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de sustancias o mezclas.

9 Procedimiento

Antes de iniciar estos procedimientos, asegúrese de que el instrumento GeneXpert esté ejecutando el software GeneXpert Dx versión 4.3 o posterior, o el software Xpertise versión 6.1 o posterior.

Importante Inicie la prueba en los 30 minutos siguientes a la apertura de la tapa.

9.1 Preparación del cartucho

Para añadir la muestra al cartucho Xpert HPV:

1. Consiga los siguientes artículos:
 - Cartucho Xpert HPV.
 - Pipeta de transferencia (suministrada). La línea de la pipeta indica un volumen de llenado de 1 mL.
 - Muestra de prueba recogida y etiquetada adecuadamente.
2. Inspeccione el cartucho de la prueba para comprobar que no esté dañado. Si está dañado, no lo utilice.
3. Abra la tapa del cartucho.
4. Mezcle la muestra invirtiendo suavemente el frasco de la muestra de 8 a 10 veces o mediante una breve agitación en un mezclador vórtex a media velocidad de manera continua durante 5 segundos.
5. Desenvuelva la pipeta de transferencia.

6. Abra la tapa del frasco de la muestra, comprima el bulbo de la pipeta de transferencia, introduzca la pipeta en el frasco y suelte la perilla para llenar la pipeta de transferencia hasta la línea de 1 mL. Consulte la Figura 1. Asegúrese de que la pipeta esté llena y de que no contenga burbujas de aire.

Importante Evite añadir demasiada mucosa al cartucho.

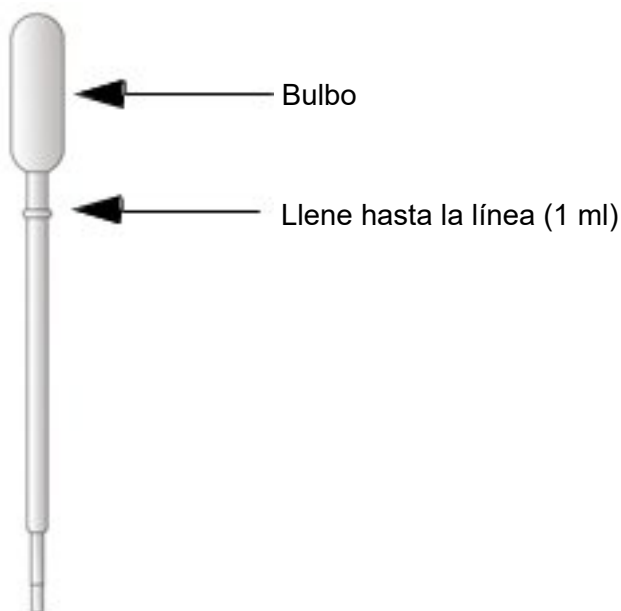


Figura 1. Pipeta de transferencia y marca de llenado

7. Expulse el contenido de la pipeta en la cámara de muestras del cartucho. Consulte la Figura 2.



Figura 2. Cartucho Xpert HPV (vista superior)

8. Cierre la tapa del cartucho.

9.2 Inicio de la prueba

Importante

Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que los Archivos de Definición del Ensayo (ADF) de la prueba Xpert HPV se hayan importado al software. Esta sección enumera los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el Manual del Operador del Sistema GeneXpert Dx o el Manual del Operador del GeneXpert Infinity System.

Nota

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

Esta sección enumera los pasos predeterminados para utilizar el GeneXpert System. Para ver instrucciones detalladas, consulte el *Manual del Operador del GeneXpert Dx System* o el *Manual del Operador del GeneXpert Infinity System*, según el modelo que se esté utilizando.

1. Encienda el GeneXpert System:

- Si está utilizando el GeneXpert Dx Instrument, encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. El GeneXpert Software se iniciará automáticamente o podría ser necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del GeneXpert Dx Software en el escritorio de Windows®.
- o
- Si está utilizando el GeneXpert Infinity Instrument, encienda el instrumento. El GeneXpert Software se ejecutará automáticamente o podría ser necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del Xpertise Software en el escritorio de Windows.

2. Inicie sesión en el software GeneXpert Instrument System usando su nombre de usuario y contraseña.

3. En la ventana del GeneXpert System, haga clic en **Create Test** (Crear prueba) (GeneXpert Dx) o en **Orders** (Pedidos) y **Order Test** (Solicitar prueba) (Infinity). Aparecerá la ventana Create Test (Crear prueba). Consulte Figura 3.

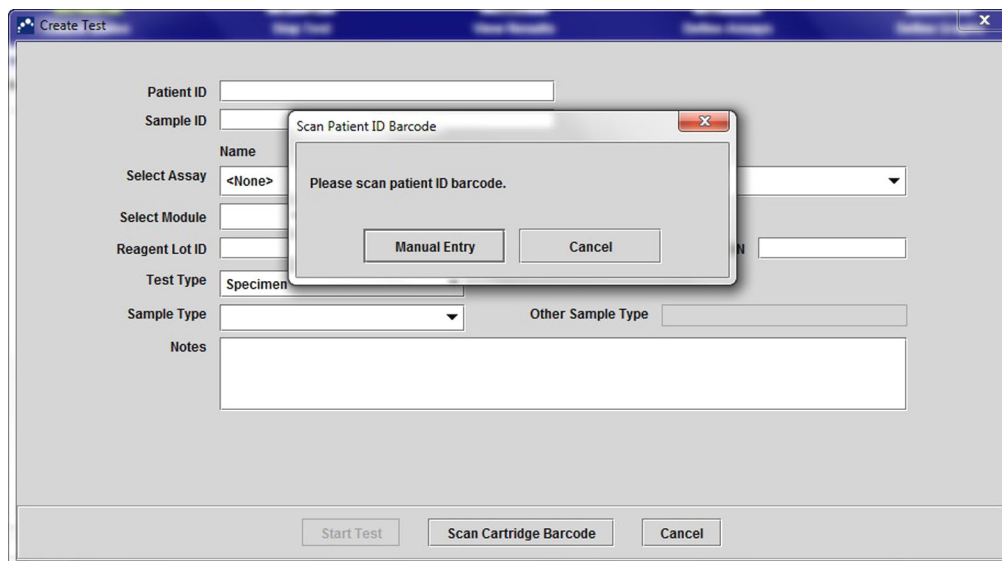


Figura 3. Ventana Create Test (Crear prueba) de GeneXpert Dx

4. Escanee o escriba la Id. de paciente (opcional). Si escribe la Id. de paciente, asegúrese de hacerlo correctamente. El ID del paciente está asociado con los resultados de la prueba y se muestra en la ventana View Results (Ver resultados).
5. Escanee o escriba la Id. de muestra. Si escribe la Id. de muestra, asegúrese de hacerlo correctamente. La Id. de muestra se asocia a los resultados del ensayo, y se muestra en la ventana View Results (Ver resultados) y en todos los informes. Aparecerá el cuadro de diálogo Scan Cartridge (Escanear cartucho).
6. Escanee el código de barras del Xpert HPV cartridge. Aparecerá la ventana Create Test (Crear prueba). Utilizando la información del código de barras, el software rellena automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo, ID del lote de reactivos, N.º de serie del cartucho y Fecha de caducidad.

Nota

Si el código de barras del Xpert HPV Cartridge no se escanea, repita la prueba con un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento en Apartado 14. Procedimiento de repetición de la prueba.

Name	Version
Xpert HPV 16_18-45	1
Xpert HPV HR_16_18-45	1
Xpert HPV HR	1
Xpert HPV 16_18-45	1

Figura 4. Ventana Create Test (Crear Prueba) de GeneXpert Dx con el menú desplegable Select Assay (Seleccionar ensayo)

7. En el menú desplegable **Select Assay** (Seleccionar ensayo) (consulte Figura 4), seleccione el archivo de definición del ensayo (ADF) adecuado para la HPV test solicitada.

La Xpert HPV test puede configurarse para utilizar por defecto cualquiera de los tres ADF a discreción del laboratorio. Las solicitudes de los médicos de genotipificación refleja de HPV 16, o de HPV 18/45, pueden realizarse bajo la prueba específica del genotipo de HPV o, cuando esté indicado, procesarse como parte de una prueba completa de alto riesgo y genotipo.

- Prueba de HPV de alto riesgo solamente: Seleccione **Xpert HPV HR** para informar un resultado global positivo o negativo sobre la presencia de cualquiera de los 14 tipos de HPV de alto riesgo detectados. Se muestra un ejemplo en Figura 5.
- Prueba de genotipado de HPV 16 y 18/45: Seleccione **Xpert HPV 16_18-45** para informar un resultado positivo o negativo para:
 - el genotipo de HPV 16 y
 - el genotipo de HPV 18 o de HPV 45.

No se recogen ni se muestran resultados específicos de todos los demás tipos de HPV. Se muestra un ejemplo en Figura 6.

- Una prueba combinada de HPV de alto riesgo y de genotipo de HPV: Seleccione **Xpert HPV HR_16_18-45** para informar un resultado positivo o negativo para HPV 16, para HPV 18/45, y para la presencia de cualquiera de los otros 11 tipos de alto riesgo como "Other HR HPV" (Otros HPV de alto riesgo). Se muestra un ejemplo en Figura 7.

Nota Una vez que inicie la prueba, solo se obtendrá el resultado de la prueba seleccionado en este paso. Los datos no recogidos no son recuperables.

