

# Xpert® *C. difficile*

**REF** GXCDIFFICILE-10

**REF** GXCDIFFICILE-120

For Information Only - Not A Controlled Copy

## Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid. Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

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 THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2019. All rights reserved.

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

Cepheid®, el logotipo de Cepheid, GeneXpert® y Xpert® son marcas comerciales de Cepheid. Windows® es una marca comercial de Microsoft Corporation.

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

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

Copyright © Cepheid 2019. Reservados todos los derechos.



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
EE. UU.  
[www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

# Xpert<sup>®</sup> C. difficile

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.



## 1 Nombre patentado

Xpert<sup>®</sup> C. difficile

## 2 Denominación común o habitual

Ensayo Xpert C. difficile

## 3 Indicaciones

El ensayo Xpert C. difficile de Cepheid, realizado en el sistema Cepheid GeneXpert<sup>®</sup> Dx, es una prueba de diagnóstico *in vitro* cualitativa para la detección rápida de secuencias del gen regulador de la toxina B de muestras de heces informes (líquidas o blandas) obtenidas de pacientes con sospecha de infección por *Clostridium difficile* (ICD). La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real automatizada para detectar secuencias de genes de toxinas asociadas a C. difficile productor de toxinas. El ensayo Xpert C. difficile está concebido como una ayuda para el diagnóstico de la ICD. El cultivo concomitante solo es necesario si se requiere la tipificación o recuperación adicionales de microorganismos.

## 4 Resumen y explicación

El *Clostridium difficile* (C. difficile) es un bacilo anaerobio grampositivo formador de esporas que se asoció a enfermedades por primera vez en 1978.<sup>1</sup> La infección por *Clostridium difficile* (ICD) causa desde diarrea leve a colitis pseudomembranosa grave y potencialmente mortal.<sup>2</sup> La flora bacteriana colónica madura en un adulto sano es generalmente resistente a colonización por C. difficile.<sup>3</sup> Sin embargo, si se altera la flora normal del colon, se pierde la resistencia a la colonización. El factor de riesgo más habitual es la exposición a antibióticos.<sup>4</sup> El factor de virulencia principal del C. difficile es la citotoxina B.<sup>5</sup> Los genes que codifican para la toxina A (*tcdA*; la enterotoxina) y la toxina B (*tcdB*) forman parte del locus de patogenicidad (LocPa).<sup>6,7</sup> La mayoría de las cepas patógenas son cepas positivas para la toxina A y la toxina B (A+B+), aunque se han identificado aislados variantes negativos para la toxina A y positivos para la toxina B (A-B+) como patógenos.<sup>8</sup> Algunas cepas de C. difficile producen también una ADP ribosiltransferasa específica de actina, llamada CDT o toxina binaria. El locus de la toxina binaria contiene dos genes (*cdtA* y *cdtB*) y se localiza fuera del LocPa.<sup>9-11</sup>

En los últimos años, ha habido brotes de ICD causados por cepas «hipervirulentas» y resistentes a la fluoroquinolona pertenecientes al ribotipo PCR 027, PFGE tipo NAP1 y REA tipo BI.<sup>8,12</sup> Estas cepas muestran una mayor producción de toxinas, que se atribuye a delecciones en el gen regulador *tcdC*, y se cree que producen más esporas, lo que aumenta su persistencia en el entorno.<sup>13,14</sup>

El diagnóstico de C. difficile se ha basado tradicionalmente en la detección de la toxina A o B. El procedimiento de cultivo, que requiere una gran cantidad de trabajo, seguido de pruebas de citotoxicidad celular en los aislados, y el ensayo celular de citotoxicidad en muestras de heces se siguen considerando el método de referencia debido a su alta especificidad.<sup>15,16</sup> Se han desarrollado varios enzoinmunoanálisis rápidos para la detección de las toxinas A y B. Sin embargo, estas pruebas tienen una menor sensibilidad y especificidad que el ensayo de citotoxicidad celular. Recientemente se han desarrollado métodos de PCR para la detección de las toxinas A y B; estos métodos muestran una alta sensibilidad y especificidad en comparación con la citotoxicidad celular y los inmunoanálisis.<sup>17</sup>

## 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 *C. difficile* contiene reactivos para la detección de *C. difficile* toxicogénico y un control de procesamiento de muestras (SPC). El SPC está presente 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 fluorocromo.

El ensayo Xpert *C. difficile* de Cepheid es una prueba de diagnóstico *in vitro* automatizada y rápida para la detección cualitativa de *Clostridium difficile* productor de toxinas directamente a partir de muestras de heces informes (líquidas o blandas) de pacientes con sospecha de infección por *Clostridium difficile* (ICD). El ensayo detecta el gen de la toxina B (*tcdB*). El ensayo se realiza en el sistema Cepheid GeneXpert Dx.

## 6 Reactivos e instrumentos

### 6.1 Materiales suministrados



El kit del Xpert *C. difficile* (GXCDIFFICILE-10) contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit del Xpert *C. difficile* (GXCDIFFICILE-120) contiene reactivos suficientes para procesar 120 muestras de pacientes o de control de calidad.

El kit contiene lo siguiente:

#### Cartuchos del ensayo Xpert *C. difficile* con tubos de reacción integrados

	10	120
• Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (lío-filizadas)	1 de cada por cartucho	1 de cada por cartucho
• Reactivo 1 (hidróxido sódico)	3,0 ml por cartucho	3,0 ml por cartucho
• Reactivo 2	3,0 ml por cartucho	3,0 ml por cartucho
• Bolsa de reactivos del Xpert <i>C. difficile</i>	1	1
• Reactivo para muestras (tiocianato de guanidinio)	10 x 2,0 ml por frasco	120 x 2,0 ml por frasco
• CD	1 por kit	1 por kit
• 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 (SDS) de los reactivos suministrados en este ensayo están a su disposición; puede solicitarlas al servicio técnico de Cepheid, o bien obtenerlas a través de sus sitios web ([www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) y [www.cepheidinternational.com](http://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.

