

Xpert® SA Nasal Complete

REF GXSACOMP-10

For Information Only -- Not a Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289, owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert[®] instrument. No right under U.S. Patent No. 7,449,289 is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

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 TO ANY OTHER PATENTS. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© Cepheid 2010-2024.

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y copyright

Cepheid[®], el logotipo de Cepheid, GeneXpert[®] y Xpert[®] son marcas comerciales de Cepheid.

La compra de este producto incluye una licencia limitada e intransferible según la patente estadounidense 7,449,289 propiedad de GeneOhm Sciences Canada, Inc (una filial de Becton, Dickinson and Company) para utilizar este producto para uso IVD humano con un instrumento de GeneXpert[®]. No se otorga ningún derecho de forma explícita, implícita ni por impedimento legal, bajo la patente estadounidense 7,449,289 para utilizar este producto para ningún otro propósito.

LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO OTORGA AL COMPRADOR EL DERECHO INTRANSFERIBLE DE UTILIZARLO SEGÚN ESTE PROSPECTO. NO SE OTORGA NINGÚN OTRO DERECHO EXPRESAMENTE, DE FORMA IMPLÍCITA O POR IMPEDIMENTO LEGAL A CUALQUIER OTRA PATENTE. LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO TAMPOCO OTORGA NINGÚN DERECHO DE REVENTA.

© Cepheid 2010-2024.



Cepheid

904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089-1189

EE. UU.

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

Xpert[®] SA Nasal Complete

Solo para uso diagnóstico *in vitro*



1. Nombre patentado

Xpert[®] SA Nasal Complete

2. Denominación común o habitual

Prueba Xpert SA Nasal Complete

3. Indicaciones

La prueba Xpert SA Nasal Complete de Cepheid[®] realizada en el sistema GeneXpert[®] Dx es una prueba cualitativa de diagnóstico *in vitro*, diseñada para la detección rápida de *Staphylococcus aureus* (SA) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en hisopos nasales de pacientes con riesgo de colonización nasal. La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) en tiempo real automatizada para detectar el ADN del SARM/SA. La prueba Xpert SA Nasal Complete está indicada como una ayuda para la prevención y el control de las infecciones por SARM/SA en entornos sanitarios. La prueba Xpert SA Nasal Complete no está indicada para diagnosticar, guiar o monitorizar el tratamiento de las infecciones por SARM/SA, ni para proporcionar resultados de sensibilidad a la meticilina. Un resultado negativo no excluye la colonización nasal por SARM/SA. Los cultivos concomitantes son necesarios para la recuperación de los microorganismos para su tipificación epidemiológica o para pruebas de sensibilidad adicionales.

4. Resumen y explicación

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es un patógeno humano bien documentado causante de infecciones tanto comunitarias como asociadas a la atención sanitaria. Las infecciones varían en cuanto a gravedad desde heridas cutáneas no complicadas a enfermedades potencialmente mortales, como endocarditis, septicemia y osteomielitis. El *S. aureus* sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en una diversidad de instituciones de atención sanitaria, incluidos hospitales y centros sanitarios de cuidados prolongados. Los portadores nasales de *S. aureus* tienen mayor riesgo de contraer infecciones asociadas a la atención sanitaria causadas por este microorganismo. En general, más del 80 % de las infecciones por *S. aureus* asociadas a la atención sanitaria son de origen endógeno.¹ Más concretamente, del 20 al 30 % de las infecciones de sitios quirúrgicos están causadas por *S. aureus* y más de la mitad de ellas se deben a la flora endógena.² Las infecciones por *S. aureus* son habitualmente agudas y provocan una respuesta inflamatoria generalizada. Si no se trata, la infección puede propagarse al tejido circundante o al torrente sanguíneo, lo que puede conducir a infecciones en varios órganos. Algunas de las infecciones más graves producidas por *S. aureus* son bacteriemia, neumonía, osteomielitis, endocarditis aguda, síndrome de choque tóxico, miocarditis, pericarditis, meningitis, corioamionitis, síndrome de la piel escaldada y abscesos en músculos, aparato urogenital, sistema nervioso central y diversos órganos intraabdominales.³

A principios de los años cincuenta del siglo pasado, la obtención y propagación de plásmidos productores de beta-lactamasas frustró la eficacia de la penicilina para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* (SA). En 1959 se introdujo la meticilina, una penicilina semisintética, para uso clínico. Sin embargo, en 1960 se identificaron cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM). Se determinó que esto era el resultado de la adquisición por el *S. aureus* del gen *mecA*, que confiere resistencia a la meticilina. Actualmente, en Estados Unidos, el SARM es responsable de aproximadamente el 25 % de las infecciones asociadas a la atención sanitaria y cada vez hay más informes de SARM de adquisición comunitaria, que ocasiona una morbimortalidad significativa. Se ha atribuido una mortalidad del 33 % y del 16 %, respectivamente, a las bacteriemias por SARM y *S. aureus* sensible a meticilina. Existe, además, preocupación por el coste cada vez más elevado de las infecciones por SARM. En un intento por limitar la propagación de estas infecciones, se han desarrollado y puesto en práctica estrategias y políticas de control en el entorno sanitario. El control del SARM es uno de los objetivos principales de la mayoría de los programas de control de las infecciones hospitalarias.⁴⁻⁸ Actualmente, el método habitual para detectar SARM y SA es el cultivo. Este es un método muy laborioso que puede tardar varios días en generar un resultado definitivo. Los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, bien controlado, llevado a cabo recientemente mostraron que la identificación rápida de portadores nasales de *S. aureus* mediante PCR en tiempo real, seguida de la aplicación inmediata de procedimientos para descolonizar los sitios nasales y extranasales, puede reducir en casi un 60 % el número de infecciones por *S. aureus* en sitios quirúrgicos adquiridas en el hospital.¹

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 pruebas 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. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Si desea obtener una descripción detallada del sistema, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

La prueba Xpert SA Nasal Complete incluye reactivos para la detección de SARM y SA. Se incluye además un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC). La función del SPC es controlar el procesamiento adecuado de las bacterias diana y monitorizar la presencia de inhibidores en la reacción PCR. 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.

La prueba Xpert SA Nasal Complete de Cepheid es una prueba de diagnóstico automatizada y rápida para la detección cualitativa de secuencias patentadas del gen de la proteína A estafilocócica (*spa*), el gen que confiere resistencia a la meticilina (*mecA*) y el cromosoma estafilocócico tipo cassette *mec* (*SCCmec*), insertado en el sitio *attB* cromosómico del SA, en muestras de fosas nasales de pacientes con riesgo de colonización nasal.

6. Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados



El kit de la prueba Xpert SA Nasal Complete contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos de Xpert SA Nasal Complete con tubos de reacción y viales de reactivo de elución integrados	10
Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 por cartucho
Reactivo 1	3,0 ml por cartucho
Reactivo 2 (hidróxido sódico)	3,0 ml por cartucho
Reactivo de elución de Xpert SA Nasal Complete (tiocianato de guanidina)	1 vial x 2,0 ml por bolsa
CD	1 por kit
<ul style="list-style-type: none"> • Archivo de definición del ensayo (Assay Definition File, ADF) • Instrucciones para importar el ADF en el software GX • Instrucciones de uso (prospecto) 	

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

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

6.2 Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema GeneXpert Dx (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software patentado, lector de código de barras portátil y manual del operador
- Impresora (si se requiere una impresora, póngase en contacto con Servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada).
- Agitadora vorticial
- Hisopo para transferir la muestra, como los hisopos que se incluyen en el Cepheid Sample Collection Device (dispositivo de recogida de muestras de Cepheid) 900-0370 (hisopo doble en medios Stuart líquidos), y en los Copan Dual Swab and Transport Systems (sistemas de hisopo doble y transporte de Copan) (139C LQ STUART o 138C LQ AMIES).
- Pipetas de transferencia desechables (VWR 14670-331, Samco 2S-PL-232-1S) o material equivalente.
- Gasa (VWR 82030-638) o material equivalente.