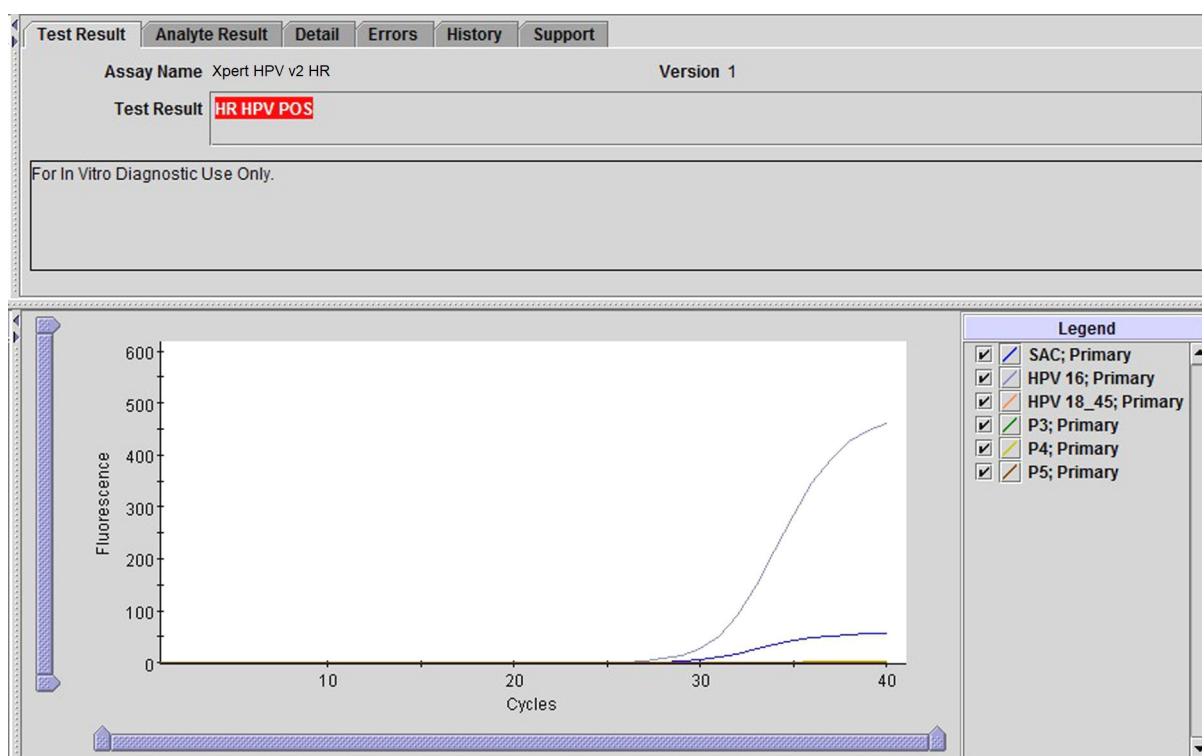


Figura 5. HPV HR Positivo

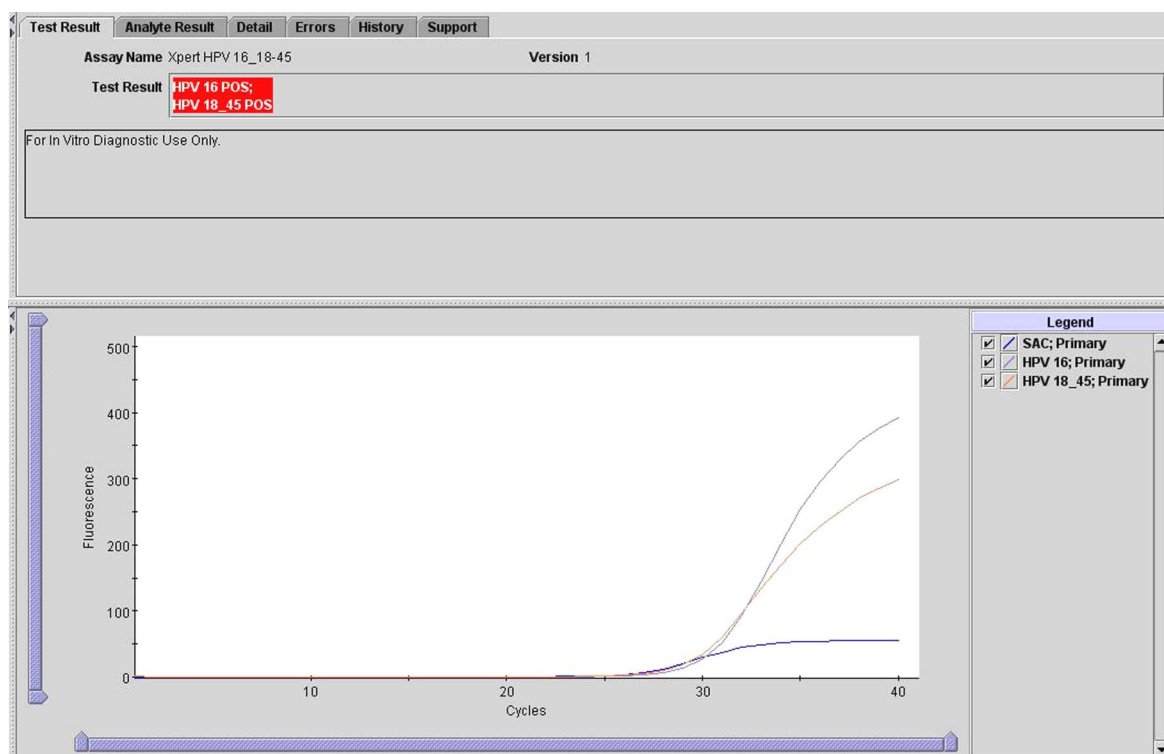


Figura 6. HPV 16_18-45 Positivo

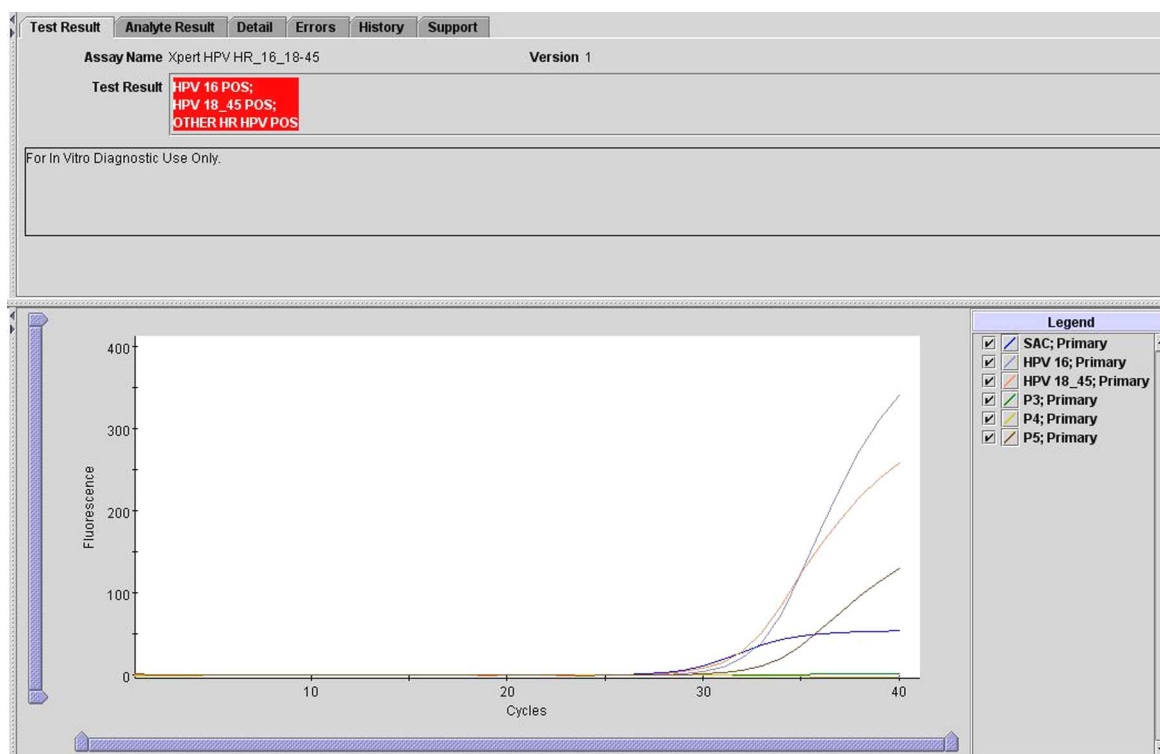


Figura 7. HPV HR_16_18-45 Positivo

8. Haga clic en **Start Test** (Iniciar prueba) (GeneXpert Dx) o en **Submit** (Enviar) (Infinity). Introduzca su contraseña, si se le solicita.
 9. Para el GeneXpert Infinity System, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.
- o

Para el GeneXpert Dx Instrument:

- a. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- b. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- c. Espere hasta que el sistema libere el bloqueo de la puerta antes de abrir la puerta del módulo y retirar el cartucho.
- d. Los cartuchos usados deben eliminarse en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas estándar de su institución.

Nota El tiempo para obtener el resultado es de aproximadamente 60 minutos.

10 Visualización e impresión de los resultados

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*.

11 Control de calidad

Cada prueba incluye un control de comprobación de la sonda (PCC) y un control de adecuación de la muestra (SAC).

- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes del inicio de la reacción PCR, el instrumento 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.
- **Control de adecuación la muestra (SAC):** Los reactivos de SAC detectan la presencia de un gen humano de una sola copia presente en una copia por célula y determinan si la muestra contiene ADN humano.
- **Controles externos:** Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda.

12 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert interpreta los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la pestaña Test Result (Resultado de la prueba) en la ventana View Results (Ver resultados). La Xpert HPV test proporciona resultados de los objetivos de HPV, de acuerdo con los resultados e interpretaciones mostrados en Tabla 1.

Nota Una vez que se inicie la prueba, solo se recogerán los resultados de la prueba seleccionada.

Tabla 1. Resultados e interpretaciones de Xpert HPV

Resultado	Interpretación
HR HPV POS (HR HPV POS) Consulte la Figura 9.	Se detecta ADN de HPV de alto riesgo como positivo. <ul style="list-style-type: none"> • El ADN de HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. • SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de la diana de HPV puede competir con este control. • PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
HPV 16 POS (HPV 16 POS) Consulte Figura 11, Figura 13 y Figura 16.	Se detecta ADN de HPV 16 como positivo. <ul style="list-style-type: none"> • El ADN de HPV 16 diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. • SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de la diana de HPV puede competir con este control. • PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POS) Consulte la Figura 14 y la Figura 16.	Se detecta ADN de HPV 18_45 como positivo. <ul style="list-style-type: none"> • El ADN de HPV 18/45 diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. • SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de la diana de HPV puede competir con este control. • PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
OTHER HR HPV POS (OTRO HR HPV POS) Consulte la Figura 15 y la Figura 16.	Se detecta ADN de otros tipos de HPV de alto riesgo como positivo. <ul style="list-style-type: none"> • El ADN de otro HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. • SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de otra diana de HPV de alto riesgo puede competir con este control. • PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.

Resultado	Interpretación
HR HPV NEG (HR HPV NEG) Consulte la Figura 8.	El ADN de HPV de alto riesgo está por debajo del nivel de detección. <ul style="list-style-type: none"> El ADN de HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto extremo de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado. SAC: PASS (SUPERADO); la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
HPV 16 NEG (HPV 16 NEG) Consulte Figura 10, Figura 12, Figura 14 y Figura 15.	El ADN de HPV 16 está por debajo del nivel de detección. <ul style="list-style-type: none"> El ADN de HPV 16 diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto extremo de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado. SAC: PASS (SUPERADO); la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG) Consulte Figura 10, Figura 11, Figura 12, Figura 13 y Figura 15.	El ADN de HPV 18-45 está por debajo del nivel de detección. <ul style="list-style-type: none"> El ADN de HPV 18/45 diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto extremo de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado. SAC: PASS (SUPERADO); la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
OTHER HR HPV NEG (OTRO HR HPV NEG) Consulte Figura 12, Figura 13 y Figura 14.	El ADN de otro HPV de alto riesgo está por debajo del nivel de detección. <ul style="list-style-type: none"> El ADN de otro HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto extremo de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado. SAC: PASS (SUPERADO); la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
INVALID (NO VÁLIDO) Consulte la Figura 17.	No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de HPV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 14. Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> SAC: FAIL (NO SUPERADO); el Ct del SAC no está dentro del rango válido o un punto extremo de fluorescencia está por debajo del valor umbral configurado. PCC: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR (ERROR)	No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de HPV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 14. Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> SAC: NO RESULT (SIN RESULTADO) PCC: FAIL (NO SUPERADO)*; uno o todos los resultados de la comprobación de la sonda fallan. <p>* Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema.</p>

Resultado	Interpretación
NO RESULT (SIN RESULTADO)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de HPV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 14. Procedimiento de repetición de la prueba. SIN RESULTADO indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el operador detuvo una prueba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico.</p> <ul style="list-style-type: none">• HPV: NO RESULT (SIN RESULTADO)• SAC: NO RESULT (SIN RESULTADO)• PCC: (NA) (no aplicable)

Nota

Las pantallas incluidas en este apartado muestran ejemplos que utilizan los tres ensayos. Figura 8 y Figura 9 se usa Xpert HPV HR, Figura 10 y Figura 11 se usa Xpert HPV 16_18-45, y Figura 12 hasta Figura 14 se usa Xpert HPV HR_16_18-45 del menú desplegable. (Consulte Apartado 9.2. Inicio de la prueba y el menú desplegable ilustrado en Figura 4).