## 7 Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema GeneXpert Dx (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software patentado, lector portátil de códigos de barras y manual del operador
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el representante de ventas de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Agitadora vorticial
- Hisopo seco para transferencia de la muestra, como el hisopo que se encuentra en el dispositivo de recogida de muestras de Cepheid (número de catálogo de Cepheid: 900-0370), el hisopo desechable de un solo uso de Cepheid (número de catálogo de Cepheid: SDPS-120) o el sistema de hisopo doble y transporte de Copan (139CFM LQ STUART).
- Pipetas de transferencia desechables.

## 8 Materiales disponibles pero no suministrados

KWIK-STIKs™ de MicroBioLogics, n.º de catálogo 0329 (*C. difficile* toxinógeno) como control positivo, y n.º de catálogo 0527 (*C. difficile* no toxinógeno) y n.º de catálogo 0331 (*C. sordelli*) como controles negativos.

Además, pueden obtenerse cepas para los estudios de validación del ATCC y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, División de Promoción de la Calidad Sanitaria (Centers for Disease Control and Prevention, Division of Healthcare Quality Promotion).

## 9 Advertencias y precauciones

### 9.1 Generales



- 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 (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>19</sup> y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)<sup>20</sup> de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- No se ha establecido la eficacia diagnóstica en pacientes menores de 2 años.
- El ensayo Xpert *C. difficile* no proporciona resultados de sensibilidad. Se requiere una alicuota independiente de la muestra y tiempo adicional para realizar el cultivo y la prueba de sensibilidad.
- No sustituya los reactivos del ensayo Xpert *C. difficile* por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del ensayo Xpert *C. difficile* 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 los reactivos.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.



- Cada cartucho de un solo uso del ensayo Xpert *C. difficile* 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 que requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden exhibir características propias de los residuos químicos peligrosos que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS [Organización Mundial de la Salud] en cuanto a la manipulación y eliminación de desechos médicos.



- Conserve el kit del ensayo Xpert *C. difficile* a una temperatura de entre 2 °C y 28 °C.

### 9.2 Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos del ensayo Xpert *C. difficile* a una temperatura de 2 °C–28 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.




- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.

### 9.3 Recogida y transporte de muestras

1. Recoja la muestra de heces informe en un recipiente limpio. Siga las directrices de su centro para la recogida de muestras para las pruebas de *C. difficile*.
2. Etiquételo con la ID de la muestra y envíelo al laboratorio.
3. Conserve la muestra a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. La muestra es estable un máximo de 5 días cuando se conserva a entre 2 °C y 8 °C. Las muestras también pueden mantenerse a temperatura ambiente (20 °C a 30 °C) durante un máximo de 24 horas.

## 10 Peligros químicos<sup>21,22</sup>

- 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**
  - **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 (ver 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 a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico si se encuentra mal.
    - Enjuagarse la boca.
  - **Almacenamiento/eliminación**
    - Eliminar el contenido del recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

## 11 Procedimiento

### 11.1 Preparación del cartucho

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

Para añadir la muestra al cartucho:

1. Retire el cartucho y el reactivo del envase
2. Coloque brevemente un hisopo en la muestra de heces informe. No es necesario saturar el hisopo completamente.
3. Introduzca el hisopo en el vial que contiene el reactivo de la muestra.

**Nota** Utilice una gasa estéril para reducir al mínimo los riesgos de contaminación.

4. Sujete el hisopo por el vástago cerca del borde del vial, levante el hisopo unos milímetros del fondo del tubo y presione el vástago contra el borde del vial para romperlo. Asegúrese de que el hisopo sea lo suficiente corto para que la tapa pueda cerrarse bien.
5. Cierre la tapa y agite en el mezclador vortex a alta velocidad durante 10 segundos.
6. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia limpia (no suministrada), transfiera todo el contenido del reactivo de la muestra a la cámara de muestras del cartucho del ensayo Xpert C. difficile (figura 1).
7. Cierre la tapa del cartucho.

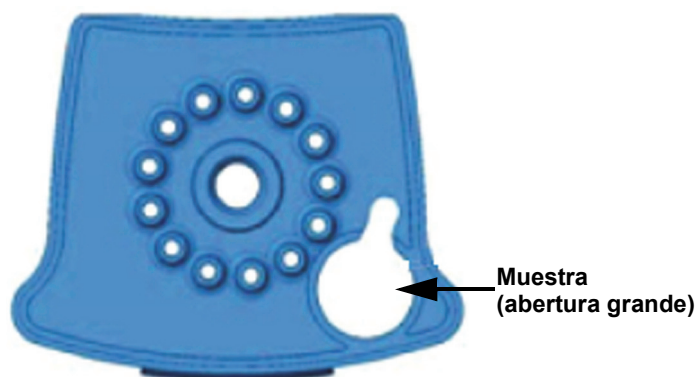


Figura 1. Cartucho del Xpert C. *difficile* (vista superior)

## 11.2 Inicio de la prueba

**Importante** Antes de iniciar la prueba, compruebe que se ha importado al software el archivo de definición del ensayo del Xpert C. *difficile*. Este apartado incluye los pasos básicos para realizar la prueba. 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 ordenador y luego encienda el instrumento GeneXpert Dx.
2. En el escritorio de Windows®, haga doble clic en el icono de acceso rápido de GeneXpert Dx.
3. Inicie una sesión en el software del sistema GeneXpert Dx con su nombre de usuario y su contraseña.
4. En la ventana del sistema GeneXpert Dx, haga clic en **Crear prueba (Create Test)**. Aparecerá el cuadro de diálogo Scan Cartridge Barcode (Escanear código de barras del cartucho).
5. Escanee el código de barras del cartucho del ensayo Xpert C. *difficile*. Aparecerá la ventana Crear prueba (Create Test). 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).
6. En el cuadro Identificación de la muestra (Sample ID), escanee o escriba la identificación de la muestra. Asegúrese de que escribe la identificación correcta de la muestra. La ID de la muestra se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results) y en todos los informes.
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.