6.3 Materiales disponibles pero no suministrados

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

7. Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico in vitro.
- Para uso exclusivo con receta.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como agentes capaces de transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben 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)⁹ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)¹⁰ de Estados Unidos.
- En un cultivo mixto que contenga SARM/SA y otros microorganismos (por ejemplo, bacilos gramnegativos, levaduras), los resultados pueden ser falsos negativos o variables según la concentración de SARM/SA presente, especialmente si dicha concentración está cerca del límite de detección (LD) de la prueba.
- Siga los procedimientos de seguridad de su institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- La prueba Xpert SA Nasal Complete puede detectar ADN de SARM o SA procedente de microorganismos no viables. La probabilidad de que esto suceda aumenta en los pacientes tratados con antibióticos.
- La prueba Xpert SA Nasal Complete no proporciona resultados de pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Se requiere tiempo adicional para realizar el cultivo y las pruebas de sensibilidad.
- No sustituya los reactivos de la prueba Xpert SA Nasal Complete por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho de la prueba Xpert SA Nasal Complete excepto cuando vaya a añadir la muestra y el reactivo.
- No utilice un cartucho que se haya caído o agitado después de haber añadido la muestra y el reactivo.
- No abra el envase de un cartucho hasta que esté listo para realizar la prueba.
- No use cartuchos que tengan un tubo de reacción dañado.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert SA Nasal Complete 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 institución para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden exhibir características propias de los residuos químicos peligrosos que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos utilizados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) sobre manipulación y eliminación de residuos médicos.

8. Peligros químicos^{11,12}

- Pictograma de peligro del SGA de la ONU: 
- Palabra de advertencia: ADVERTENCIA
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Nocivo en caso de ingestión
 - Provoca irritación cutánea
 - Provoca irritación ocular grave
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
 - Prevención
 - Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
 - No comer, beber ni fumar durante el uso del producto.
 - 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 inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
 - Enjuagarse la boca.

9. Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos y los reactivos del Xpert SA Nasal Complete a una temperatura entre 2 °C y 28 °C.
- 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 utilice ningún reactivo que presente turbidez o un cambio de color.
- Utilice los cartuchos en las 2 semanas posteriores a la apertura del paquete de papel de aluminio.

10. Recogida, transporte y conservación de las muestras



1. Siga las directrices de su centro para la recogida de muestras de hisopos nasales para la prueba de SARM/SA. Consulte para obtener información sobre los hisopos Apartado 6.3, Materiales disponibles pero no suministrados. El Cepheid Sample Collection Device (dispositivo de recogida de muestras de Cepheid) o el Copan Liquid Stuart Collection Device (dispositivo de recogida de muestras en medio Stuart líquido de Copan) admiten hisopos secos o prehumedecidos con solución salina estéril. Con el Copan Liquid Amies Collection Device (dispositivo de recogida de muestras en medio Amies líquido de Copan), los hisopos deben humedecerse previamente con la esponja impregnada de medio.
2. Vuelva a introducir el hisopo con la muestra en el tubo de transporte de plástico (se recomienda utilizar medio Stuart líquido y el dispositivo de recogida de Cepheid o Copan) y envíelo al área de pruebas de GeneXpert. Conserve el resto de los hisopos no analizados en un sistema de transporte adecuado a una temperatura entre 2 °C y 8 °C para el cultivo microbiológico y proceda a realizar el cultivo en un plazo de 4 días.
3. Si la muestra se va a procesar en las próximas 24 horas, consérvela a temperatura ambiente (15 °C a 28 °C); en caso contrario, conserve la muestra a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. La muestra de hisopo es estable un máximo de 5 días cuando se conserva a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

11. Procedimiento

Los usuarios deberán recibir formación sobre el funcionamiento básico del instrumento GeneXpert y de las pruebas Xpert de acuerdo con las directrices de su centro.

11.1 Preparación del cartucho

Importante Inicie la prueba antes de que transcurran 15 minutos desde que añadió la muestra al cartucho.

Para añadir la muestra al cartucho:

1. Retire el cartucho y el reactivo del envase.
2. Retire el hisopo del recipiente de transporte.

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

3. Introduzca el hisopo en el tubo que contiene el reactivo de elución y rompa el hisopo.
4. Cierre la tapa del vial de reactivo de elución y agite el vial en una agitadora vorticial a alta velocidad durante 10 segundos.

5. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia, transfiera todo el contenido del reactivo de elución a la cámara de muestras del cartucho de la prueba Xpert SA Nasal Complete. Consulte la Figura 1.
6. Cierre la tapa del cartucho.

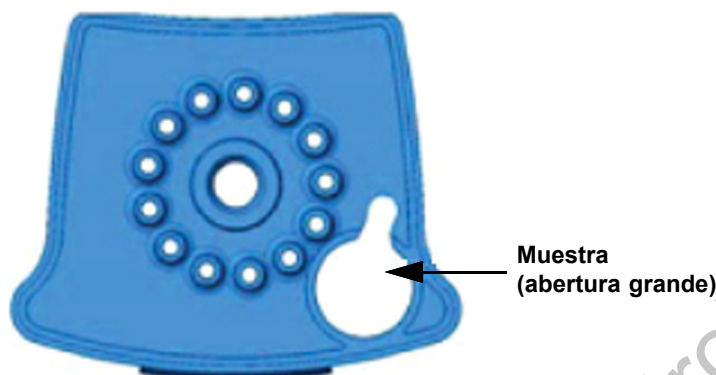


Figura 1. Cartucho de Xpert SA Nasal Complete (vista superior)

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 SA Nasal Complete. Este apartado incluye los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

1. Encienda el instrumento GeneXpert Dx y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente.
2. Inicie una sesión en el software del sistema GeneXpert Dx con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana sistema GeneXpert Dx, haga clic en **Crear Prueba (Create Test)**. Aparecerá la ventana Crear prueba (Create Test).
4. Escanee o escriba la ID del paciente (opcional). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados de la prueba y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)**.
5. En el cuadro Id. de la muestra (Sample ID), escanee o escriba la identificación de la muestra. Asegúrese de escribir la Id. de la muestra correcta (la Id. de la muestra se asocia a los resultados de la prueba y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes). Aparecerá el cuadro de diálogo **Escanear cartucho (Scan Cartridge)**.
6. Escanee el código de barras del cartucho de la prueba Xpert SA Nasal Complete. 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).
7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)**. Introduzca su contraseña si se le solicita.
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 los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su institución.

11.3 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*.

12. Control de calidad

CONTROL

Cada prueba incluye un control de procesamiento de muestras (SPC) (en la pantalla de visualización de resultados para el usuario de nivel administrativo) y un control de comprobación de la sonda (PCC).

Control de procesamiento de muestras (SPC): Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC que se incluye en cada cartucho verifica el procesamiento adecuado de la muestra de la prueba Xpert SA Nasal Complete. El SPC confirma que se ha producido la lisis del *S. aureus*, si los microorganismos están presentes, y verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean las correctas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR estén en buen estado, y detecta la inhibición asociada a las muestras de la prueba 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.