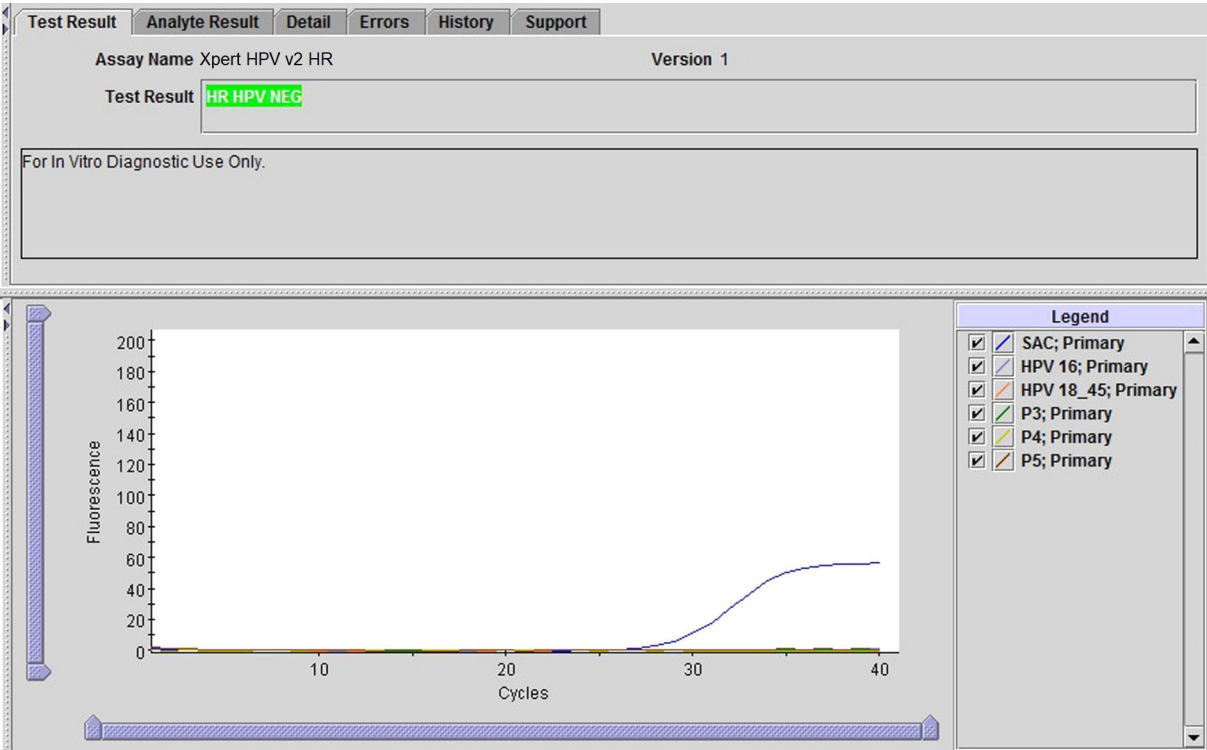


Figura 8. Negativo en HPV de alto riesgo (resultado obtenido con Xpert HPV HR)

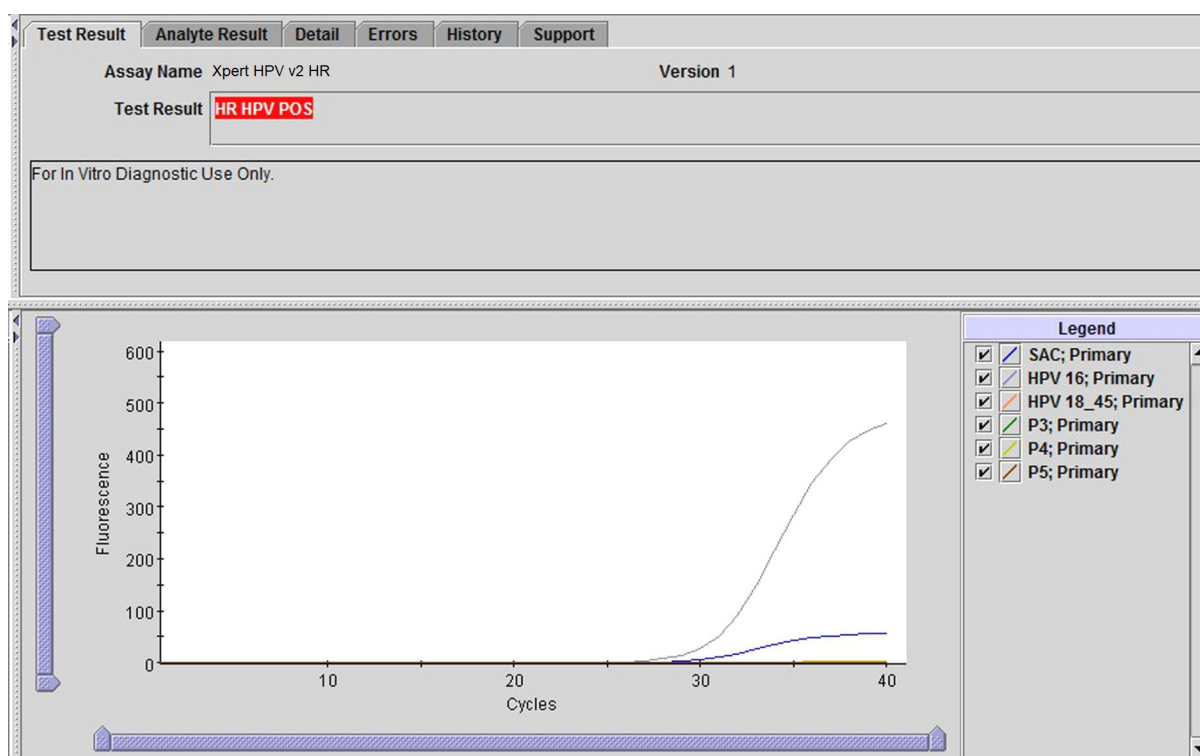


Figura 9. Positivo en HPV de alto riesgo (resultado obtenido con Xpert HPV HR)

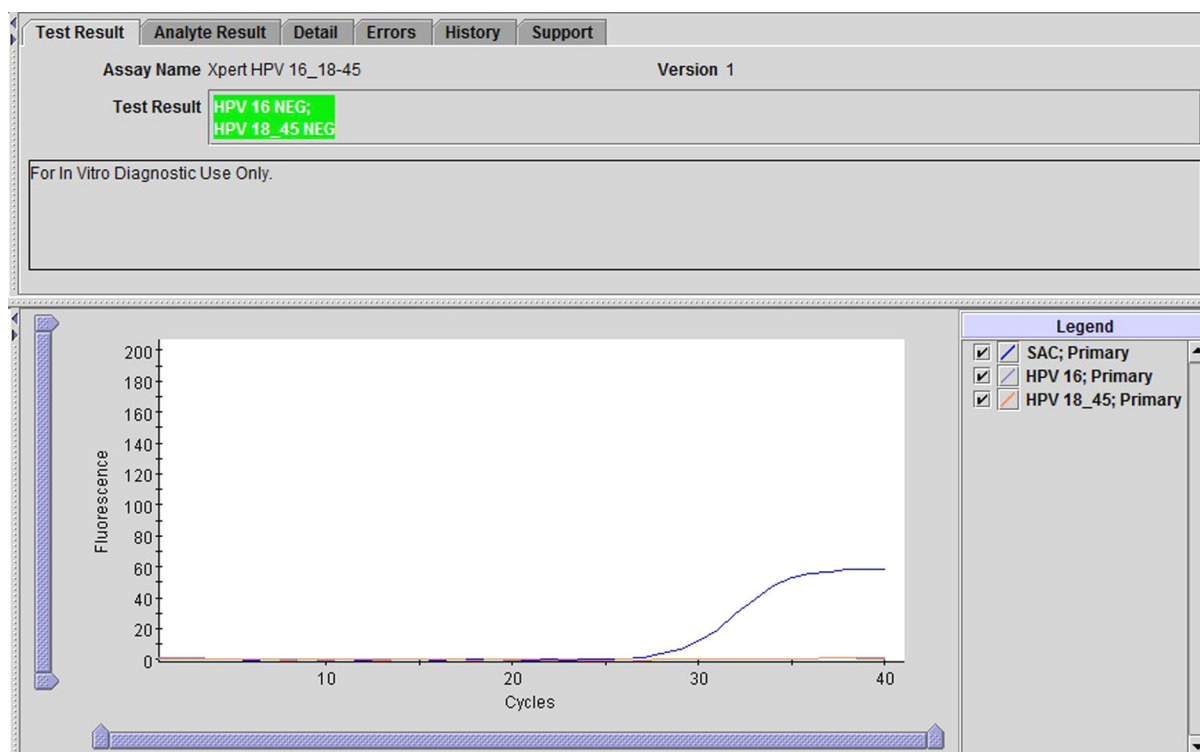


Figura 10. Negativo en HPV 16; negativo en HPA 18-45 (resultado obtenido con Xpert HPV 16_18-45)