## 12 Visualización e impresión de los resultados

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

### 13 Control de calidad

#### 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 las bacterias de la muestra. El SPC confirma que se ha producido la lisis de las bacterias y esporas de *C. difficile*, si los microorganismos están presentes, y verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Además, este control detecta la inhibición asociada a la muestra 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.
- **Controles externos:** se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda.

### 14 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:

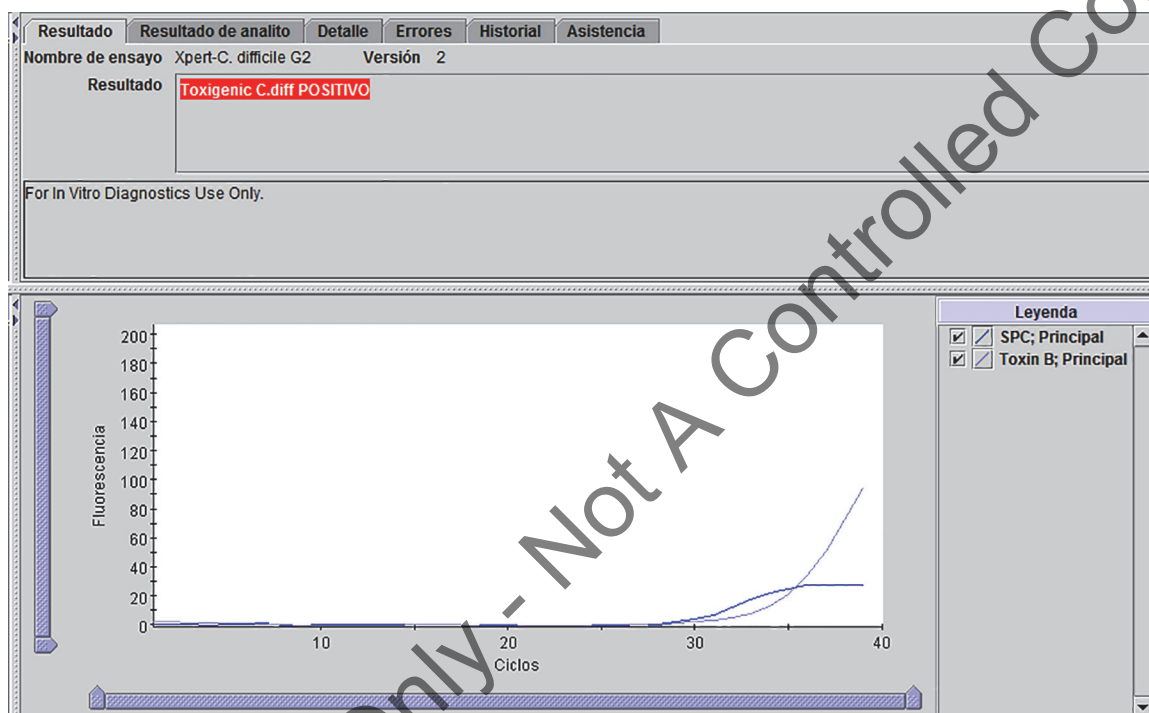
**Tabla 1. Resultados e interpretación del ensayo Xpert C. difficile**

Resultado	Interpretación
<b>Toxigenic C.diff POSITIVO (Toxigenic C. difficile POSITIVE) (figura 2)</b>	<p>Se detectan secuencias de ADN diana de <i>C. difficile</i> productor de toxinas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las dianas de <i>C. difficile</i> productor de toxinas tiene un valor Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>• SPC - N/A (no aplicable) (SPC - NA); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana del <i>C. difficile</i> podría competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda - SUPERADO (Probe Check - PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Toxigenic C.diff NEGATIVO (Toxigenic C. difficile NEGATIVE) (figura 3)</b>	<p>No se detectan secuencias de ADN diana de <i>C. difficile</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se detectan dianas de <i>C. difficile</i> productor de toxinas.</li> <li>• SPC - SUPERADO (SPC - PASS); el SPC tiene un valor Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>• Comprobación de la sonda - SUPERADO (Probe Check - PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>NO VÁLIDO (INVALID) (figura 4)</b>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de <i>C. difficile</i>. Repita la prueba de acuerdo con las instrucciones de la sección «Procedimiento de repetición de la prueba», a continuación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPC - NO SUPERADO (SPC - FAIL); el resultado de la diana del SPC es negativo, el valor Ct del SPC no está dentro del rango válido y el valor extremo está por debajo del valor mínimo configurado.</li> <li>• Comprobación de la sonda - SUPERADO (Probe Check - PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>ERROR</b>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de <i>C. difficile</i>. Repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado siguiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dianas de <i>C. difficile</i> productor de toxinas - SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda - NO SUPERADO (Probe Check - FAIL)*; uno o más de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación.</li> </ul> <p>*Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable.</p>



