

Xpert[®] Xpress Flu

REF XPRSFLU-10

Instrucciones de uso
Complejidad CLIA: Moderada

IVD

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2017-2022 Cepheid.

See Section 27, Revision History for a description of changes.

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

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

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

© 2017-2022 Cepheid.

Consulte el Apartado 27, Historial de revisiones para obtener una descripción de los cambios.

For Information Only - Not a Controlled Copy

Xpert[®] Xpress Flu



Para uso diagnóstico in vitro

1 Nombre patentado

Xpert[®] Xpress Flu

2 Denominación común o habitual

Prueba Xpert Xpress Flu

3 Indicaciones

La prueba Xpert[®] Xpress Flu de Cepheid, realizada en el GeneXpert[®] Instrument Systems, es una prueba múltiple, automatizada, de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, sus siglas en inglés) en tiempo real, destinada a la detección cualitativa y la diferenciación in vitro del ARN de los virus de la gripe A y la gripe B. Xpert Xpress Flu test utiliza muestras de exudado nasofaríngeo y de hisopo nasal recogidas de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria. Xpert Xpress Flu test está concebido como una ayuda para diagnosticar infecciones por el virus de la gripe, en combinación con factores de riesgo clínicos y epidemiológicos.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus de la gripe y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.

La eficacia diagnóstica para la gripe A se estableció durante la temporada de gripe 2015-2016 para las muestras de exudado nasofaríngeo y durante la temporada de gripe 2016-2017 para las muestras de hisopo nasal. Es posible que la eficacia diagnóstica varíe a medida que surjan nuevos virus de la gripe A.

Si a partir de los criterios clínicos y epidemiológicos actuales de detección sistemática recomendados por las autoridades sanitarias públicas se sospecha de la infección con un nuevo virus de gripe A, las muestras deben recogerse tomando las precauciones adecuadas para el control de las infecciones para nuevos virus gripales virulentos y enviarse al departamento sanitario local o regional para su análisis. En tales casos no debe intentarse el cultivo vírico, salvo que se disponga de un centro con nivel de bioseguridad BSL 3+ para recibir y cultivar las muestras.

4 Resumen y explicación

La gripe es una infección vírica contagiosa de las vías respiratorias. La gripe se transmite principalmente por vía aérea (es decir, a través de la tos o los estornudos) y suele alcanzar los niveles máximos de transmisión en los meses de invierno. Los síntomas incluyen con frecuencia fiebre, escalofríos, cefalea, decaimiento, tos y congestión de los senos paranasales. También pueden presentarse, con menor frecuencia, síntomas gastrointestinales (es decir, náuseas, vómitos o diarrea), sobre todo en los niños. Por lo general, los síntomas aparecen en los dos días posteriores a la exposición a una persona infectada. Una complicación que puede presentarse después de una infección gripal es la neumonía, que causa mayor morbimortalidad en las poblaciones pediátricas, de edad avanzada e inmunodeprimidas.^{1,2}

Los virus de la gripe se clasifican en los tipos A, B y C, de los cuales, los primeros dos causan la mayoría de las infecciones en seres humanos. La gripe A es el tipo más común de virus gripal en seres humanos; en general, es responsable de las epidemias gripales estacionales y puede causar una pandemia. Los virus de la gripe A también pueden infectar a animales tales como aves, cerdos y caballos. Las infecciones por el virus de la gripe B generalmente están restringidas a los seres humanos y rara vez producen epidemias. Los virus de la gripe A se dividen, a su vez, en subtipos basados en dos proteínas

de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Normalmente, la gripe estacional se debe a los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2. Además de los virus gripales estacionales, a principios del año 2009 se identificó en Estados Unidos una nueva cepa H1N1 en seres humanos.³

5 Principio del procedimiento

Xpert Xpress Flu test es una prueba diagnóstica automatizada *in vitro* para la detección cualitativa del ARN de los virus de la gripe A y la gripe B. La prueba se realiza en los GeneXpert Instrument Systems de Cepheid.

Los GeneXpert Instrument Systems automatizan e integran la extracción de muestras, la purificación y amplificación de los ácidos nucleicos, y la detección de secuencias diana de las muestras clínicas mediante el uso de transcripción inversa (conversión de moldes de ARN en ADN) seguida de PCR en tiempo real. Los cebadores y las sondas de Xpert Xpress Flu test están diseñados para amplificar y detectar secuencias únicas en los genes que codifican las siguientes proteínas: matriz de gripe A (M), polimerasa básica del virus de la gripe A (PB2), proteína ácida del virus de la gripe A (PA), matriz de gripe B (M) y proteína no estructural del virus de la gripe B (NS).