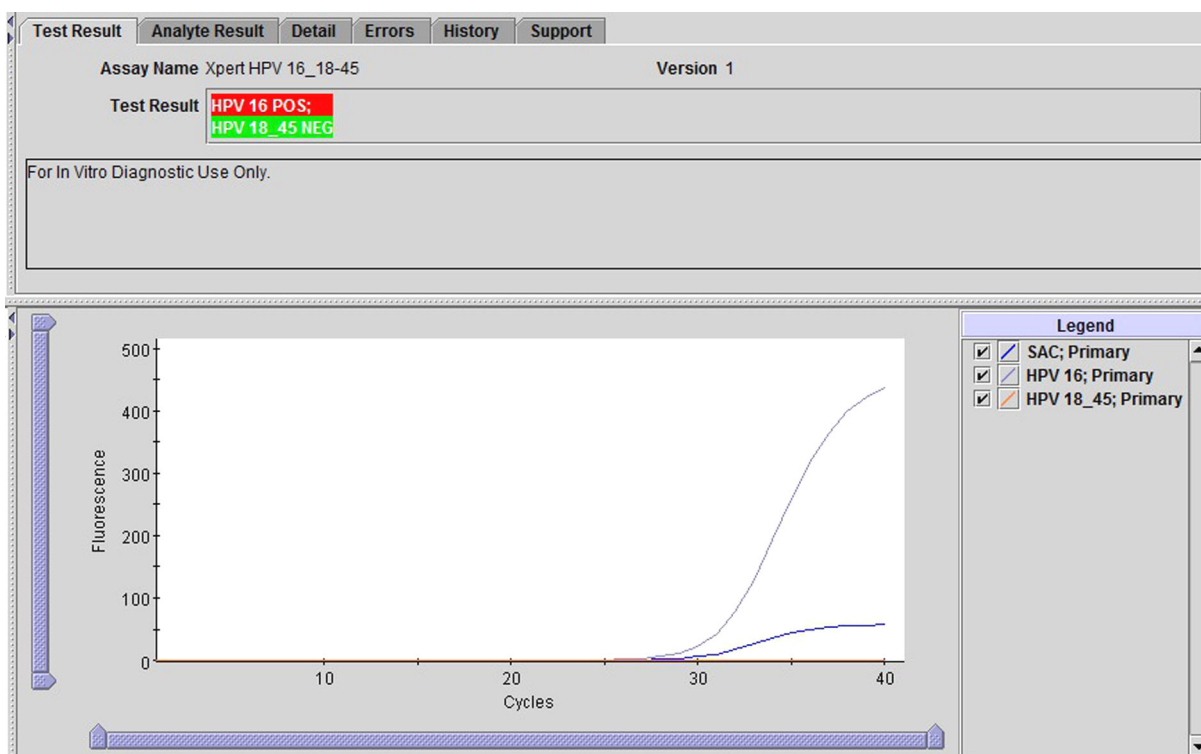


Figura 11. Positivo en PV 16; negativo en HPV 18-45 (resultado obtenido con Xpert HPV 16_18-45)

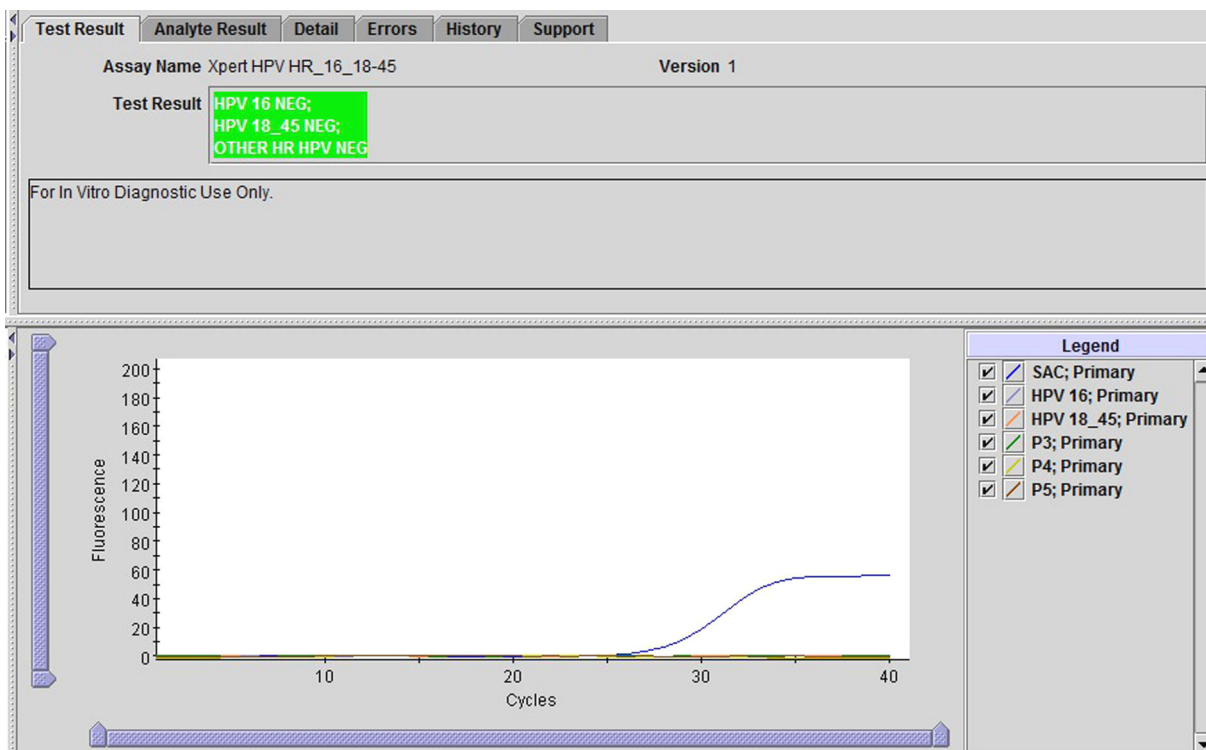


Figura 12. Negativo en HPV 16; negativo en HPV 18-45; negativo en otros HPV de alto riesgo (resultado obtenido con Xpert HPV HR_16_18-45)

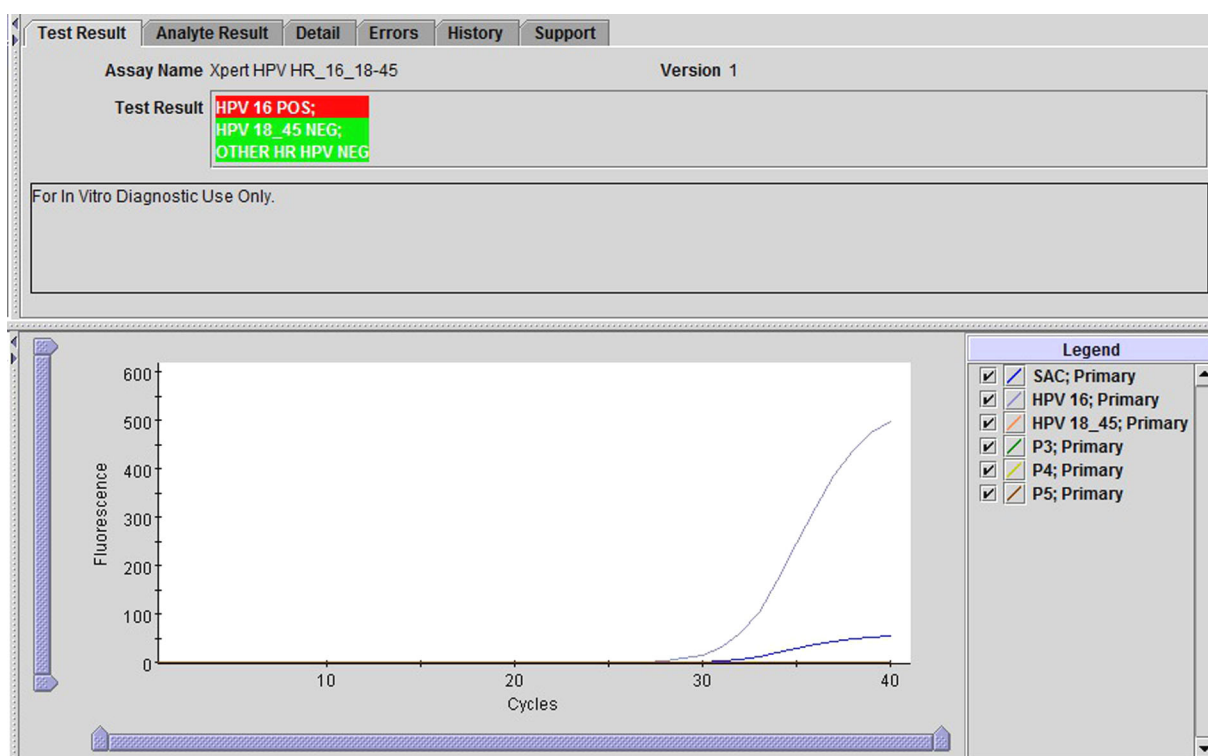


Figura 13. Positivo en HPV 16; negativo en HPV 18-45; negativo en otros HPV de alto riesgo (resultado obtenido con Xpert HPV HR_16_18-45)

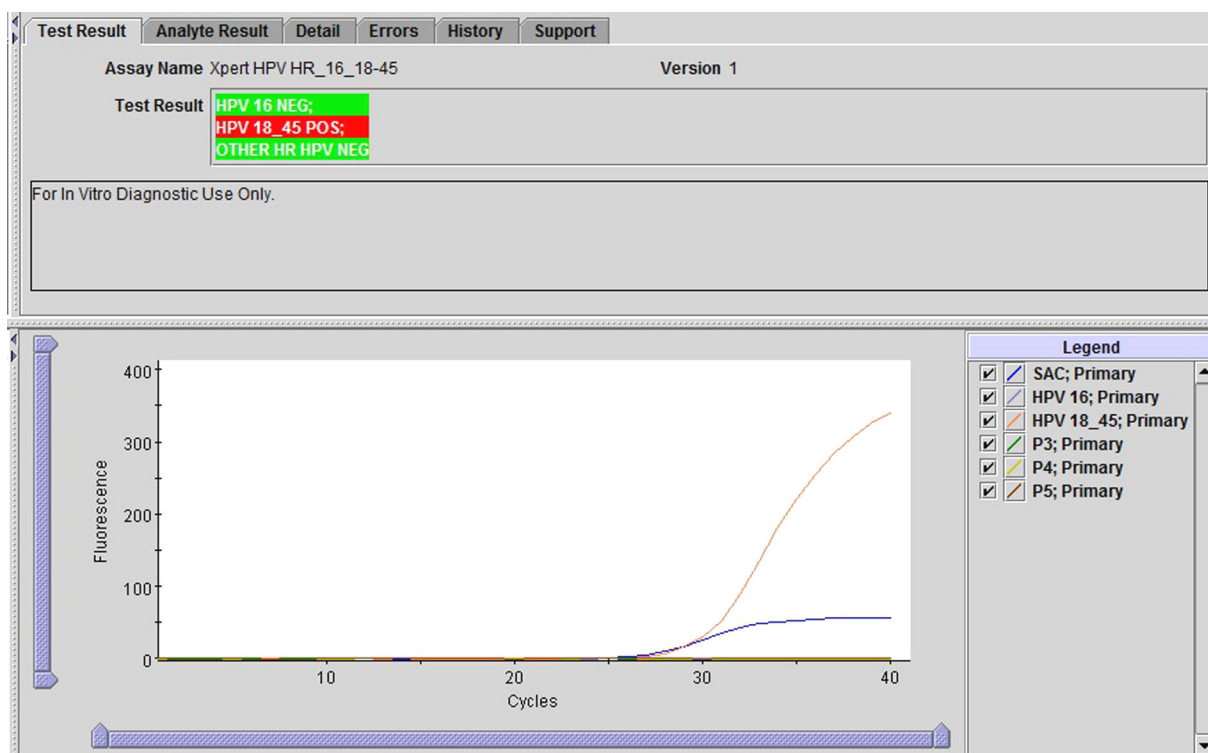


Figura 14. Negativo en HPV 16; positivo en HPV 18-45; negativo en otros HPV de alto riesgo (resultado obtenido con Xpert HPV HR_16_18-45)