Tabla 1. Resultados e interpretación del ensayo Xpert C. *difficile* (continuación)

Resultado	Interpretación
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de <i>C. difficile</i>. Repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado siguiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dianas de <i>C. difficile</i> productor de toxinas - SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda - N/A (no aplicable) (Probe Check - NA)</li> </ul>

Figura 2. Ejemplo de un resultado *C. difficile* toxínogeno POSITIVO

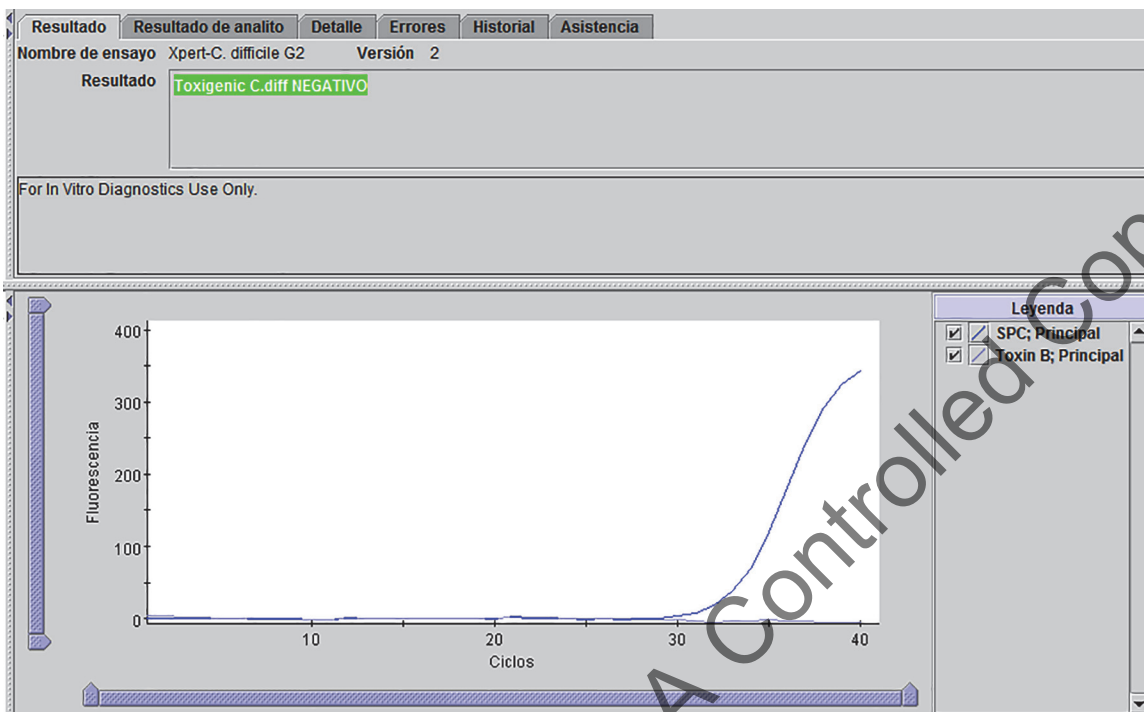


Figura 3. Ejemplo de un resultado *C. difficile* toxinógeno NEGATIVO

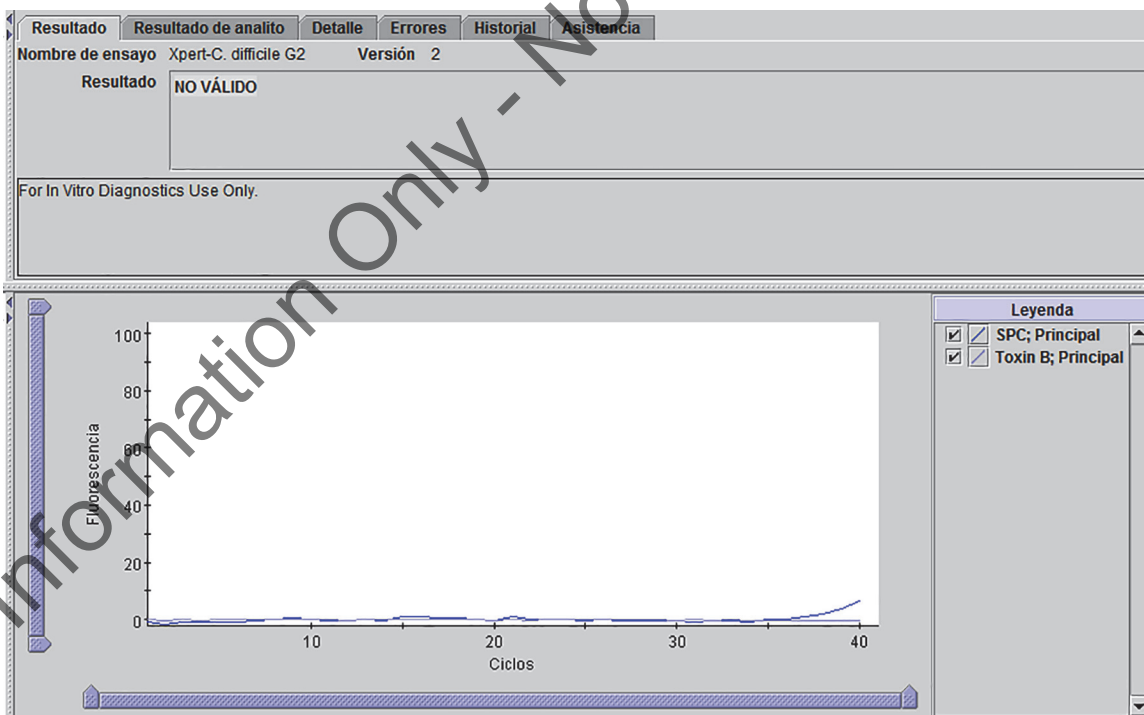


Figura 4. Ejemplo de un resultado NO VÁLIDO

## 15 Motivos para repetir el ensayo

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado Procedimiento de repetición de la prueba, a continuación. Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC falló. La muestra no se procesó correctamente o la PCR se inhibió.