Los sistemas GeneXpert constan de un instrumento, un ordenador personal, y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. Cada prueba requiere el uso de un cartucho GeneXpert desechable de un solo uso, que contiene reactivos específicos de la diana y lleva a cabo los procesos de RT-PCR y PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa del sistema, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manual del operador del sistema GeneXpert Dx) o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity).

Xpert Xpress Flu test incluye reactivos para la detección y la diferenciación del ARN de los virus de la gripe A y la gripe B directamente a partir de muestras de exudados nasofaríngeos o hisopos nasales de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria. En el cartucho se incluye, además, un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC). El SPC está presente para controlar la extracción y el procesamiento adecuados de las secuencias diana, y comprobar la presencia de inhibidores en la reacción de 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.

El Xpert Xpress Flu test tiene una función de terminación precoz del ensayo (EAT) que permite obtener un informe de resultados preliminares. La EAT se activa cuando se alcanza el umbral predeterminado para un resultado positivo de la prueba antes de que finalicen los 40 ciclos de PCR completos. Cuando los títulos de virus de la gripe A o B sean suficientemente altos para generar umbrales de ciclo (Ct) muy precoces con Xpert Xpress Flu test, no se observarán las curvas de amplificación del SPC ni se notificarán sus resultados.

La muestra para analizar (hisopos nasales o exudado nasofaríngeo) debe recogerse siguiendo los procedimientos habituales del centro y colocarse en un tubo de transporte de virus (que contenga 3 ml de medio de transporte) utilizando el Xpert Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses o el Xpert Nasal Sample Collection Kit for Viruses.

Después de mezclar brevemente por inversión del tubo de transporte de virus 5 veces, el medio que contiene la suspensión vírica se transfiere a la cámara de la muestra del cartucho Xpert Xpress Flu test desechable. El usuario inicia una prueba desde la interfaz de usuario del sistema y coloca el cartucho en el instrumento GeneXpert, que lleva a cabo la preparación de los ácidos nucleicos y la RT-PCR múltiple en tiempo real para la detección del ARN vírico. En esta plataforma, la preparación de las muestras, la transcripción inversa, la amplificación y la detección en tiempo real están totalmente automatizadas y completamente integradas. Los resultados de las pruebas se obtienen en aproximadamente 30 minutos.

El software GeneXpert interpreta los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana Ver resultados (View Results) en formato gráfico y tabular. Xpert Xpress Flu test proporciona los resultados de las pruebas de gripe A y gripe B. También indica si la prueba no es válida, no hay resultado o se ha producido un error.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados

El kit de Xpert Xpress Flu test contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. Los kits contienen lo siguiente:

Cartuchos de Xpert Xpress Flu test con tubos de reacción integrados	10
• Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
• Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio)	1,5 ml por cartucho
• Reactivo de unión	1,5 ml por cartucho
• Reactivo de elución	3,0 ml por cartucho
Pipetas de transferencia desechables de 300 µl	1 bolsa de 12 por kit
CD	1 por kit
• Archivos de definición del ensayo (ADF)	
• Instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert (para uso exclusivo con los sistemas GeneXpert Dx e Infinity. Consulte la guía del usuario del GeneXpert Xpress para obtener instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert Xpress)	
• Instrucciones de uso (prospecto) (para uso exclusivo con los sistemas GeneXpert Dx e Infinity)	
Prospecto (Para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress)	1 por kit
Guía de referencia rápida (Para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress)	2 por kit

Nota Las fichas de datos de seguridad (FDS) están disponibles en el apartado [http://www.cepheid.com/ASISTENCIA\(SUPPORT\)http://www.cepheidinternational.com/](http://www.cepheid.com/ASISTENCIA(SUPPORT)http://www.cepheidinternational.com/) 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 mortem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

7 Conservación y manipulación

- Conserve los cartuchos y los reactivos de Xpert Xpress Flu test a 2-28 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice cartuchos cuya fecha de caducidad haya vencido.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.

8 Materiales requeridos pero no suministrados

- Hisopo de microcerdas de nylon (Copan REF 502CS01, 503CS01) o equivalente
- Medio de transporte vírico, 3 ml (Copan REF 330C) o equivalente
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (REF de Cepheid SWAB/B-100, REF de Copan 305C, REF de Copan 3C057N) o equivalente.
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (REF de Cepheid SWAB/F-100, REF de Copan 346C, REF de Copan 3C064N) o equivalente.
- Sistema GeneXpert Dx o sistemas GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): GeneXpert Instrumento, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador.
 - Para el sistema GeneXpert Dx: software GeneXpert Dx versión 4.7b o posterior
 - Para los sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: software Xpertise versión 6.4b o posterior
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el representante de ventas de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.