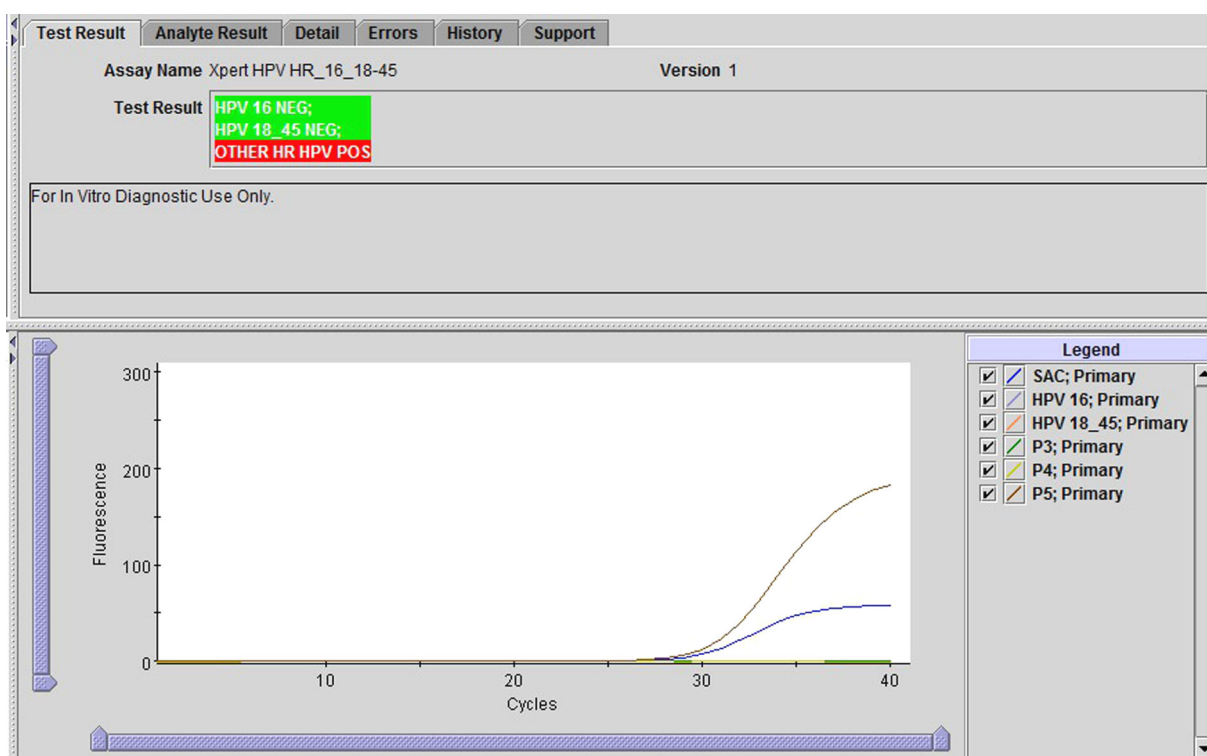


Figura 15. Negativo para HPV 16; negativo para HPV 18-45; positivo para otro HPV de alto riesgo (resultado obtenido con Xpert HPV HR_16_18-45)

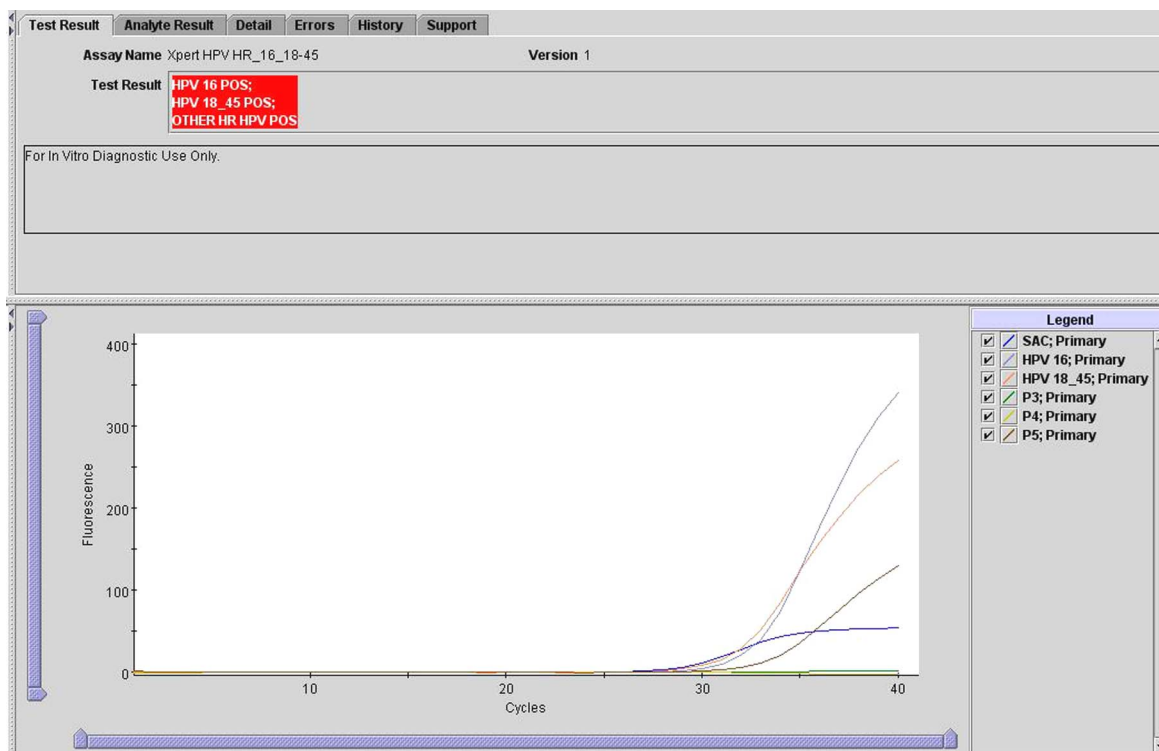


Figura 16. Positivo para HPV 16; positivo para HPV 18-45; positivo para otro HPV de alto riesgo (resultado obtenido con Xpert HPV HR_16_18-45)

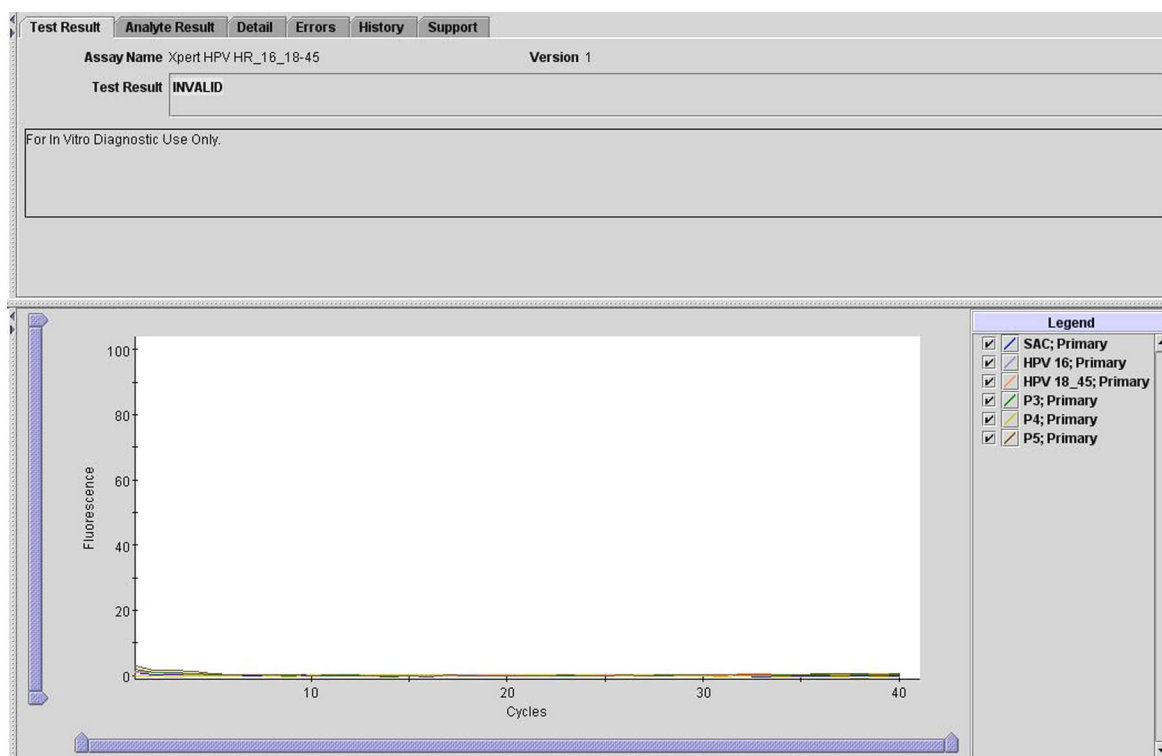


Figura 17. Inválido para VPH HR_16_18-45 (resultado obtenido con Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Razones para repetir la prueba

Si se obtiene alguno de los siguientes resultados de la prueba, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones en Apartado 14. Procedimiento de repetición de la prueba.

- Un resultado **INVALID** (NO VÁLIDO) indica que el SAC falló, la muestra no se procesó correctamente, la PCR fue inhibida o la muestra era inadecuada.
- Un resultado **ERROR** (ERROR) indica que la prueba fue abortada, posiblemente porque el tubo de reacción no se llenó correctamente, se detectó un problema de integridad de la sonda de reactivos, se excedieron los límites de presión, falló una comprobación de la sonda o se detectó un error de posicionamiento de la válvula.
- Un resultado **NO RESULT** (SIN RESULTADO) indica que no se recogieron suficientes datos. Por ejemplo, el operador detuvo una prueba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico.

14 Procedimiento de repetición de la prueba

- Repita la prueba con un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el cartucho). Consulte la Apartado 9. Procedimiento.
- Obtenga la muestra restante.
- Si el volumen de la muestra restante es insuficiente, o la repetición de la prueba vuelve a dar un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**, **ERROR** o **SIN RESULTADO (NO RESULT)**, recoja una nueva muestra y repita la prueba con un cartucho nuevo.