Un resultado de **ERROR** indica que el control de comprobación de la sonda falló y se canceló el ensayo. Las posibles causas son: el tubo de reacción no se llenó correctamente; se detectó un problema de integridad en la sonda del reactivo o 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.

### 15.1 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba antes de 3 horas de haber obtenido un resultado indeterminado, utilice un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el cartucho) y reactivos nuevos.

1. Transfiera el contenido restante de la cámara de muestras a un nuevo vial de reactivo para muestras con una pipeta de transferencia desechable.
2. Agite en el mezclador vórtex y añada todo el contenido del reactivo para muestras a la cámara de muestras del nuevo cartucho del ensayo Xpert *C. difficile*.
3. Cierre la tapa e inicie la nueva prueba.

Para repetir la prueba después de 3 horas de haber obtenido un resultado indeterminado, repita la prueba con una nueva muestra en hisopo.

## 16 Limitaciones

- Esta prueba detecta pero no diferencia la cepa NAP1 (ribotipo 027) de otras cepas toxinógenas de *C. difficile*.
- Esta prueba tiene como diana el gen *tcdB* para la producción de toxina B. Esta prueba no detecta cepas de *C. difficile* que no contengan el gen *tcdB*.
- Los resultados positivos observados con pacientes pediátricos inmunodeprimidos pueden reflejar un estado de portador asintomático de *C. difficile*.
- La detección de ácido nucleico de *C. difficile* en las heces confirma la presencia de estos microorganismos en pacientes diarreicos, pero este hallazgo no es necesariamente indicativo de que *C. difficile* sea el agente etiológico de la diarrea.
- El rendimiento del ensayo Xpert *C. difficile* se validó únicamente con los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia diagnóstica de la prueba.
- Los resultados del ensayo Xpert *C. difficile* deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico.
- Pueden obtenerse resultados erróneos de la prueba debido a la recogida incorrecta de la muestra, a no seguirse los procedimientos recomendados para la recogida, manipulación y conservación de las muestras, a un error técnico, a la confusión de la muestra o a que el número de microorganismos en la muestra sea demasiado bajo para detectarse mediante la prueba. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Debido al factor de dilución asociado con el procedimiento de repetición de la prueba, es posible que muestras positivas de *C. difficile*, muy próximas o en el límite de detección (LD) del ensayo Xpert *C. difficile*, puedan dar un resultado negativo falso al repetir la prueba.
- Se ha observado inhibición del ensayo Xpert *C. difficile* en presencia de las siguientes sustancias: pasta de óxido de zinc y crema Vagisil®.
- Pueden obtenerse resultados negativos falsos cuando el microorganismo infectante tiene mutaciones, inserciones, eliminaciones o reorganizaciones genómicas, o cuando la prueba se realiza en una fase muy precoz de la enfermedad.

## 17 Valores esperados

El estudio clínico del ensayo Xpert *C. difficile* incluyó un total de 2296 muestras de heces informes de siete centros de todo Estados Unidos y Canadá. El número y porcentaje de casos positivos de *C. difficile* toxinógeno por cultivo, calculados por edad y sexo, se presentan en la tabla 2 y la tabla 3, respectivamente.

**Tabla 2. Prevalencia observada de *C. difficile* toxinógeno por grupo de edad<sup>a</sup>**

Grupo de edad	N	Prevalencia de <i>C. difficile</i> toxinógeno
2-5	16	25,0 % (4/16)
6-21	105	10,5 % (11/105)
22-59	898	12,9 % (116/898)
>60	1277	16,2 % (207/1277)

a Prevalencia basada en cultivo de referencia.

**Tabla 3. Prevalencia observada de *C. difficile* toxinógeno por sexo<sup>a</sup>**

Sexo	N	Prevalencia de <i>C. difficile</i> toxinógeno
Varones	1074	13,8 % (148/1074)
Mujeres	1222	15,5 % (190/1222)

a Prevalencia basada en cultivo de referencia

## 18 Eficacia diagnóstica

### 18.1 Eficacia clínica

La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert *C. difficile* se determinó en un estudio de investigación prospectivo multicéntrico en siete centros de EE. UU. y Canadá mediante la comparación del ensayo Xpert *C. difficile* con un cultivo de referencia seguido de una prueba de citotoxicidad celular en los aislados.

Los sujetos incluyeron personas cuya atención médica ordinaria exigía la prueba de *C. difficile*. Se obtuvo una parte de cada muestra de heces informe sobrante para analizarla con el ensayo Xpert *C. difficile*. La muestra sobrante se envió a un laboratorio central para analizarla mediante el método del cultivo de referencia y la prueba de aislado de citotoxina B. Cada muestra de heces se inoculó sobre una placa directa de agar-fructosa con cicloserina y cefoxitina (CCFA-D) prerreducida y caldo de manitol, cicloserina y cefoxitina con taurocolato, lisozima y cisteína (CCMB-TAL). Después de 24 horas, se llevó a cabo un subcultivo del CCMB-TAL en una segunda placa CCFA-E (CCFA enriquecido). De aquí en adelante nos referiremos al método de cultivo enriquecido directo como «cultivo de referencia».