9 Materiales disponibles pero no suministrados

- Controles de virus inactivados de ZeptoMetrix (Buffalo, NY), n.º de catálogo NATCXVA9-6C (virus de Coxsackie) como control negativo externo, y n.º de catálogo NATFLUAB-6C (NATrol gripe A/B) como control positivo externo.

10 Declaraciones de atención y precaución

10.1 General

- 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)⁴ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)^{5,6} de Estados Unidos.
- Si a partir de los criterios clínicos y epidemiológicos actuales de detección sistemática recomendados por las autoridades sanitarias públicas se sospecha de la infección con un nuevo virus de gripe A, las muestras deben recogerse tomando las precauciones adecuadas para el control de las infecciones para nuevos virus gripales virulentos y enviarse al departamento sanitario local o regional para su análisis. En tales casos no debe intentarse el cultivo vírico, salvo que se disponga de un centro con nivel de bioseguridad BSL 3+ para recibir y cultivar las muestras.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se ha determinado solamente con los tipos de muestras especificados en el apartado Indicaciones. No se ha evaluado la eficacia de esta prueba con otros tipos de muestra.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y 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 presentar características propias de los residuos químicos peligrosos, que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) relativas a la manipulación y eliminación de desechos médicos.

10.2 Muestra

- Los procedimientos de recogida y manipulación de las muestras requieren formación y guía específicas.
- Las muestras deben recogerse y analizarse antes de la fecha de caducidad del tubo de medio de transporte vírico incluido en el kit de recogida necesario.
- Mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante el transporte de las muestras para garantizar la integridad de las mismas (Apartado 12). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.
- La recogida, conservación y transporte adecuados de las muestras son esenciales para obtener resultados correctos.

10.3 Prueba/reactivo

- El ensayo se ha validado con el software GeneXpert Dx de Cepheid versión 4.7b o posterior y con el software Xpertise de Cepheid versión 6.4b o posterior. Cepheid validará el uso de las versiones futuras del software con Xpert Xpress Flu test.
- La eficacia diagnóstica puede verse afectada si se utilizan muestras congeladas.
- No sustituya los reactivos de la prueba Xpert Xpress Flu test por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho Xpert Xpress Flu test excepto cuando añada la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del kit o que se hayan agitado después de haber abierto la tapa del cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de abrir la tapa, es posible que se obtengan resultados falsos o indeterminados.

- No coloque la etiqueta de Id. muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert Xpress Flu test se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos.
- La pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio, lo que incluye el cambio de guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. En caso de que la zona de trabajo o el equipo resulten contaminados con muestras o controles, limpie minuciosamente la zona contaminada con una dilución 1:10 de lejía clorada de uso doméstico y, a continuación, con etanol desnaturalizado al 70 %. Seque por completo las superficies de trabajo antes de seguir.

11 Peligros químicos^{7,8}

- Palabra de advertencia: ADVERTENCIA
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Nocivo en caso de ingestión
 - Puede ser nocivo en contacto con la piel
 - Provoca irritación ocular
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
 - **Prevención**
 - Lavarse concienzudamente las manos tras la manipulación
 - **Respuesta**
 - 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.
 - Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.

12 Recogida, transporte y conservación de muestras

Las muestras pueden recogerse siguiendo los procedimientos habituales del centro del usuario, e introducirse en medio de transporte vírico Xpert o UTM Copan (tubo de 3 ml con medio de transporte). Las muestras pueden conservarse a temperatura ambiente (15-30 °C) durante un máximo de 24 horas, o refrigeradas (2-8 °C) durante un máximo de siete días, hasta el momento de realizar las pruebas en el GeneXpert.

La recogida, conservación y transporte correctos de las muestras son fundamentales para la eficacia diagnóstica de esta prueba.

13 Procedimiento

13.1 Preparación del cartucho

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

1. Saque un cartucho del envase.
2. Mezcle la muestra invirtiendo el tubo de medio de transporte vírico Xpert o UTM Copan cinco veces.
3. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia de 300 µl limpia (suministrada), transfiera 300 µl (una extracción) de la muestra del tubo de medio de transporte a la cámara de muestras, exprimiendo el líquido en la abertura grande del cartucho (Figura 1).
4. Cierre la tapa del cartucho.