15 Limitaciones

- Dado que la detección de VPH depende de la cantidad de ADN presente en la muestra, la fiabilidad de los resultados dependerá de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras.
- La prueba Xpert HPV solamente se ha validado con muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt utilizando un dispositivo similar a una escobilla o con una combinación de cepillo y espátula endocervicales.
- La prueba puede arrojar resultados erróneos si las muestras no se recogen correctamente, si se comete algún error técnico, si se confunden las muestras o si el número de copias de ADN de VPH es inferior al límite de detección de la prueba.
- La prueba Xpert HPV se ha validado utilizando los procedimientos descritos en este prospecto únicamente. La modificación de estos procedimientos puede alterar la eficacia diagnóstica de la prueba.
- El ensayo puede sufrir interferencias en presencia de: sangre completa ($\geq 0,25$ % v/v), células mononucleares de sangre periférica (CMSP) ($\geq 1 \times 10^6$ células/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ células/ml), crema antiprurito Vagisil ($\geq 0,25$ % p/v) o gel hidratante Vagi Gard ($\geq 0,5$ % p/v).
- La presencia de cremas vaginales densas ($> 0,25$ % p/v) en la muestra puede producir interrupciones por presión.
- No se han determinado los efectos de otras posibles variables, como el flujo vaginal, el uso de tampones o los lavados vaginales, y las variables asociadas a la recogida de la muestra.
- La prueba Xpert HPV proporciona resultados cualitativos. No puede establecerse ninguna correlación entre la magnitud del valor Ct y el número de células en una muestra infectada.
- La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert HPV no se ha evaluado en pacientes menores de 18 años.
- La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert HPV no se ha evaluado en mujeres con antecedentes de histerectomía.
- La prueba Xpert HPV no se ha validado para el uso con muestras de hisopos vaginales recogidos por un médico o una paciente.
- La prueba Xpert HPV no se ha evaluado con pacientes que estén en tratamiento con antimicrobianos por infecciones como las de la clamidia o la gonorrea.
- Al igual que ocurre con muchas otras pruebas de diagnóstico, los resultados de la prueba Xpert HPV deben interpretarse junto con otros datos clínicos y de laboratorio de los que disponga el médico.
- La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert HPV no se ha evaluado en individuos que estén vacunados contra el VPH.
- La prueba Xpert HPV no se ha evaluado en casos en los que se sospeche la existencia de abusos sexuales.
- La prevalencia de la infección por VPH en una población puede afectar a la eficacia diagnóstica.
- Las muestras que contienen menos de 1 ml de solución PreservCyt se consideran inadecuadas para la prueba Xpert HPV.
- La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert HPV no se ha evaluado en muestras cervicales preprocesadas para el estudio citológico utilizando otros procesadores aparte del ThinPrep 2000.
- Un resultado negativo en la prueba Xpert HPV no excluye la posibilidad de anomalías citológicas o de NIC2, NIC3 o cáncer subyacentes o futuros.
- La prueba Xpert HPV detecta ADN vírico E6/E7 de los tipos de VPH de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Esta prueba no detecta ADN E6/E7 de tipos de VPH de bajo riesgo (p. ej., 6, 11, 42, 43 y 44), ya que la evaluación de la presencia de tipos de VPH de bajo riesgo no tiene utilidad clínica en el contexto de la detección del cáncer de cuello uterino.
- La detección de ADN de VPH de alto riesgo depende del número de copias presentes en la muestra y puede resultar afectada por los métodos de recogida de muestras, los factores relacionados con las pacientes, la etapa de la infección y la presencia de sustancias interferentes.
- El uso de este producto debe limitarse a personal con formación en el uso de la prueba Xpert HPV.
- Esta prueba puede arrojar resultados positivos falsos o negativos falsos.
- Las mutaciones o los polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o las sondas pueden afectar a la detección de tipos de VPH diana y hacer que se obtenga un resultado negativo falso.

16 Eficacia clínica

Las características de rendimiento clínico de la Xpert HPV test se evaluaron en un estudio prospectivo multicéntrico de dos etapas (siete centros en EE. UU.) que incluyó a mujeres de todas las edades remitidas para evaluación colposcópica basándose en uno o más resultados anómalos previos de citologías vaginales, un resultado anómalo de citología vaginal combinado con un resultado positivo de prueba de VPH de alto riesgo, u otras sospechas clínicas de cáncer de cuello uterino. Se obtuvieron dos muestras ThinPrep (muestra A y muestra B) de cada sujeto en el momento de la colposcopia para apoyar la revisión citológica y las pruebas comparativas con la Xpert HPV test y dos pruebas de VPH de alto riesgo aprobadas por la FDA. Los análisis realizados con estos métodos comparativos se llevaron a cabo siguiendo los respectivos prospectos de diagnóstico in vitro estadounidenses. La muestra A se procesó para la revisión citológica seguida del análisis con la Xpert HPV test. La muestra B se reservó para el análisis de VPH con las pruebas comparativas de VPH y la Xpert HPV test.

Ambas muestras se recogieron utilizando una combinación de cepillo y espátula endocervicales siguiendo las instrucciones del prospecto del ThinPrep. De cada sujeto se obtuvieron un mínimo de dos biopsias cervicales en sacabocados, así como un legrado endocervical para los casos de evaluaciones colposcópicas no satisfactorias en las que hubo una mala visualización de la unión escamocolumnar. El estudio patológico de las muestras de las biopsias y de los legrados endocervicales (LEC) se realizó primero localmente, para el tratamiento de referencia de las pacientes y, a continuación, retrospectivamente, de manera ciega por parte de un grupo de tres patólogos expertos para determinar un estado patológico cervical final de consenso. La fase I de reclutamiento incluyó a 144 sujetos (rango de edad: 20-70 años) con 31 casos \geq NIC2. Los datos de la fase I se utilizaron para calcular un conjunto de umbrales clínicos para la prueba, relativos a los puntos finales patológicos de \geq NIC2 y \geq NIC3 utilizando un método de curva de eficacia diagnóstica. La fase II de reclutamiento incluyó a 564 sujetos (rango de edad: 18-75 años) con 111 casos \geq NIC2. Los datos de la fase II se utilizaron para refinar los umbrales clínicos relativos a los puntos finales patológicos de \geq NIC2 y \geq NIC3 utilizando un método de curva de eficacia diagnóstica. Se realizó un análisis retrospectivo de homogeneidad para confirmar la medida en que se podían combinar los resultados de las fases I y II; en cuanto a diversos parámetros de la población y las muestras, los resultados pueden combinarse.

La sensibilidad y especificidad clínicas de la Xpert HPV test, el método comparativo 1 y el método comparativo 2 en el conjunto de datos de la fase II en relación con un estado de enfermedad \geq NIC2 se resumen en Tabla 2.

Tabla 2. Eficacia clínica en relación con el estado patológico \geq NIC2^a

	Xpert HPV Test (muestra A)^b	Xpert HPV Test (muestra B)^c	Método comparativo 1^d	Método comparativo 2^e
Sensibilidad	(99/109) 90,8% (83,8-95,5 %)	(100/110) 90,9% (83,9-95,6 %)	(103/111) 92,8% (86,3-96,8 %)	(96/111) 86,5% (78,7-92,2 %)
Especificidad	(182/429) 42,4% (37,7-47,3 %)	(194/446) 43,5% (38,8-48,2 %)	(178/453) 39,3% (34,8-44,0 %)	(212/451) 47,0% (42,3-51,7 %)
Valor predictivo positivo	(99/346) 28,6% (23,8-33,7 %)	(100/352) 28,4% (23,8-33,4 %)	(103/378) 27,2% (22,8-32,0 %)	(96/335) 28,7% (23,9-33,8 %)
Valor predictivo negativo	(182/192) 94,8% (90,6-97,5 %)	(194/204) 95,1% (91,2-97,6 %)	(178/186) 95,7% (91,7-98,1 %)	(212/227) 93,4% (89,3-96,3 %)

^a Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

^b n = 538. Nueve muestras no tuvieron un volumen suficiente (QNS) para la prueba Xpert; 17 muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y la repetición.

^c n = 556. Ocho muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y la repetición.

^d n = 564.

^e n = 562. Dos muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba.

La sensibilidad y especificidad clínicas de la Xpert HPV test, el método comparador 1 y el método comparador 2 en el conjunto de datos de la fase II en relación con el estado patológico \geq NIC3 se resumen en Tabla 3.

Tabla 3. Eficacia clínica en relación con el estado patológico \geq NIC3^a

	Xpert HPV Test (muestra A) ^b	Xpert HPV Test (muestra B) ^c	Método comparativo 1 ^d	Método comparativo 2 ^e
Sensibilidad	(68/72) 94,4% (86,4-98,5 %)	(69/73) 94,5% (86,6-98,5 %)	(71/74) 95,9% (88,6-99,2 %)	(64/74) 86,5% (76,5-93,3 %)
Especificidad	(187/465) 40,2% (35,7-44,8 %)	(199/482) 41,3% (39,6-45,8 %)	(182/489) 37,2% (32,9-41,7 %)	(216/487) 44,4% (39,9-48,9 %)
Valor predictivo positivo	(68/346) 19,7% (15,6-24,2 %)	(69/352) 19,6% (15,6-24,1 %)	(71/378) 18,8% (15,0-23,1 %)	(64/335) 19,1% (15,0-23,7 %)
Valor predictivo negativo	(187/191) 97,9% (94,7-99,4 %)	(199/203) 98,0% (95,0-99,5 %)	(182/185) 98,4% (95,3-99,7 %)	(216/226) 95,6% (92,0-97,9 %)

^a Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

^b n = 537. Nueve muestras no tuvieron un volumen suficiente (QNS) para la prueba Xpert; 17 muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba; en el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.

^c n = 555. Ocho muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba; en el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.

^d n = 563. En el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.

^e n = 561. Dos muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba; en el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.

Una evaluación de la concordancia analítica en el conjunto de datos de la fase II mostró una concordancia global en los resultados obtenidos con la propia Xpert HPV test (muestra A frente a muestra B; n = 533 comparaciones emparejadas) del 94,6 % (IC del 95 %: 92,3-96,3; estadístico kappa: 0,88). La concordancia global entre la Xpert HPV test (muestra B) y el método comparativo 1 (n = 556 comparaciones emparejadas) fue del 92,4 % (IC del 95 %: 89,9-94,5; estadístico kappa: 0,83). La concordancia global entre la Xpert HPV test (muestra B) y el método comparativo 2 (n = 554 comparaciones emparejadas) fue del 87,4 % (IC del 95 %: 84,3-90,0; estadístico kappa: 0,73).

El rendimiento clínico de la Xpert HPV test para las muestras de la citología vaginal A y B, clasificadas por grupo de edad de los sujetos, se determinó para los estados de enfermedad \geq NIC2 y \geq NIC3. La eficacia clínica relativa a la enfermedad \geq NIC2 se presenta en la Tabla 4, y la relativa a la enfermedad \geq NIC3 se presenta en la Tabla 5.