Cuando se utilicen controles KWIK-STIK (consulte «Apartado 6.3, Materiales disponibles pero no suministrados»), siga el procedimiento para controles externos de Microbiologics descrito a continuación:

1. Abra la bolsa rasgándola por la muesca y retire el KWIK-STIK.
2. Comprima la parte inferior de la ampolla del tapón para que salga el líquido hidratante.
3. Sujete verticalmente y dé golpecitos para facilitar el flujo del líquido a través del cilindro hasta el fondo de la unidad que contiene el gránulo.
4. Para facilitar la disolución del gránulo de células liofilizado, aplaste el gránulo y comprima suavemente la cámara inferior.
5. Abra el KWIK-STIK para liberar el hisopo e introduzca el hisopo en el tubo que contiene el reactivo de elución (tapón de rosca). El hisopo KWIK-STIK está ahora listo para la prueba Xpert SA Nasal Complete.
6. Si el QC externo no funciona según lo previsto, repita la prueba del control externo o póngase en contacto con Cepheid para recibir asistencia.

13. Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert Dx interpreta automáticamente 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 de Xpert SA Nasal Complete

Resultado	Interpretación
SARM POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE) (Figura 2)	<p>ADN diana de SARM detectado; ADN diana de SA detectado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas las dianas de SARM (<i>spa</i>, <i>mecA</i> y <i>SCCmec</i>) tienen un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado. • SPC – NC (no corresponde) [NA (not applicable)]; el SPC se omite, ya que la amplificación del SARM podría competir con este control. • Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación. <p>Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de microorganismos viables. Sin embargo, presupone la presencia de SARM o SA.</p>

Tabla 1. Resultados e interpretación de Xpert SA Nasal Complete (cont.)

Resultado	Interpretación
SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE) (Figura 3)	<p>ADN diana de SARM no detectado; ADN diana de SA detectado.</p> <ul style="list-style-type: none"> La diana de SA (<i>spa</i>) tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado. El ADN diana para <i>SCCmec</i> no se detecta y el ADN diana para <i>mecA</i> puede detectarse o no. La diana de SA (<i>spa</i>) tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado. El ADN diana para <i>mecA</i> no se detecta y el ADN diana para <i>SCCmec</i> se detecta (variante de cassette vacío). SPC – NC (no corresponde) [NA (not applicable)]; el SPC se omite, ya que la amplificación del SA podría competir con este control. Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación. <p>Un resultado SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE) de la prueba no excluye la colonización nasal por SARM.</p>
SARM NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE) (Figura 4)	<p>ADN diana de SA no detectado.</p> <ul style="list-style-type: none"> El ADN de la diana de SA (<i>spa</i>) no se detecta. El ADN diana para <i>mecA</i> puede detectarse o no; el ADN diana para <i>SCCmec</i> puede detectarse o no. SPC – SUPERADO (PASS); el SPC tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado. Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación. <p>Un resultado SARM NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE) de la prueba no excluye la colonización nasal por SARM o SA.</p> <p>Podría obtenerse un falso negativo para SARM (un resultado SARM NEGATIVO; SA POSITIVO [MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE] en lugar de SARM POSITIVO; SA POSITIVO [MRSA POSITIVE; SA POSITIVE]) si SARM y SA están presentes en la muestra en una proporción SARM:SA de 1:1×10³ o superior.</p>
NO VÁLIDO (INVALID) (Figura 5)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de SARM y SA. Repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado siguiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC – NO SUPERADO (FAIL); el resultado de la diana del SPC es negativo, el Ct del SPC no está dentro del rango válido y el punto extremo está por debajo del valor umbral configurado. Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de SARM y SA. Repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado siguiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dianas de SARM y SA – SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC – SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda – NO SUPERADO* (FAIL*); uno o más de los resultados de la comprobación de sondas no superaron la comprobación. <p>*Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debió probablemente a que la presión máxima excedió el rango aceptable.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de SARM y SA. Repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado siguiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dianas de SARM y SA – SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC – SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda – no corresponde

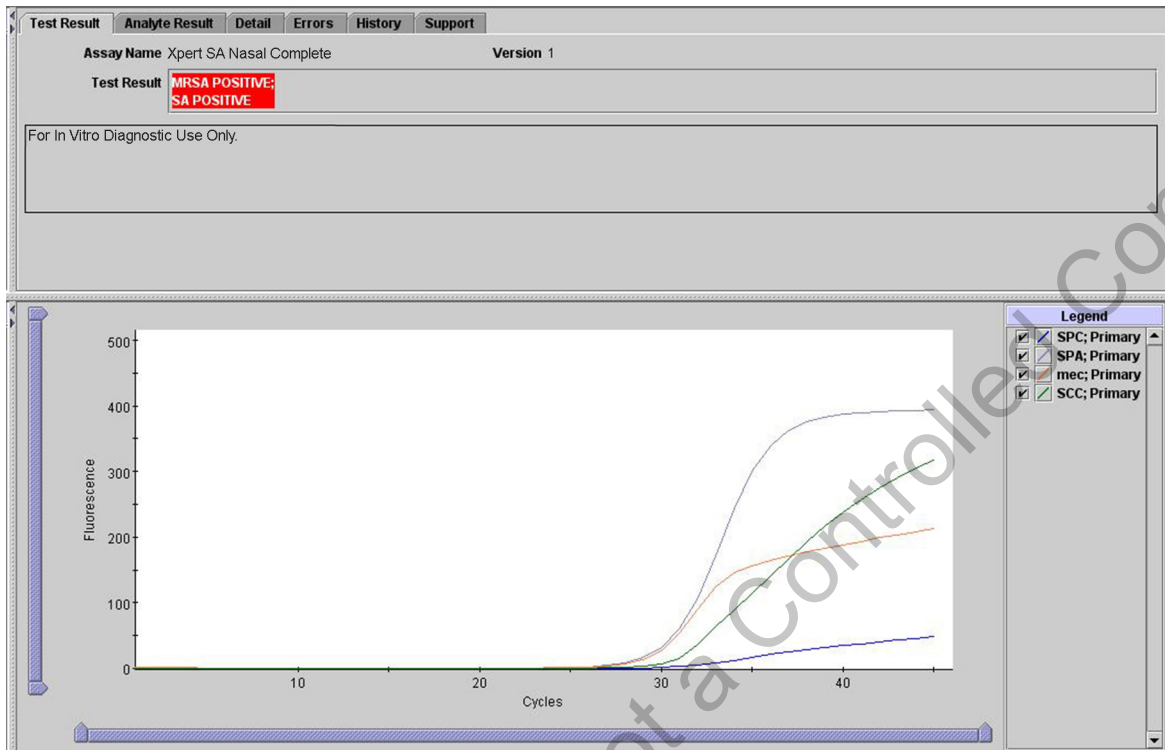


Figura 2. Ejemplo de un resultado SARM POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)