En los casos en que se aisló *C. difficile* de la placa CCFA-D y el aislado fue positivo en el ensayo de citotoxicidad celular, la muestra se clasificó como «toxigenic *C. Difficile* positive» (*C. difficile* toxinógeno positivo) y la placa CCFA-E no se sometió a análisis adicionales. En los casos en los que no se aisló *C. difficile* de la placa CCFA-D o el aislado fue negativo en el ensayo de citotoxicidad celular, la placa CCFA-E se sometió a análisis adicionales.

Si la placa CCFA-E fue positiva para *C. difficile* y el aislado fue positivo en el ensayo de citotoxicidad celular, la muestra se clasificó como «*C. difficile* toxinógeno positivo». La muestra se notificó como «negativa» si la placa CCFA-E fue negativa para *C. difficile* o el aislado fue negativo en el ensayo de citotoxicidad celular.

Se calculó el rendimiento del ensayo Xpert *C. difficile* en relación con los resultados del cultivo directo y del cultivo de referencia.

## 19 Resultados generales

Se analizó un total de 2296 muestras mediante el ensayo Xpert *C. difficile* y el cultivo.

### 19.1 Rendimiento frente al cultivo directo

En comparación con el cultivo directo, el ensayo Xpert *C. difficile* mostró una sensibilidad para el *C. difficile* toxinógeno del 98,79 % y una especificidad del 90,82 % (tabla 4).

Tabla 4. Rendimiento del ensayo Xpert *C. difficile* frente al cultivo directo

		Cultivo directo		
		<i>C. diff</i>	NEG	Total
Xpert <i>C. difficile</i>	Toxina B+	245 (240)	188 (183)	433 (423)
	NEG	3 (3)	1860 (1795)	1863 (1798)
	Total	248 (243)	2048 (1978)	2296 (2221)
		Sensibilidad:	98,79 %	
		Especificidad:	90,82 %	
		Exactitud:	91,68 %	
		VPP <sup>a</sup>	56,58 %	
		VPN <sup>b</sup>	99,83 %	
		Prevalencia:	10,80 %	

a Valor predictivo positivo

b Valor predictivo negativo

( ) Resultados para Xpert *C. difficile* en el primer intento

### 19.2 Rendimiento frente al cultivo de referencia

El cultivo de referencia (enriquecido) es un método más sensible para la detección de *C. difficile* en pacientes sintomáticos; por ejemplo, mejora la detección de un bajo número de microorganismos en las muestras debido a un tratamiento anterior con antibióticos y la posible pérdida de viabilidad debida al transporte de las muestras.

En comparación con el cultivo de referencia, el ensayo Xpert *C. difficile* mostró una sensibilidad para el *C. difficile* toxinógeno del 93,49 % y una especificidad del 94,02 % (tabla 5).

Tabla 5. Rendimiento del ensayo Xpert *C. difficile* frente al cultivo de referencia

		Cultivo de referencia		
		<i>C. diff</i>	NEG	Total
Xpert <i>C. difficile</i>	Toxina B+	316 (310)	117 (113)	433 (423)
	NEG	22 (22)	1841 (1776)	1863 (1798)
	Total	338 (332)	1958 (1889)	2296 (2221)
		Sensibilidad:	93,49 %	
		Especificidad:	94,02 %	
		Exactitud:	93,95 %	
		VPP <sup>a</sup>	72,98 %	
		VPN <sup>b</sup>	98,82 %	
		Prevalencia:	14,72 %	

a Valor predictivo positivo

b Valor predictivo negativo

( ) Resultados para Xpert *C. difficile* en el primer intento

## 20 Uso de antibióticos

De los 2296 casos incluidos en el conjunto de datos principal, se informó del uso de antibióticos en los 2 meses anteriores a la recogida de las muestras en 1633 y se confirmó la no utilización de antibióticos en 570; en 93 casos, no se pudo determinar el estado respecto al uso de antibióticos. El uso de antibióticos no produjo diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento del ensayo.

## 21 Especificidad analítica

Cincuenta y cinco (55) cepas se obtuvieron, cuantificaron y analizaron con el ensayo Xpert *C. difficile*. Las cepas procedían de la American Type Culture Collection (ATCC), la Colección de Cultivos de la Universidad de Göteborg (CCUG), la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (DSMZ), los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC), el Instituto de Salud Pública, Maribor, Eslovenia y el Instituto Sueco para el Control de Enfermedades Infecciosas (SMI).

Las especies evaluadas incluyeron diez (10) cepas de *C. difficile* no toxinógeno y once (11) especies de *Clostridium* distinto de *C. difficile*. Los microorganismos analizados se identificaron como grampositivos (37) o gramnegativos (18). Los organismos se clasificaron además como aerobios (24), anaerobios (29) o microaerófilos (2).

Cada cepa se analizó por triplicado a concentraciones que abarcaban desde  $1,1 \times 10^8$  hasta  $2,2 \times 10^{10}$  UFC/hisopo. Se incluyeron controles positivos y negativos en el estudio. En las condiciones del estudio, todos los aislados se notificaron como «Toxigenic *C. diff* NEGATIVO (Toxigenic *C. diff* NEGATIVE)». La especificidad analítica fue del 100 %.

## 22 Sensibilidad analítica

Se realizaron estudios con el fin de determinar los intervalos de confianza del 95 % para el límite de detección (LD) analítico de *C. difficile* diluido en una matriz fecal de origen humano que puede ser detectada por el ensayo Xpert *C. difficile*. La matriz fecal consistía de heces líquidas humanas (*C. difficile* negativas por el ensayo Xpert *C. difficile*) diluidas en PBS con glicerol al 15 %. El LD se define como el número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC) por hisopo que pueden distinguirse de forma reproducible de muestras negativas con una confianza del 95 %.