Tabla 4. Rendimiento de la Xpert HPV Test frente a enfermedad \geq NIC2, por grupo de edad

Grupo de edad	Citología vaginal A		Citología vaginal B	
	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
20-29	95,7 % (85,5-99,5)	25,8% (19,1-33,4)	95,7% (85,5-99,5)	32,1% (24,9-39,9)
30-39	91,7 % (77,5-98,2)	46,4% (38,3-54,6)	94,6% (81,8-99,3)	44,3% (36,4-52,4)
40-49	88,9 % (65,3-98,6)	44,8% (32,6-57,4)	88,9% (65,3-98,6)	45,8% (34,0-58,0)

	Citología vaginal A		Citología vaginal B	
Grupo de edad	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
50-59	71,4 % (29,0-96,3)	62,8% (46,7-77,0)	71,4% (29,0-96,3)	64,4% (48,8-78,1)
≥60	100% (2,5-100)	33,3% (9,9-65,1)	100% (2,5-100)	30,8% (9,1-61,4)

Tabla 5. Rendimiento de la Xpert HPV test frente a la enfermedad ≥ NIC3, por grupo de edad

	Citología vaginal A		Citología vaginal B	
Grupo de edad	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
20-29	96,7 % (82,8-99,9)	23,8% (17,7-30,9)	100% (88,4-100)	30,1% (23,4-37,5)
30-39	90,9 % (70,8-98,9)	43,1% (35,5-51,0)	91,3% (72,0-98,9)	40,7% (33,3-48,4)
40-49	92,9 % (66,1-99,8)	43,7% (31,9-56,0)	92,9% (66,1-99,8)	44,7% (33,3-56,6)
50-59	100 % (39,8-100)	62,2% (46,5-76,2)	100% (39,8-100)	63,8% (48,5-77,3)
≥60	100% (2,5-100)	33,3% (9,9-65,1)	100% (2,5-100)	30,8% (9,1-61,4)

Se llevó a cabo un segundo estudio clínico para evaluar el rendimiento de la Xpert HPV test en poblaciones que se asemejan más a las poblaciones previstas, atendidas por programas organizados de detección del cáncer de cuello uterino. Este fue un estudio multicéntrico de comparación de métodos realizado con muestras residuales recogidas en PreservCyt y obtenidas de mujeres de 20-60 años que participaban en programas organizados de detección de cáncer de cuello uterino en el Reino Unido. Con raras excepciones, todas las muestras recogidas en este estudio se recogieron con un dispositivo similar a una escoba según las instrucciones del prospecto del ThinPrep. En este estudio se incluyeron los mismos dos métodos comparativos, con el método comparativo 1 como método comparativo principal y el método comparativo 2 como método comparativo secundario. Los tamaños de las muestras del estudio se calcularon para dos grupos de edad (mujeres de 20-29 años y mujeres de 30-60 años) que se someterían a la evaluación de la concordancia (con un IC del 95 %) y al cálculo de un estadístico kappa (con un IC del 95 %) relativos a cada método comparativo.

En este estudio, las muestras residuales con resultados de evaluación citológica se dividieron en tres alícuotas para la evaluación con la Xpert HPV test y los métodos comparativos 1 y 2. La secuencia de extracción de alícuotas para el análisis con la Xpert HPV y con el método comparativo 1 se realizó al azar, de manera que aproximadamente un 50 % de las primeras alícuotas se utilizó para el análisis con la Xpert HPV y un 50 % de las primeras alícuotas se utilizó para el método comparativo 1. La tercera alícuota siempre se reservó para el análisis con el método comparativo 2. Independientemente de la secuencia de las alícuotas, el frasco del que se extrajeron las muestras se agitó antes de la extracción de cada alícuota, para así asegurar la homogeneidad de las muestras. El análisis realizado con los métodos comparativos se llevó a cabo siguiendo los respectivos prospectos CE-IVD, que en cuanto al procedimiento eran idénticos a los prospectos de diagnóstico in vitro estadounidenses.

Un análisis de los datos del estudio demostró un considerable grado de concordancia entre la Xpert HPV test y el método comparativo 1. Esta concordancia es independiente de la categoría de edad de la sujeto (edades 20-29 y edades 30-60) y de su estado citológico (normal [NLCI, negativo en lesión o cáncer intraepiteliales] y peor que normal [peor que NLCI]). Se muestra un resumen de la concordancia entre la Xpert HPV test el método comparativo 1 en Tabla 6.

Tabla 6. Concordancia entre la Xpert HPV test el método comparativo 1

Comparación de la concordancia	n	Concordancia porcentual positiva	Concordancia porcentual negativa	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Global^a	3.418	90,3 % (87,8-92,5 %)	97,1 % (96,4-97,7 %)	95,8 % (95,1-96,5 %)	0,87 (0,85-0,89)
Edades 20-29	833	92,7 % (89,4-95,2 %)	94,9 % (92,6-96,7 %)	94,0 % (92,2-95,5 %)	0,88 (0,84-0,91)
Edades 30-60	2.585	87,8 % (83,7-91,2 %)	97,6 % (96,9-98,2 %)	96,4 % (95,6-97,1 %)	0,84 (0,81 – 0,87)
Citología normal	2.975	85,1 % (81,0-88,6 %)	97,1 % (96,8-98,0 %)	95,8 % (95,2-96,6 %)	0,81 (0,78 – 0,85)
Citología > normal	443	96,7 % (93,9-98,4 %)	91,0 % (85,1-95,1 %)	94,8% (92,3-96,7 %)	0,88 (0,83 – 0,93)

^a Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

Un análisis de los datos del estudio demuestra una buena concordancia entre la Xpert HPV test el método comparador 2. Esta concordancia es independiente de la categoría de edad de la sujeto (edades 20-29 y edades 30-60) y de su estado citológico (normal [NLCI] y peor que normal [peor que NLCI]). En Tabla 7 se muestra un resumen de la concordancia entre la Xpert HPV test y el método comparativo 2.

Tabla 7. Concordancia entre la Xpert HPV test el método comparativo 2

Comparación de la concordancia	n	Concordancia porcentual positiva	Concordancia porcentual negativa	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Global^a	3.418	84,5 % (81,8-87,3 %)	96,5 % (95,7-97,2 %)	94,1 % (93,3-94,9 %)	0,82 (0,79 – 0,84)
Edades 20-29	833	94,2 % (91,1-96,5 %)	93,3 % (90,7-95,3 %)	93,6% (91,8-95,2 %)	0,87 (0,83 – 0,90)
Edades 30-60	2.585	76,0 % (71,2-80,3 %)	97,2 % (96,5-97,9 %)	94,2% (93,3-95,1 %)	0,75 (0,71 – 0,79)
Citología normal	2.975	77,9 % (73,3-82,2 %)	96,6 % (95,9-97,3 %)	94,3% (93,4-95,1 %)	0,74 (0,70 – 0,78)
Citología > normal	443	92,5% (89,0-95,1 %)	93,6% (87,8-97,2 %)	92,8 % (90,0-95,0 %)	0,83 (0,77-0,89)

^a Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

Como medida adicional de la concordancia analítica, en este estudio se evaluó la tasa de positividad en HPV por estado citológico. En subconjuntos de tamaño similar de muestras evaluadas por cada método, las tasas de positividad en HPV notificadas por los tres métodos de HPV son similares y en general concuerdan con las tasas de positividad en HPV notificadas en otras poblaciones de baja prevalencia de la enfermedad (p. ej., en el estudio ALTS). La Tabla 8 muestra un resumen de las tasas de positividad en HPV medidas por cada método de acuerdo con el estado citológico.

Tabla 8. Positividad en HPV por método y estado citológico

Categoría (Reino Unido/EE. UU.)	Xpert HPV Test			Método comparativo 1			Método comparativo 2		
	Total	Pos	% de Pos.	Total	Pos	% de Pos.	Total	Pos	% de Pos.
Normal/NLCI	2.975	374	12,6	2.975	362	12,2	2.975	367	12,3
Límite/células escamosas atípicas de significado indeterminado	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Discariosis de bajo grado (leve)/LIEB ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Discariosis de alto grado (moderada) / LIEAG ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Discariosis de alto grado (grave) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Otros	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Total	3.418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

^b Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Un subconjunto [245/3418 (7,2 %)] de las muestras incluidas en este estudio fue pretratado con ácido acético glacial (AAG) antes de la evaluación del HPV con la Xpert HPV test y con los métodos comparativos. Un centro utilizó una versión modificada de una metodología comercial [70/1138 (6,2 %); CytoLyt, Hologic, Crawley, Reino Unido, UE], mientras que los otros dos centros utilizaron procedimientos desarrollados en laboratorio basados en el método de Espostis [148/1129 (13,1 %) y 22/1151 (1,9 %), respectivamente].¹¹⁻¹³ La Xpert HPV test muestra un buen grado de concordancia con los métodos comparativos, independientemente del estado del pretratamiento con AAG. Consulte la Tabla 9 y la Tabla 10.

Tabla 9. Concordancia entre la Xpert HPV test y el método comparativo 1 en muestras pretratadas con AAG^a

Comparación de la concordancia	n	Concordancia porcentual positiva	Concordancia porcentual negativa	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Pretratadas con ácido acético glacial	245	94,3% (86,0-98,4 %)	96,6 % (92,7-98,7 %)	95,9% (92,6-98,0 %)	0,90 (0,84 – 0,96)
No tratadas	3.173	89,8 % (87,1-92,2 %)	97,2 % (96,5 – 97,8 %)	95,8 % (95,1-96,5 %)	0,86 (0,84-0,89)

^a Las estimaciones puntuales son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

Tabla 10. Concordancia entre la Xpert HPV test y el método comparativo 2 en muestras pretratadas con GAA^a

Comparación de la concordancia	n	Concordancia porcentual positiva	Concordancia porcentual negativa	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Pretratadas con ácido acético glacial	245	87,3 % (72,3-94,0 %)	94,3% (89,7-97,2 %)	92,2% (88,2-95,3 %)	0,81 (0,73-0,89)
No tratadas	3.173	84,4 % (81,2 – 87,0 %)	96,6 % (95,9-97,3 %)	94,3% (93,4-95,0 %)	0,82 (0,79 – 0,84)

^a Las estimaciones puntuales son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

17 Límite de detección

La sensibilidad analítica o límite de detección (LoD) de la prueba Xpert HPV se evaluó utilizando:

1. estirpes celulares positivas en HPV: HPV16 (SiHa), HPV18 (HeLa S3), HPV45 (MS751) y HPV68 (ME180) en solución PreservCyt con un fondo de estirpe celular negativa en HPV (C33A), y
2. plásmidos de ADN de los catorce (14) tipos de HPV de alto riesgo diana en un fondo de ADN genómico femenino humano.

17.1 Estirpes celulares positivas en VPH

El límite de detección (LD) de VPH 16, VPH 18, VPH 45 y VPH 68 se calculó procesando réplicas de 20 a un mínimo de seis concentraciones para cada una de las estirpes celulares utilizando un lote de reactivos de la prueba Xpert HPV. Los LD se calcularon mediante análisis probit. Los LD asumidos se confirmaron analizando al menos 20 réplicas diluidas hasta obtener las concentraciones de LD calculadas utilizando tres lotes de reactivos de la prueba Xpert HPV. El LD asumido se define como la concentración a la que el 95 % de al menos 20 réplicas por lote de reactivo es positivo (Tabla 11).

17.2 Plásmidos de ADN de HPV

El límite de detección (LoD) para 14 plásmidos de ADN de HPV de alto riesgo se confirmó con un mínimo de 60 réplicas procesadas por dos operadores y tres lotes de reactivos. Las pruebas se realizaron en diferentes días. El nivel (en copias por reacción de PCR) al que la tasa global de verdaderos positivos es estadísticamente superior al 95 % agrupado en tres lotes de reactivos se determinó para cada uno de los plásmidos de ADN de HPV (Tabla 12).