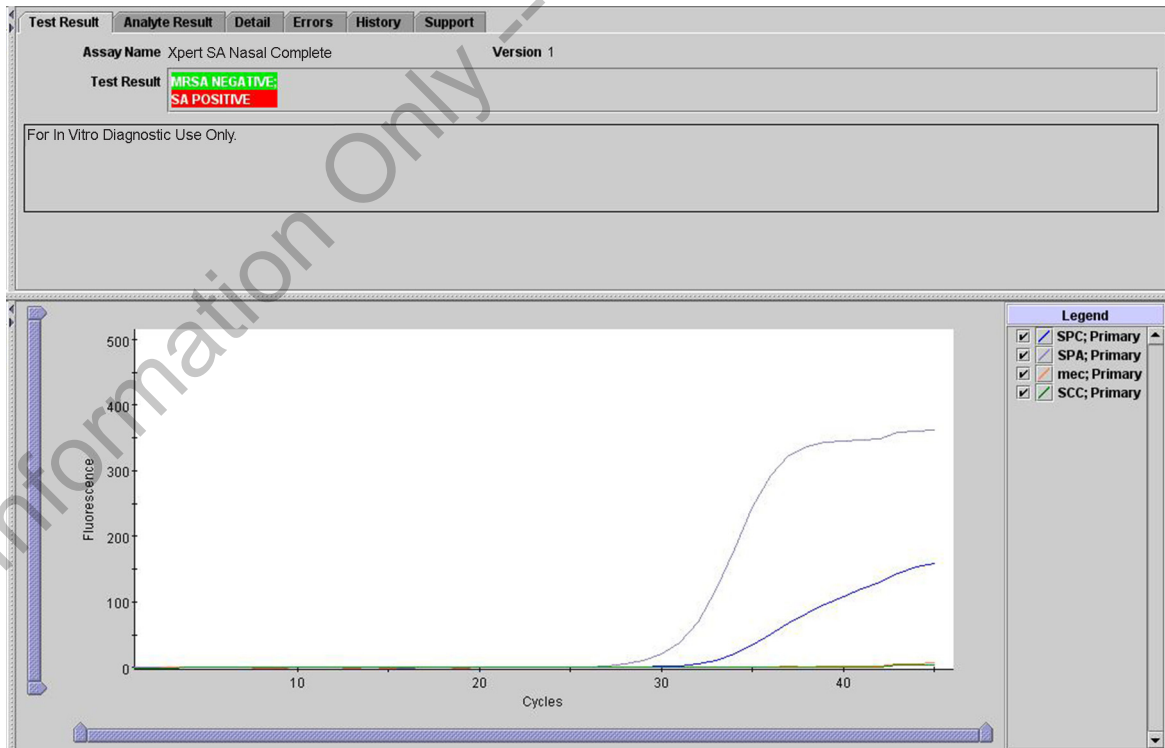


Figura 3. Ejemplo de un resultado SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)

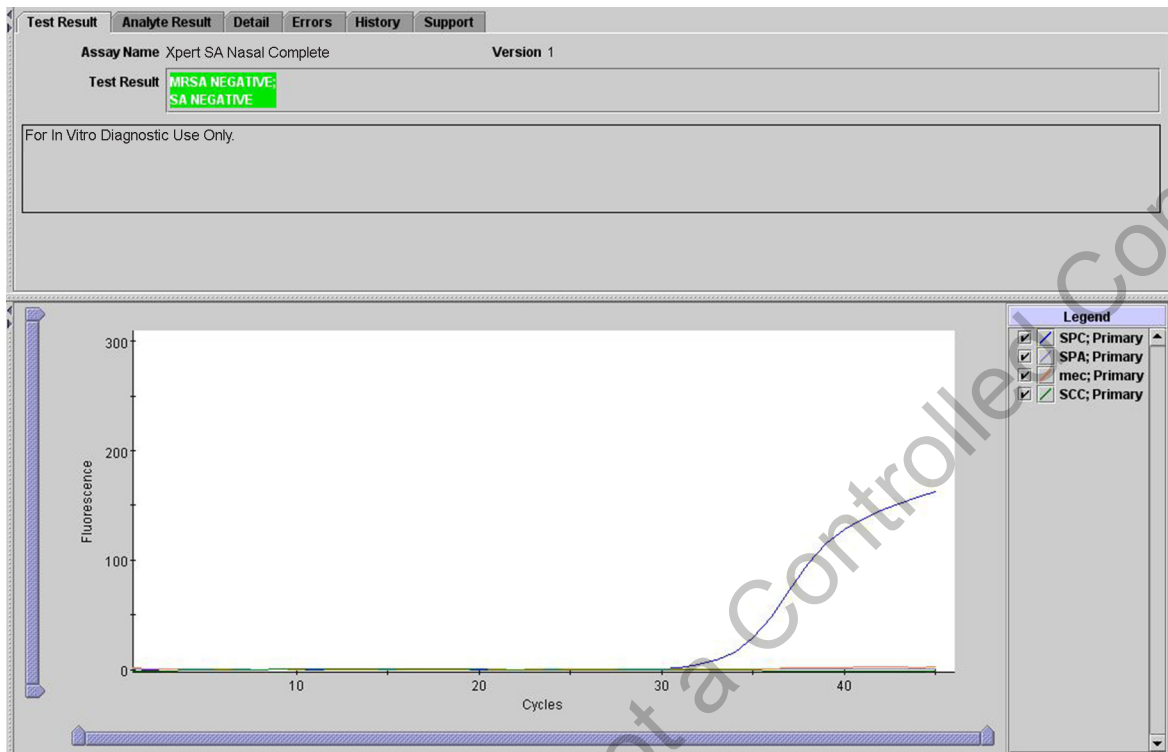


Figura 4. Ejemplo de un resultado SARM NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)

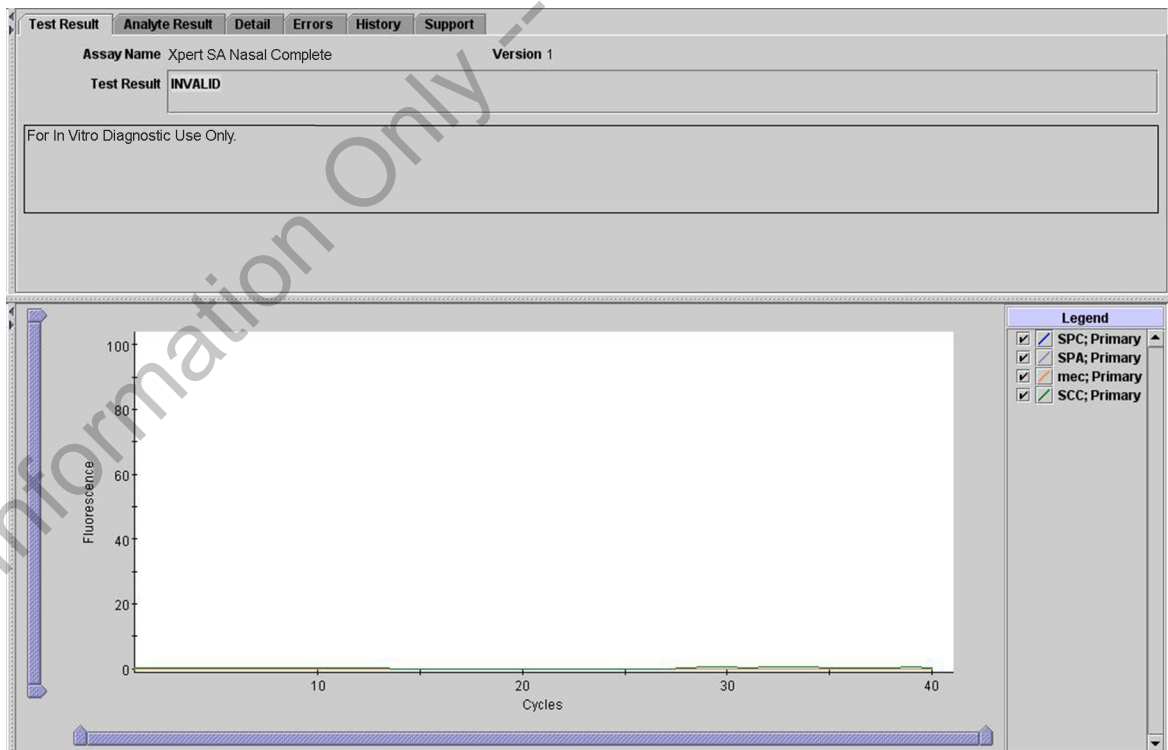


Figura 5. Ejemplo de un resultado NO VÁLIDO (INVALID)

14. Razones para repetir la prueba

Si al realizar la prueba obtiene alguno de los resultados que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con el procedimiento anterior utilizando una muestra nueva, un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el mismo cartucho) y un reactivo nuevo.

Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente o la PCR se inhibió.

Un resultado de **ERROR** indica que la prueba se canceló. 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, el operador detuvo una prueba que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

15. Limitaciones

- El rendimiento de la prueba Xpert SA Nasal Complete se validó únicamente con los procedimientos descritos en estas instrucciones de uso. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Los resultados de la prueba Xpert SA Nasal Complete deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico, y usarse como complemento a los esfuerzos para el control de las infecciones hospitalarias para la identificación de pacientes que necesitan medidas de precaución más intensas. Los resultados no deben utilizarse para guiar o monitorizar el tratamiento de infecciones por SARM o SA.
- 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.
- Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de microorganismos viables. Sin embargo, se presupone la presencia de SARM o SA.
- El resultado positivo de la prueba Xpert SA Nasal Complete no indica necesariamente el fracaso de la erradicación por la intervención, ya que podría persistir ADN no viable. Un resultado negativo de la prueba después de uno positivo anterior puede o no indicar que la erradicación ha tenido éxito.
- No se han establecido la eficacia diagnóstica para pacientes de ≤ 21 años.
- Dado que la detección de SARM y SA depende de la cantidad de microorganismos presentes en la muestra, la fiabilidad de los resultados dependerá de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de sondas o cebadores pueden afectar a la detección de variantes de SARM nuevas o desconocidas, y producir un resultado falso negativo.
- En muestras que contienen tanto SARM como SA, la prueba Xpert SA Nasal Complete podría no detectar los microorganismos de SARM. El estudio clínico fundamental incluyó una muestra con infección mixta por SARM/SA documentada; la prueba Xpert SA Nasal Complete identificó con éxito la muestra como SARM positiva/SA positiva.
- En un cultivo mixto, el LD analítico de SARM es variable cuando existen concentraciones extremadamente altas de SA. Se observó competencia del SA a una proporción SARM:SA de $1:1 \times 10^6$ en 7 de los 8 tipos de SCCmec analizados. Para el tipo VIII de SCCmec, se observó competencia del SA a una proporción SARM:SA de $1:1 \times 10^3$.
- Se ha observado inhibición de la prueba SA Nasal Complete y resultados no válidos de la prueba en presencia de los esteroides nasales inhalados Flonase y Nasonex en muestras SA negativas a concentraciones superiores al 5 % v/v y al 10 % v/v, respectivamente.
- Se ha observado inhibición de la prueba SA Nasal Complete y resultados falsos negativos de la prueba en presencia de los esteroides nasales inhalados Flonase y Nasonex en muestras de SARM positivas a concentraciones superiores al 1 % (v/v) y al 5 % (v/v), respectivamente.
- La prueba Xpert SA Nasal Complete podría generar un resultado falso positivo de SARM al analizar una muestra nasal con infección mixta que contenga estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina y SA de cassette vacío.
- La prueba Xpert SA Nasal Complete puede generar resultados falsos negativos de SARM cuando se analiza *S. aureus* con resistencia de bajo nivel a la oxacilina (borderline oxacillin resistant *S. aureus*, BORSA). El mecanismo de resistencia a la oxacilina en cepas BORSA se debe a una mayor producción de β -lactamasas, no al gen *mecA*. Las cepas BORSA con CIM de oxacilina de 4 a 8 $\mu\text{g/ml}$ se consideran de resistencia de bajo nivel (borderline), pero la prueba Xpert SA Nasal Complete las notifica como SARM negativas (MRSA negative). Las cepas BORSA son raras en Estados Unidos.

- La prueba Xpert SA Nasal Complete puede generar resultados SARM falsos negativos cuando se analiza *S. aureus* modificado (MOD-SA). El mecanismo de resistencia a la oxacilina en cepas MOD-SA se debe a cambios en la afinidad de las proteínas de unión de penicilina por la oxacilina, no al gen *mecA*. Las cepas MOD-SA con CIM de oxacilina de 4 a 8 µg/ml se consideran de resistencia de bajo nivel (borderline), pero la prueba Xpert SA Nasal Complete las notifica como SARM negativas (MRSA negative). Las cepas MOD-SA son raras en Estados Unidos.
- Puede que exista una asociación entre los resultados falsos positivos y las muestras con sangre.
- Como con todas las pruebas de diagnóstico *in vitro* basadas en PCR, es posible detectar niveles extremadamente bajos de la diana por debajo del LD de la prueba, pero estos resultados podrían no ser reproducibles (consulte el Apartado 19, Reproducibilidad para obtener información más detallada).
- En ocasiones, la prueba Xpert SA Nasal Complete puede dar resultados **NO VÁLIDOS (INVALID)** debido a un control SPC fallido, **ERROR** o **SIN RESULTADO (NO RESULT)** y obligar a repetir la prueba, lo que puede provocar un retraso en la obtención de los resultados finales.
- Como ocurre con todas las pruebas de diagnóstico *in vitro*, los valores predictivos positivos y negativos dependen en gran medida de la prevalencia. El rendimiento de la prueba Xpert SA Nasal Complete puede variar en función de la prevalencia y la población analizada.

16. Valores esperados

En el estudio clínico de Xpert SA Nasal Complete se incluyó un total de 2487 muestras nasales de ocho instituciones de todo Estados Unidos. El número y porcentaje de casos positivos por el método del cultivo de referencia, calculados por grupo de edad, se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia observada de SARM y SA por cultivo

Grupo de edad	N total	SARM por cultivo		SA por cultivo	
		Número de positivos	Prevalencia observada	Número de positivos	Prevalencia observada
De 22 a 30 años	325	10	3,1 %	71	21,8 %
De 31 a 40 años	359	17	4,7 %	84	23,4 %
De 41 a 50 años	459	28	6,1 %	118	25,7 %
De 51 a 60 años	487	36	7,4 %	141	29,0 %
De 61 a 70 años	315	25	7,9 %	75	23,8 %
>70 años	542	57	10,5 %	138	25,5 %

17. Eficacia diagnóstica

17.1 Eficacia clínica

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert SA Nasal Complete se determinaron en un estudio de investigación prospectivo multicéntrico en ocho instituciones de EE. UU. mediante la comparación de la prueba Xpert SA Nasal Complete con un cultivo de referencia.

Se obtuvo un hisopo doble de cada sujeto. Uno de los hisopos se analizó con la prueba Xpert SA Nasal Complete en el centro de inclusión de pacientes y el otro se envió a un laboratorio central para la prueba del cultivo de referencia.

En el laboratorio centralizado, la muestra se enriqueció en un caldo de soja tripticasa con 6,5 % de NaCl durante toda la noche. A continuación, el caldo de soja tripticasa se frotó sobre una placa de agar de sangre de oveja. La confirmación de colonias presuntamente positivas se realizó con catalasa, coagulasa en tubo y tinción de Gram. La resistencia a la oxacilina mediada por *mecA* se analizó mediante la prueba de difusión en disco con un disco de cefoxitina de 30 µg y un valor de corte de ≤21 mm (R), ≥22 mm (S).

La eficacia de la prueba Xpert SA Nasal Complete se calculó en relación con los resultados del cultivo de referencia.

17.2 Resultados generales

Se analizó un total de 2487 muestras para la detección de SARM y SA mediante la prueba Xpert SA Nasal Complete y un cultivo de agar de sangre enriquecido.

Los pacientes que recibieron antibióticos en los 7 días anteriores a la recogida de la muestra se consideraron no aptos para inclusión. De los 2487 casos del conjunto de datos aptos, se informó de uso de antibióticos en los 7 a 21 días anteriores a la recogida de la muestra en 141 sujetos y se confirmó la no utilización de antibióticos en 2323 sujetos; en 23 casos no se pudo determinar el uso de antibióticos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de positivos con el cultivo ni en el rendimiento de la prueba Xpert SA Nasal Complete basándose en el uso de antibióticos.