Se evaluaron réplicas de 20 a cada concentración de *C. difficile* analizada (UFC/hisopo) de 7 cepas de *C. difficile* diferentes que representaban los toxinotipos 0 (dos cepas), III (dos cepas), IV, V y VIII (uno de cada cepa).

La estimación y los intervalos de confianza se determinaron mediante regresión logística con datos (número de resultados positivos por número de réplicas de cada nivel) en todo el rango de UFC analizadas. 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. Las estimaciones puntuales del LD y los intervalos de confianza superior e inferior del 95 % para cada toxinotipo de *C. difficile* analizado se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Intervalos de confianza del 95 % para el LD analítico – *C. difficile*

ID de la cepa	Toxinotipo	LD95 % (UFC/hisopo)	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
VPI 10463 (CCUG19126)	0	255	190	632
90556-M6S (ATCC9689)	0	460	419	587
LUMC-1 (027/NAP1/BI) <sup>a</sup>	III	23	19	31
LUMC-5 (027/NAP1/BI) <sup>a</sup>	III	75	45	176
LUMC-7	V	45	34	104
LUMC-6	VIII	60	50	74
9101	XII	41	34	49

<sup>a</sup> Por PCR-ribotipificación/electroforesis en gel de campo pulsado/análisis con endonucleasas de restricción

Los resultados de este estudio indican que el ensayo Xpert *C. difficile* producirá un resultado positivo para *C. difficile* el 95 % de las veces con una confianza del 95 % para una muestra fecal que contenga 460 UFC.

Además de la determinación del LD, se analizaron con el ensayo Xpert *C. difficile* 18 cepas de *C. difficile* que representaban 12 variantes de toxinotipos, incluidos 4 aislados de 027/NAP1/BI toxinotipo III. Se seleccionaron cepas de *C. difficile* que representaban, en líneas generales, la mayoría de los toxinotipos de *C. difficile* que se encuentran en la práctica. Los cultivos madre se prepararon mediante la suspensión del crecimiento bacteriano de placas de agar en tampón PBS con un 15 % de glicerol. La concentración de cada cultivo madre se ajustó a 1,4-5,9 unidades McFarland. Todas las cepas se diluyeron serialmente hasta aproximadamente 900 UFC/hisopo y se analizaron por triplicado.

En las condiciones de este estudio, el ensayo Xpert *C. difficile* identificó correctamente todos los 18 toxinotipos analizados como «**Toxigenic C.diff POSITIVO (Toxigenic C. diff POSITIVE)**». El grupo incluía 8 toxinotipos que también habían sido notificados como positivos para la producción de toxina binaria (CDT). Todos fueron CDT positivos con el ensayo Xpert *C. difficile*. Los cuatro aislados 027/NAP1/BI que representaban el toxinotipo III fueron identificados correctamente como «**Toxigenic C.diff POSITIVO (Toxigenic C. diff POSITIVE)**».

## 23 Sustancias interferentes

Se analizaron 21 sustancias biológicas y químicas usadas ocasionalmente o encontradas en muestras de heces con el ensayo Xpert *C. difficile* para determinar posibles interferencias. Las sustancias potencialmente interferentes incluyeron, entre otras, las siguientes: crema Vagisil y pasta de óxido de zinc. Las 19 sustancias indicadas en la tabla 7 no mostraron interferencia detectable con el ensayo Xpert *C. difficile*.

Tabla 7. Sustancias analizadas que no interfirieron con el ensayo

Sustancia	Sustancia
Recogida de sangre completa Hospital Universitario Karolinska	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Mucina (porcino) Sigma	Vaselina Unilever
Kaopectate® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Imodium® McNeil-PPC	Toallitas portátiles Preparation H Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Procter & Gamble	Película vaginal anticonceptiva (VCF) Apothecus Pharmaceutical
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Vancomycin Fluka
Fleet® CB Fleet Company	Metronidazol Actavis
Grasas fecales Hospital Universitario Karolinska	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	E-Z-HD™ sulfato de bario de alta densidad para suspensión E-Z-EM Canada
Crema de hidrocortisona Longs Drugs	

## 24 Reproducibilidad

Se analizó un grupo de 7 muestras con concentraciones variables de *C. difficile* toxínogeno y *C. difficile*, 027/NAP1/BI en 10 días diferentes por dos usuarios distintos en cada uno de los tres centros (7 muestras x 2 usuarios/día x 10 días x 3 centros). Se utilizó un lote del ensayo Xpert *C. difficile* en cada uno de los 3 centros de análisis. Los ensayos Xpert *C. difficile* se realizaron de acuerdo con el procedimiento del ensayo Xpert *C. difficile*. Los resultados se resumen en las tabla 8 y tabla 9.

Tabla 8. Resumen de resultados de reproducibilidad (todos)

ID de la muestra	% de concordancia <sup>a</sup>			% de concordancia total por muestra
	Centro 1	Centro 2	Centro 3	
Negativo	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno negativo alto	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno positivo bajo	100 % (20/20)	85 % (17/20)	85 % (17/20)	90,0 % (54/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno positivo moderado	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
027/NAP1/BI negativo alto	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
027/NAP1/BI positivo bajo	100 % (20/20)	95 % (19/20)	95 % (19/20)	96,7 % (58/60)
027/NAP1/BI positivo moderado	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
% de concordancia total por centro	100 % (140/140)	97,1 % (136/140)	97,1 % (136/140)	98,1 % (412/420)

a Para muestras negativas y negativas altas, el % de concordancia = (n.º de resultados negativos/total de muestras procesadas); para muestras positivas bajas y moderadas, el % de concordancia = (n.º de resultados positivos/total de muestras procesadas).