Tabla 11. Límite de detección: Estirpes celulares positivas en HPV

Tipo de HPV	LD calc. por probit (células/ml)	IC del 95 %	IC del 99,9%	Nivel de conf. (células/ml)	Lote de reactivos	Pos. de 20 rep.	Promedio del Ct (diana)	DE del Ct (diana)	Promedio del Ct global (diana)	DE del Ct global (diana)	% de Pos.	% de Pos. global
16	71	55-87	52-127	122	Lote 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lote 2	19	35,0	1,4			95	
					Lote 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35-56	33-90	53	Lote 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lote 2	19	35,3	0,9			95	
					Lote 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150-211	142-266	173	Lote 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lote 2	20	37,0	1,2			100	
					Lote 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231-304	221-366	366	Lote 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lote 2	19	35,9	0,7			95	
					Lote 3	20	36,2	0,5			100	

Tabla 12. Límite de detección: Plásmidos de ADN de HPV

Diana	Nivel de copias analizado	Recuento de muestras	FN	% de Pos.	IC del 95 % de un lado inferior	Promedio general del Ct	DE del Ct
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Precisión y reproducibilidad del ensayo

La precisión y la reproducibilidad de la Xpert HPV test se evaluaron en un estudio multicéntrico de 12 días de duración en el que dos operadores en cada uno de los tres centros analizaron de manera ciega dos veces al día un grupo de precisión de 16 miembros. Este grupo estaba compuesto tanto de muestras artificiales (células cultivadas que contenían diferentes tipos de HPV en un fondo de células cultivadas que no contenían HPV) como de muestras clínicas combinadas en PreservCyt. Cada centro utilizó una configuración diferente del sistema GeneXpert (un centro utilizó solamente modelos GX IV, un centro utilizó un GX XVI y un centro utilizó un Infinity 80). Se utilizaron tres lotes de la Xpert HPV test para cada periodo de cuatro días de análisis del estudio. Al final del estudio, cada miembro del grupo de precisión se evaluó 144 veces. Los datos se resumen por canal del ensayo, representado como 16 para el canal del HPV 16, 18/45 para el canal del HPV 18 y el HPV 45, 31 para el canal del HPV 31 y de otros tipos, HPV 51 para el canal del HPV 51 y el HPV 59, y 39 para el canal del HPV 39 y de otros tipos. Consulte la Tabla 13 y la Tabla 14.

Tabla 13. Precisión y reproducibilidad de Xpert HPV:
Descripción y concordancia de positivos del grupo ^{a,b}

Muestra (Concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Muestra artificial (negativo alto en HPV 16)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 16)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)

Muestra (Concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
Muestra artificial (negativo alto en HPV 18)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 18)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 18)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)

Muestra (Concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Muestra artificial (negativo alto en HPV 68)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5% (130/139)
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 68)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 68)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Muestra (Concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16/45/68)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
Muestra artificial (negativo)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
Muestra clínica combinada (HPV 16, HPV 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Muestra (Concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Muestra clínica combinada (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Muestra clínica combinada (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Muestra clínica combinada (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Muestra clínica combinada (negativo)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Muestra (Concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

- ^a La concordancia en las muestras negativas y negativas altas se muestra como % negativo; la concordancia en las muestras positivas bajas y moderadas se muestra como % positivo.
- ^b El estudio incluyó un total de 34 muestras indeterminadas: neg. alto en HPV 16 (2); pos. bajo en HPV 16 (2); pos. mod. en HPV 18 (3); neg. alto en HPV 18 (3); pos. mod. en HPV 18 (3); neg. alto en HPV 68 (5); pos. bajo en HPV 68 (3); pos. mod. en HPV 68 (2); HPV 16, 45, 68 (2); negativo en muestra artificial (4); HPV 16, 31 (2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52 (2); negativo en muestra clínica combinada (2).

Tabla 14. Reproducibilidad de Xpert HPV: Variabilidad del Ct de los miembros del grupo^a

Muestra (concentración diana y relativa)	Canal del ensayo (analito específico)	n ^b	Ct medio	Entre centros		Entre operadores		Entre lotes		Entre días		Intra ensayo		Total	
				DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Muestra artificial (negativo alto en HPV 16)	16 (16)	12	38,4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 16)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Muestra artificial (negativo alto en HPV 18)	18/45 (18)	22	39,2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 18)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 18)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Muestra artificial (negativo alto en HPV 68)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 68)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 68)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16/45/68)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Muestra artificial (negativo)	Negativo (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Muestra clínica combinada (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Muestra clínica combinada (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Muestra clínica combinada (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Muestra clínica combinada (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Muestra clínica combinada (negativo)	Negativo (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA indica que no hubo datos continuos suficientes para realizar un análisis ANOVA.^b Resultados con valores de Ct distintos de cero en 144 muestras.

19 Especificidad analítica

Se utilizó la prueba Xpert HPV para analizar un grupo de 47 microorganismos, como bacterias, hongos y virus que se suelen encontrar en el aparato genitourinario femenino, así como 12 tipos de virus del papiloma humano (HPV) estrechamente relacionados. Todos los microorganismos se inocularon en células negativas en HPV (C33A) en solución PreservCyt y en células negativas en HPV a las que se les habían inoculado células positivas en HPV 16 (SiHa) a una concentración tres veces superior al límite de detección. Los microorganismos y las concentraciones de la prueba se indican en la Tabla 15. La especificidad analítica fue del 100 % y ninguno de los microorganismos interfirió en la detección de HPV 16.

Tabla 15. Grupo de especificidad analítica

Organismo	Concentración de la prueba	Organismo	Concentración de la prueba
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ UFC/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ UFC/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ células/ml	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ células/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ CE ^a /ml	Virus de Epstein-Barr (VEB)	1 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ UFC/ml	Virus de la hepatitis B (VHB)	3,6 x 10 ⁶ UI/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ células/ml	Virus de la hepatitis C (VHC)	7,62 x 10 ² UI/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)	1 x 10 ⁶ copias/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virus del herpes simple 1 (VHS-1)	1 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virus del herpes simple 2 (VHS-2)	1 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ UFC/ml	Virus del papiloma humano (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ células/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ células/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ células/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ UFC/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ copias/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ UFC/ml		

^a Cuerpos elementales.

20 Sustancias interferentes

Se evaluaron las sustancias endógenas y exógenas potencialmente interferentes que pueden estar presentes en muestras cervicales en relación con el rendimiento de la Xpert HPV test. Las sustancias se diluyeron individualmente en células negativas en HPV a las que se les habían inoculado células positivas en HPV 16 (SiHa) a tres veces la concentración del límite de detección. Las sustancias y las concentraciones de la prueba se indican en la Tabla 16. Se observó interferencia con la sangre completa (0,25 % v/v) en la muestra de la prueba, pero no con ninguna de las otras sustancias endógenas a las concentraciones de la prueba dadas. No se observó interferencia con ninguna de las sustancias exógenas a las concentraciones de la prueba dadas, excepto en el caso de la crema antiprurito Vagisil (0,25 % p/v) y del gel hidratante Vagi Gard (0,5 % p/v). Las cremas densas pueden dar lugar a interrupciones por presión a concentraciones superiores al 0,25 % p/v en la muestra de la prueba.

Tabla 16. Sustancias potencialmente interferentes

Sustancia	Concentración
Sangre completa	0,25 % v/v
Mucosidad	0,15% v/v
Leucocitos (CMSP)	1 × 10 ⁵ células/ml
Crema antiprurito Vagisil	0,25 % p/v
Crema vaginal de clotrimazol	0,25 % p/v
Crema antihemorroides Preparación H	0,25 % p/v
Miconazol 3	0,25 % p/v
Monistat 1	0,25 % p/v
Crema para úlceras bucales Zovirax	0,25 % p/v
Hidratante Vagisil	10% p/v
Gel hidratante Vagi Gard	0,5% p/v
Lubricante personal KY Jelly	10% p/v
Ducha vaginal Yeast Gard	10 % v/v
Espuma anticonceptiva vaginal Delfen	10% p/v
Ducha medicada con povidona yodo VH Essentials	10% v/v
Supositorios desodorantes femeninos norforms	10% p/v

21 Contaminación por arrastre

Se llevó a cabo un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso previenen la contaminación por arrastre en muestras negativas procesadas después de muestras positivas muy altas en el mismo módulo GeneXpert. El estudio consistió en una muestra negativa procesada dentro del mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra positiva en VPH 16 muy alta (lo suficientemente alta como para superar el 95 % de los resultados obtenidos con muestras de pacientes enfermas en la población diana). Esto se repitió 20 veces en dos módulos GeneXpert, para un total de 42 ciclos que arrojaron 20 muestras positivas y 22 negativas. Todas las 20 muestras positivas dieron correctamente positivo en VPH 16 y todas las 22 muestras negativas dieron correctamente negativo en VPH.

22 Bibliografía

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado el 4 de enero de 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Refer to latest edition.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Refer to latest edition.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifica y deroga la Lista de Declaraciones de Precaución: Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE (normativa de modificación [CE]).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Ubicación de las oficinas centrales de Cepheid

Sede corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

24 Asistencia técnica

Antes de ponerse en contacto con la Asistencia técnica de Cepheid, reúna la siguiente información:

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

Servicio técnico en los Estados Unidos



















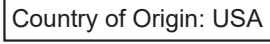
Teléfono: + 1 888 838 3222 Correo electrónico: techsupport@cepheid.com

Servicio técnico en Francia

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

La información de contacto de todas las oficinas del servicio de asistencia técnica 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 volver a utilizar
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Precaución
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene cantidad suficiente para <i>n</i> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Marca CE – Conformidad europea
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Advertencia
	Representante autorizado en Suiza
	Importador
	País de origen: Suecia
	País de origen: Estados Unidos



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 Historial de revisiones

Sección	Descripción del cambio
Resumen y explicación	Se ha eliminado el contenido específico de UKCA.
Material proporcionado	Se ha aclarado el origen animal del estabilizador de proteínas utilizado en el producto.
Ensayo/Reactivo	Se ha eliminado el contenido específico de UKCA.
Peligros químicos	Se ha eliminado el contenido específico de UKCA.
Control de calidad	Se corrigió un error tipográfico.
Interpretación de los resultados	Se corrigió la nota que sigue a la Tabla 1 para referirse a los ensayos.
Eficacia clínica	Se eliminó el contenido específico del UKCA en el texto que sigue a la Tabla 5. Se actualizaron las tablas 6, 7, 8, 9 y 10 para alinearlas con el informe revisado del estudio clínico R082B.
Especificidad analítica	Se corrigió el formato en la tabla 15.
Ubicación de las oficinas centrales de Cepheid	Eliminada la dirección de la sede europea.
Asistencia técnica	Se ha eliminado el contenido específico de UKCA.
Tabla de símbolos	Se añadieron los símbolos del país de origen: Suecia y Estados Unidos de América. Actualizados los símbolos según EN ISO 15223-1:2021.