Uno de los cultivos SARM positivos presentó infección mixta por SARM y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. El Xpert SA Nasal Complete identificó correctamente esta muestra como SARM positiva/SA positiva.

La eficacia de la prueba Xpert SA Nasal Complete se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Eficacia de SA Nasal Complete frente al cultivo de referencia

		Cultivo de referencia			
		SARM+	SA+/SARM-	Neg/Sin crecimiento	Total
Xpert	SARM+	159	24	25	208
	SA+/SARM-	9	393	152	554
	SA-	5	37	1683	1725
	Total	173	454	1860	2487
		SARM:			
		Sensibilidad:	91,9 % (159/173) (IC del 95 %: 86,8-95,5 %)		
		Especificidad:	97,9 % (2265/2314) (IC del 95 %: 97,2-98,4 %)		
		VPP:	76,4 % (159/208) (IC del 95 %: 70,1-82,0 %)		
		VPN:	99,4 % (2265/2279) (IC del 95 %: 99,0-99,7 %)		
		SA:			
		Sensibilidad:	93,3 % (585/627) (IC del 95 %: 91,1-95,1 %)		
		Especificidad:	90,5 % (1683/1860) (IC del 95 %: 89,1-91,8 %)		
		VPP:	76,8 % (585/762) (IC del 95 %: 73,6-79,7 %)		
		VPN:	97,6 % (1683/1725) (IC del 95 %: 96,7-98,2 %)		

El 96,5 % (2487/2578) de las muestras aptas procesadas con las pruebas Xpert SA Nasal Complete dieron resultados satisfactorios en el primer intento. Las 91 muestras restantes dieron resultados indeterminados en el primer intento (31 **NO VÁLIDOS [INVALID]**, 51 **ERROR** y 9 **SIN RESULTADO [NO RESULT]**). El diseño del estudio no permitió repetir la prueba.

17.3 Variantes de cassette vacío

Para que un aislado sea identificado como SARM positivo con la prueba Xpert SA Nasal Complete, la prueba para *spa* debe ser positiva, al igual que las pruebas para *mecA* y *SCCmec*. Un aislado positivo para *spa* y *SCCmec*, pero no para *mecA* se notifica como SA porque es sensible a la meticilina. Esta situación puede darse cuando el fragmento del elemento *SCCmec* que transporta el *mecA* se suprime, mientras que los extremos de este elemento móvil permanecen en su lugar, produciendo una señal *SCCmec* positiva. A estos aislados se les denomina a veces «variantes de cassette vacío» y no son raros en el entorno clínico. La importancia de estos aislados es que pueden confundir una prueba de SARM que no detecta el gen *mecA* directamente. La prueba Xpert SA Nasal Complete se diseñó para identificar correctamente estas variantes como SA.

Entre las muestras aptas incluidas en los análisis de datos presentados en este informe, un total de 14 aislados se ajustaron al perfil de cassette vacío con resultados de la prueba *spa* y *SCCmec* positivos, pero sin detección de *mecA* (Ct = 0), como se muestra en la Tabla 4. Las 14 muestras correspondieron a aislados de SARM negativos verdaderos verificados y a aislados de SA positivos verdaderos en relación al cultivo de referencia.

Tabla 4. Rendimiento del ensayo SA Nasal Complete frente al cultivo de referencia — variantes de cassette vacío

Sujeto n.º	Xpert Resultado	spa (Ct)	mecA (Ct)	SCCmec (Ct)	Cultivo	Xpert frente al cultivo	
						SARM	SA
1	SA	34,2	0	36,2	SA	NV	PV
2	SA	32,4	0	34,3	SA	NV	PV
3	SA	24,6	0	26,3	SA	NV	PV
4	SA	26,9	0	29,0	SA	NV	PV
5	SA	29,1	0	31,1	SA	NV	PV
6	SA	24,4	0	26,8	SA	NV	PV
7	SA	31,8	0	33,6	SA	NV	PV
8	SA	32,3	0	34,7	SA	NV	PV
9	SA	28,5	0	31,1	SA	NV	PV
10	SA	25,8	0	27,5	SA	NV	PV
11	SA	17,4	0	19,7	SA	NV	PV
12	SA	17,4	0	18,9	SA	NV	PV
13	SA	26,9	0	29,7	SA	NV	PV
14	SA	22,6	0	24,6	SA	NV	PV

18. Eficacia analítica

18.1 Especificidad analítica (exclusividad)

Estudio de reactividad cruzada

Se analizaron con la prueba Xpert SA Nasal Complete ciento catorce (114) cepas filogenéticamente relacionadas con el *Staphylococcus aureus* o con especies potencialmente presentes en la flora nasofaríngea. 103 de estas cepas se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC), 2 se obtuvieron de la Colección de cultivos de la Universidad de Göteborg, Suecia (CCUG), 1 se obtuvo de la Colección alemana de microorganismos y cultivos celulares (DSM), 1 se obtuvo de Teruyo Ito, Universidad de Juntendo, Tokio, Japón, y 7 se obtuvieron de la Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* (NARSA).

Los microorganismos analizados se identificaron como grampositivos (83), gramnegativos (28) o levaduras (3). Estos microorganismos incluyeron estafilococos coagulasa negativos sensibles a meticilina, ECNSM (34), y estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina, ECNRM (12). Los microorganismos se clasificaron además como aerobios (106) o anaerobios (8).

Se analizaron tres (3) réplicas de cada aislado a $4,5-9,5 \times 10^8$ UFC/ml o 1,7-3,2 unidades McFarland. En las condiciones de este estudio, todos los aislados se notificaron como **SARM NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)** con la prueba Xpert SA Nasal Complete. La especificidad analítica de la prueba Xpert SA Nasal Complete fue del 100 %. Estos resultados demuestran que una muestra que contenga especies distintas a *Staphylococcus aureus* ($>1 \times 10^8$ UFC/ml) no producirá falsamente un resultado SARM/SA positivo falso con la prueba Xpert SA Nasal Complete.

Evaluación de cepas BORSA

Se analizaron siete (7) cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia de bajo nivel a la oxacilina (borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*, BORSA) bien caracterizadas, incluido un «cassette vacío» aparente (véase más arriba). El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina es resistente a todos los β -lactámicos a través de la proteína de unión a penicilina alternativa PBP2a codificada por *mecA*. Las cepas BORSA son *mecA* negativas, pero muestran una concentración inhibitoria mínima (CIM) de oxacilina ≥ 1 y ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$. Es especialmente valioso distinguir el SARM de las cepas BORSA con el fin de instaurar medidas de precaución adecuadas para el aislamiento y tratamiento de pacientes infectados con cepas de *S. aureus* sensibles a β -lactámicos.

En las condiciones de este estudio, los 7 aislados de cepas BORSA (incluido el aislado de «cassette vacío» aparente) mostraron resultados **SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** a concentraciones celulares altas y bajas con la prueba Xpert SA Nasal Complete. No se notificaron señales de *mecA*. Estos resultados demuestran que una cepa BORSA se identificará correctamente como **SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** y no dará un resultado falso positivo de la prueba de SARM con la prueba Xpert SA Nasal Complete.

18.2 Sensibilidad analítica

Estudios de límite de detección

Se realizaron estudios destinados a determinar los intervalos de confianza del 95 % para el límite de detección (LD) analítico de células de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y células de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), diluidas en una matriz nasal simulada. Esta matriz nasal consistía de mucina y sangre en PBS con un 15% de glicerol. El límite de detección se define como el número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC) por muestra que pueden distinguirse de forma reproducible de las muestras negativas con una confianza del 95 % o la concentración más baja a la que 19 de 20 réplicas son positivas.