Tabla 9. Resumen de resultados del valor Ct por nivel de muestra y sonda

SPC			
Nivel	Prom	DE	CV
<i>C. diff</i> toxinógeno neg alto	32,17	0,59	1,83 %
<i>C. diff</i> toxinógeno pos bajo	32,14	0,53	1,66 %
<i>C. diff</i> toxinógeno pos mod	31,98	0,47	1,47 %
027/NAP1/BI neg alto	32,11	0,65	2,03 %
027/NAP1/BI pos bajo	31,93	0,72	2,26 %
027/NAP1/BI pos mod	31,96	0,61	1,90 %
Neg	32,26	0,72	2,22 %
tcdB			
Nivel	Prom	DE	CV
<i>C. diff</i> toxinógeno neg alto	39,59	0,70	1,77 %
<i>C. diff</i> toxinógeno pos bajo	35,88	0,81	2,24 %
<i>C. diff</i> toxinógeno pos mod	32,17	0,45	1,39 %
027/NAP1/BI neg alto	39,11	0,98	2,50 %
027/NAP1/BI pos bajo	35,49	0,58	1,65 %
027/NAP1/BI pos mod	32,10	0,63	1,97 %



Se analizó un grupo adicional de 6 muestras, tres negativas y tres negativas altas de *C. difficile* toxinógeno, en 5 días diferentes por dos usuarios distintos en cada uno de los tres centros (6 muestras x 2 usuarios/día x 5 días x 3 centros). Las muestras negativas altas se prepararon a una concentración por debajo del LD tal que se esperaba que dieran un resultado negativo el 20 % al 80 % de las veces. Se utilizó un lote del ensayo Xpert *C. difficile* en cada uno de los 3 centros de análisis. Los ensayos Xpert *C. difficile* se realizaron de acuerdo con el procedimiento del ensayo Xpert *C. difficile*. Los resultados se resumen en la tabla 10.

**Tabla 10. Resumen de los resultados de muestras de reproducibilidad adicionales**

ID de la muestra	% de concordancia <sup>a</sup>			% de concordancia total por muestra
	Centro 1	Centro 2	Centro 3	
Negativo	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)
<i>C. difficile</i> toxinógeno negativo alto <sup>b</sup>	60,0 % (18/30)	60,0 % (18/30)	53,3 % (16/30)	57,8 % (52/90)

<sup>a</sup> (n.º de resultados negativos/total de muestras negativas altas procesadas)

<sup>b</sup> 20-80 % de concordancia esperado para muestras negativas altas

## 25 Bibliografia

1. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
3. Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990;22:61-7
4. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
5. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.
6. Braun VT, Hundsberger P, Leukel M, Sauerborn and C. von Eichel-Striber. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. 1996; Gene 181:29-38.
7. Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
8. Sambol SPM, Merrigan D, Lyerly DN, Gerding, Johnson S. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease. Infect. Immun 2000;68:5480-5487.
9. Goncalves C, Decre D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-9
10. Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, Brazier J, Duerden B, Popoff M. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000;186:307-12.
11. Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998;56:2299-306.
12. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; Oct;12 Suppl 6:2-18. Review.
13. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, O'Leary MM, Pasculle AW, Harrison LH. *tedC* genotypes associated with severe *TedC*: truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*, J Clin Microbiol. 2007 Jan;45(1):215-21. Epub 2006 Oct.
14. Erratum in: J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):2103.
15. MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, Laverdiere M, Labbe AC, Laing F, Henwick S. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2147-52.
16. Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41(2):531-4. Review.
17. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001 Aug;7(8):411-6. Review.
18. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004 Jul 6;171(1):51-8. Review.
19. 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.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition)
21. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC)).
22. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 26 Asistencia

Para obtener asistencia, póngase en contacto con Cepheid utilizando uno de los medios de contacto siguientes. Cuando llame o envíe un mensaje electrónico, no olvide indicar el número de serie del instrumento y la identificación del lote de reactivos.

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/

## 27 Asistencia técnica















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

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

Región	Teléfono	Correo electrónico
EE. UU.	+ 1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Australia y Nueva Zelanda	+ 1800 130 821 + 0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.com
Bélgica, Países Bajos y Luxemburgo	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Brasil y Latinoamérica	+ 55 11 3524 8373	latamsupport@cepheid.com
China	+ 86 021 5406 5387	techsupportchina@cepheid.com
Francia	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Alemania	+ 49 69 710 480 480	support@cepheideurope.com
India, Bangladesh, Bután, Nepal y Sri Lanka	+ 91 11 48353010	techsupportindia@cepheid.com
Italia	+ 39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Portugal	+ 351 800 913 174	support@cepheideurope.com
España	+ 34 919 90 67 62	support@cepheideurope.com
Sudáfrica	+ 27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Reino Unido	+ 44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
Otros países europeos, de Oriente Próximo y africanos	+ 33 563 825 319 + 971 4 253 3218	support@cepheideurope.com
Otros países no indicados anteriormente	+ 1 408 400 8495	techsupport@cepheid.com

La información de contacto de otras oficinas de Cepheid está disponible en nuestro sitio web [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com), en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)**. Seleccione la opción **Ponerse en contacto con nosotros (Contact Us)**.

## 28 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 una cantidad suficiente para <n> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Para uso exclusivo con receta



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

EE. UU.

Teléfono: +1 408 541 4191

Fax: +1 408 541 4192

[www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