Para el SA, se evaluaron réplicas de 20 a varias concentraciones de tres (3) aislados individuales. Estos aislados representaban los tipos USA900 y USA1200 de EE. UU.

Para el SARM, se evaluaron réplicas de 20 a varias concentraciones de diez (10) aislados individuales que representaban los tipos I, II, III, IVa, IVd, V, VI, VII y VIII de SCCmec. Cuando se caracterizan mediante electroforesis en gel de campo pulsado (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE), la cepa USA100 (la más común adquirida en el ámbito sanitario) y la cepa USA400 (una de las más comunes adquiridas en el ámbito comunitario) están representadas. Se incluyeron aislados que se había notificado que contenían subpoblaciones heterogéneas respecto al fenotipo de resistencia a la oxacilina.

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/hisopo analizado. 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 SA y cada tipo SCCmec de SARM analizados se resumen en las Tabla 5 y Tabla 6.

Tabla 5. Intervalos de confianza del 95 % para el LD analítico – SA

ID de la cepa de SA	PFGE	LD est. (UFC/hisopo)	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
N7129	USA900	154	132	197
102-04	USA1200	128	109	177
29213	desconocido	94	76	138

Tabla 6. Intervalos de confianza del 95 % para el LD analítico – SARM

ID de cepa de SARM	Tipo SCCmec	PFGE	LD est. (UFC/hisopo)	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
64/4176	I	USA500	79	64	119
N315	II	USA100	94	76	131
BK2464	II	USA100	143	116	212
11373	III	desconocido	52	42	77
MW2	IVa	USA400	85	69	130
BK2529 ¹	IVd	USA500	256	216	334
ST59-MRSA-V	V	USA1000	127	105	170
HDE288 ¹	VI	USA800	97	78	141
JCSC6082	VII	desconocido	214	182	276
WA MRSA-16	VIII	desconocido	292	259	384

¹ Aislados heterogéneos resistentes a la oxacilina

Los resultados de este estudio indican que la prueba Xpert SA Nasal Complete producirá un resultado SA positivo el 95 % de las veces con una confianza del 95 % para un hisopo nasal que contenga 175 UFC y un resultado SARM positivo el 95 % de las veces con una confianza del 95 % para un hisopo nasal que contenga 300 UFC.

18.3 Reactividad analítica (inclusividad)

Se analizaron doscientas cuarenta y ocho (248) cepas de *Staphylococcus aureus* con la prueba Xpert SA Nasal Complete. Todas las cepas se analizaron por triplicado usando concentrados celulares diluidos a concentraciones iguales o próximas al valor de corte de la prueba. Se determinaron las unidades formadoras de colonias por prueba mediante el recuento de placas del mismo volumen y dilución.

Se seleccionaron cepas de SARM (199) y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (49) para representar en líneas generales el rango de diversidad genética hallado en la especie *Staphylococcus aureus* en función de la estructura filogenética. Las selecciones representan líneas primarias con énfasis en complejos clonales específicos dentro de los cuales se observa predominantemente el SARM. Se incluyeron líneas que contenían SARM y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, así como aquellas que contenían exclusivamente *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

La prueba Xpert SA Nasal Complete identificó correctamente las 248 cepas de *Staphylococcus aureus*: 49 eran **SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE, SA POSITIVE)**; 199 eran **SARM POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE, SA POSITIVE)**. Las cepas representan los grupos 1A, 1B y 2 de Cooper y Feil, 12 tipos y subtipos SCCmec (I, II, III, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII y VIII), 24 tipos de secuencias (TS), 75 tipos *spa*, 13 tipos PFGE y 18 complejos clonales (CC).

Cada uno de los 39 aislados de USA300 conocidos se notificaron correctamente como **SARM POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)**. La prueba Xpert SA Nasal Complete identificó correctamente todas las variantes de cassette vacío, las cepas BORSA y las cepas heterorresistentes.

18.4 Sustancias interferentes

En el estudio de investigación de la prueba Xpert SA Nasal Complete, se observó que 63 de las 2487 muestras contenían mucosidad, 32 contenían sangre y 7 contenían otras sustancias no específicas, que podían interferir con la prueba (tenga en cuenta que algunas muestras contenían más de un tipo de posible contaminante). Las pruebas exactas de Fisher realizadas en los datos generados a partir de hisopos con estas sustancias potencialmente interferentes y sin ellas demostraron que la sensibilidad de SARM, la sensibilidad de SA y la especificidad de SA no se ven afectadas por su presencia. Para la especificidad de SARM, hubo una proporción de falsos positivos algo más alta de lo esperado asociada con muestras que contenían sangre.

En un estudio no clínico, se evaluaron posibles sustancias interferentes que podrían estar presentes en las muestras nasales clínicas directamente en relación con el rendimiento de la prueba Xpert SA Nasal Complete. Las sustancias potencialmente interferentes en las muestras nasales pueden incluir, entre otras, las siguientes: aerosoles nasales, solución salina, descongestionantes y antihistamínicos (incluidos esteroides nasales inhalados), sangre humana y mucosidad. Las sustancias analizadas se indican en la Tabla 7 junto con los principios activos y las concentraciones analizadas que se muestran.

En las condiciones de este estudio, no se observaron efectos inhibidores estadísticamente significativos en muestras negativas o positivas en presencia de sangre humana, mucosidad y los siguientes aerosoles nasales analizados a concentraciones del 100 % (v/v): Anefrin, NasalCrom, Neo-Synephrine, solución salina, Rhinolast (Astelin) y gel Zicam. Las muestras positivas consistían de dos aislados clínicos de cada uno de los siguientes: SA (N7129 y 10204) y SARM SCCmec tipos II (N315) y IVa (MW2), añadidos cerca del LD analítico determinado para cada aislado.

Se observaron efectos inhibidores en la prueba SA Nasal Complete que dieron lugar a resultados no válidos de la prueba en presencia de los esteroides nasales inhalados Flonase y Nasonex en muestras negativas a concentraciones superiores al 5 % (v/v) y al 10 % (v/v), respectivamente. Se observaron efectos inhibidores en la prueba SA Nasal Complete que dieron lugar a resultados falsos negativos de la prueba en presencia de los esteroides nasales inhalados Flonase y Nasonex en cada aislado de SARM a concentraciones superiores al 1 % (v/v) y al 5 % (v/v), respectivamente.

Tabla 7. Posibles sustancias nasales interferentes analizadas

Sustancia	Principio activo	% evaluado
Tampón TET (control)	Control	Control
Mucosidad (mucina)	Mucina porcina que representa proteínas densamente glicosiladas (mucosidad)	5 % (p/v)
Aerosol Anefrin (descongestionante)	Clorhidrato de oximetazolina al 0,05 %	100 % (v/v)
Sangre	N/A	100 % (v/v)
NasalCrom (controlador de síntomas alérgicos nasales)	Cromolín sódico 5,2 mg	100 % (v/v)
Neo-Sinefrina (descongestionante nasal)	Clorhidrato de fenilefrina al 0,5 %	100 % (v/v)

Tabla 7. Posibles sustancias nasales interferentes analizadas(cont.)

Sustancia	Principio activo	% evaluado
Aerosol humectante nasal salino	Cloruro sódico al 0,65 %	100 % (v/v)
Gel nasal Zicam (alivio de síntomas alérgicos de las vías respiratorias altas)	Luffa operculata 4x, 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x Clorhidrato de histamina 12x, 30x, 200x Azufre 12x, 30x, 200x	100 % (v/v)
Nasonex (medicamento para síntomas alérgicos nasales, esteroide nasal inhalado)	Furoato de mometasona monohidrato al 0,05 % (corticosteroide antiinflamatorio)	100 % (v/v) 50 % (v/v) 25 % (v/v) 10 % (v/v) 5 % (v/v)
Flonase (esteroide nasal inhalado)	Propionato de fluticasona al 0,05 % (corticosteroide)	100 % (v/v) 50 % (v/v) 25 % (v/v) 10 % (v/v) 5 % (v/v) 1 % (v/v)
Rhinolast (aerosol nasal antihistamínico Astelin)	Clorhidrato de azelastina al 0,1 %	100 % (v/v)

18.5 Evaluación de variantes de cassette vacío

Se analizaron veintidós (22) aislados de *Staphylococcus aureus* identificados como «variantes de cassette vacío» con la prueba Xpert SA Nasal Complete. Los cultivos de noche se ajustaron a 0,5 unidades McFarland ($\sim 3 \times 10^8$ UFC/ml). Los cultivos se diluyeron adicionalmente 100 mil veces o ~ 3000 UFC/ml. Cada aislado se añadió al reactivo tampón de elución del Xpert SA Nasal Complete a ~ 300 UFC/prueba (cerca del LD de la prueba) y a $\sim 3 \times 10^5$ UFC/prueba.

Los 22 aislados se notificaron correctamente como **SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** a ambas concentraciones celulares. No se notificaron señales de *mecA*. Estos resultados demuestran que una «variante de cassette vacío» se identifica correctamente como **SARM NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** y no se obtendrá un resultado SARM falso positivo de la prueba con la prueba Xpert SA Nasal Complete.

18.6 Estudio de contaminación por arrastre

Se llevó a cabo un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso previenen la contaminación por arrastre en muestras negativas procesadas después de muestras positivas muy altas en el mismo módulo GeneXpert. El estudio consistía en una muestra negativa procesada en el mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra SARM positiva muy alta (aproximadamente 10^7 UFC/prueba). Esto se repitió 20 veces en 2 módulos GeneXpert sumando un total de 42 ciclos. No hubo ningún indicio de contaminación por arrastre. De las 20 muestras negativas procesadas inmediatamente después de muestras positivas muy altas, todas se notificaron correctamente como **SARM NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)**. Las 20 muestras positivas se notificaron correctamente como **SARM POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)**.

19. Reproducibilidad

Un grupo de 10 muestras con concentraciones variables de SA, SARM y *Staphylococcus epidermidis* (negativo) se analizó por duplicado en 10 días diferentes en cada uno de los tres centros (10 muestras x 2 veces/día x 10 días x 3 centros). Se utilizó un lote del kit Xpert SA Nasal Complete en cada uno de los 3 centros de análisis. Las pruebas Xpert SA Nasal Complete se realizaron de acuerdo con el procedimiento de Xpert SA Nasal Complete. Los resultados se resumen en las Tabla 8 y Tabla 9. Obsérvese que debido a que las concentraciones de muestras negativas altas están cerca del LD, se esperaban algunos resultados positivos.

Tabla 8. Resumen de resultados de reproducibilidad (todos)¹

ID de la muestra	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Concordancia total
Neg (MSSE)	100,0 % (20/20)	100,0 % (20/20)	100,0 % (20/20)	100,0 % (60/60)
SA – neg alto	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (57/60)
SA – pos bajo	85,0 % (17/20)	95,0 % (19/20)	100,0 % (20/20)	93,3 % (56/60)
SA – pos mod	100,0 % (20/20)	100,0 % (20/20)	100,0 % (20/20)	100,0 % (60/60)
SARM1 – neg alto	100,0 % (20/20)	95,0 % (19/20)	85,0 % (17/20)	93,3 % (56/60)
SARM1 – pos bajo	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	100,0 % (20/20)	96,7 % (58/60)
SARM1 – pos mod	95,0 % (19/20)	100,0 % (20/20)	100,0 % (20/20)	98,3 % (59/60)
SARM2 – neg alto	60,0 % (12/20)	60,0 % (12/20)	50,0 % (10/20)	56,7 % (34/60)
SARM2 – pos bajo	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (57/60)
SARM2 – pos mod	100,0 % (20/20)	100,0 % (20/20)	100,0 % (20/20)	100,0 % (60/60)
% de concordancia total por centro	92,5 % (185/200)	93,5 % (187/200)	92,5 % (185/200)	92,8 % (557/600)

¹ 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 diana

SPC			
Nivel	Media	DE	% CV
Neg (MSSE)	34,3	0,72	2,1
SA neg alto	34,3	0,75	2,2
SARM1 neg alto	34,6	0,86	2,5
SARM2 neg alto	34,6	0,75	2,2
Spa			
Nivel	Media	DE	% CV
SA pos bajo	33,7	0,91	2,7
SA pos moderado	31,6	0,71	2,2
SARM1 pos bajo	32,6	1,53	4,7
SARM1 pos moderado	31,7	0,79	2,5
SARM2 pos bajo	32,7	0,97	3,0
SARM2 pos moderado	30,6	0,85	2,8
mecA			
Nivel	Media	DE	% CV
SARM1 pos bajo	33,3	0,88	2,6
SARM1 pos moderado	32,2	0,82	2,5
SARM2 pos bajo	33,4	1,02	3,1
SARM2 pos moderado	31,1	0,75	2,4

Tabla 9. Resumen de resultados del valor Ct por nivel de muestra y diana (cont.)

SCCmec			
Nivel	Media	DE	% CV
SARM1 pos bajo	34,1	0,86	2,5
SARM1 pos moderado	32,9	0,79	2,4
SARM2 pos bajo	34,6	1,19	3,4
SARM2 pos moderado	32,5	0,80	2,5

20. Bibliografía

1. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med. 2010;362(1):9-17.
2. Wenzel, RP. Editorial: Minimizing Surgical-Site Infections. N Engl J Med. 2010;362(1):75-77.
3. Bannerman TL. Chapter 28: *Staphylococcus*, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically. Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. ASM Press Washington, D.C. 2003; 384-404.
4. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004. Am J Infect Control 2004; 32:470-485.
5. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. Control of endemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Am Medical Assoc. 1999; 282(19):1745-1751.
6. Das I, O'Connell N, Lambert P. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: J Hosp Infect. 2007 Feb;65(2):117-23.
7. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis. 7(2):323-326.
8. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. Cleveland Clinic J Med. 72(3):235-241.
9. 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.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. 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)).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21. Oficinas centrales de Cepheid

Oficina central corporativa	Oficina central europea
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 EE. UU.	Cepheid Europe S.A.S. Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Francia
Teléfono: + 1 408 541 4191	Teléfono: + 33 563 82 53 00
Fax: + 1 408 541 4192	Fax: + 33 563 82 53 01
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com/

22. Asistencia técnica

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

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

Información de contacto

Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222

Correo electrónico: techsupport@cepheid.com
















Francia

Teléfono: + 33 563 825 319

Correo electrónico: support@cepheideurope.com

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

23. Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Para uso exclusivo con receta
	No volver a utilizar
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Atención
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene una cantidad suficiente para <n> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Advertencia



Cepheid

904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089-1189
EE. UU.

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



24. Historial de revisiones

Descripción de los cambios: 300-8799-ES Rev. H a Rev. J

Propósito: Corrección menor.

Apartado	Descripción del cambio
Limitaciones	Se separó una viñeta en dos elementos.
Variantes de cassette vacío	En la tabla 4, fila 7, columna SA, se cambió la celda de «PF» a «PV».
Especificidad analítica (exclusividad)	Se cambió «metilina» por «β-lactámicos».

For Information Only -- Not a Controlled Copy

For Information Only -- Not a Controlled Copy