Figura 1. Cartucho de la prueba Xpert Xpress Flu (vista superior)

13.2 Inicio de una nueva prueba

Importante

Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software el archivo de definición de Xpert Xpress Flu test. Este apartado incluye los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, dependiendo del modelo que esté utilizando.

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 sistema GeneXpert:

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

2. Inicie sesión en el software del sistema GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.

3. En la ventana del sistema GeneXpert, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx), o en **Solicitudes (Orders)** y **Solicitar prueba (Order test)** (Infinity). Se abrirá la ventana **Crear prueba (Create Test)**.

4. Escanee la Id. paciente (Patient ID) (opcional). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se muestra en el lado izquierdo de la ventana Ver resultados (View Results) y está asociada a los resultados de la prueba.

5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se muestra en el lado izquierdo de la ventana Ver resultados (View Results) y está asociada a los resultados de la prueba.

6. Escanee el código de barras del cartucho de Xpert Xpress Flu test. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Id. del lote del reactivo (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

Nota Si el código de barras del cartucho de Xpert Xpress Flu test no se escanea, repita el ensayo con un cartucho nuevo.

Figura 2. Ventana Crear prueba (Create Test) del GeneXpert Dx

7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). Escriba su contraseña en el cuadro de diálogo que aparece.
8. En el sistema GeneXpert Infinity, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.
 - o

Para el instrumento GeneXpert Dx:

 - a. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
 - b. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
 - c. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
9. Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados, de acuerdo con las prácticas habituales del centro.

14 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, en función del instrumento utilizado.

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

15 Control de calidad

15.1 Controles de calidad integrados

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

- **Control de procesamiento de muestras (Sample Processing Control, SPC):** Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC contiene el control Armored RNA®, que se incluye en cada cartucho para verificar el

procesamiento adecuado de la muestra. El SPC verifica que la liberación del ARN de los virus de la gripe ha tenido lugar si hay microorganismo presente y comprueba si el procesamiento de la muestra ha sido adecuado.

Además, este control detecta la inhibición asociada a la muestra de las reacciones RT-PCR y PCR. 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.

El resultado de la prueba es **NO VÁLIDO (INVALID)** si todas las dianas se notifican como negativas y el SPC no cumple los criterios de aceptación validados.

- **Control de comprobación de la sonda (Probe Check Control [PCC], QC1, QC2):** Antes de iniciar la reacción de PCR, el sistema del instrumento GeneXpert mide la señal fluorescente del primer PCC (QC1 y QC2) realizado antes del paso de transcripción inversa. QC1 comprueba la presencia de las microesferas EZR, y QC2 comprueba la presencia de las microesferas TSR. El segundo PCC (gripe A 1, gripe A 2, gripe B y SPC) se lleva a cabo después del paso de transcripción inversa y antes de que comience la PCR. El PCC comprueba la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de la sonda y la estabilidad del colorante. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados. Si no se cumple alguno de los criterios del PCC, la prueba da **ERROR** como resultado.
- **Controles externos:** Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda.

16 Interpretación de los resultados

Xpert Xpress Flu test tiene dos canales (gripe A 1 y gripe A 2) para detectar la mayoría de las cepas de gripe A. Todas las cepas de gripe A detectadas por Xpert Xpress Flu test se notifican como **Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)**. Xpert Xpress Flu test requiere que el canal de gripe A 1 o 2 sea positivo para notificar un resultado **Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)** de la prueba. En la Tabla 1 a continuación se muestran todos los resultados posibles de la prueba para gripe A.

Tabla 1. Resultados posibles de la prueba de gripe A para los canales gripe A 1 y gripe A 2

Resultado de la prueba de gripe A	Canal gripe A 1	Canal gripe A 2
Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS
Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)	NEG	NEG

El sistema del instrumento GeneXpert interpreta automáticamente los resultados de la prueba Xpert Xpress Flu test a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra claramente en la ventana Ver resultados (View Results). Todos los resultados posibles se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Todos los resultados finales posibles de la prueba Xpert Xpress Flu test

Texto de resultado	Gripe A 1	Gripe A 2	Gripe B	SPC
Gripe A POSITIVO; Gripe B NEGATIVO (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE)	POS	POS/NEG	NEG	POS/NEG
	POS/NEG	POS		
Gripe A POSITIVO; Gripe B POSITIVO (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIVE)	POS	POS/NEG	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS		
Gripe A NEGATIVO; Gripe B POSITIVO (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE)	NEG	NEG	POS	POS/NEG
Gripe A NEGATIVO; Gripe B NEGATIVO (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE)	NEG	NEG	NEG	POS
NO VÁLIDO (INVALID)	NEG	NEG	NEG	NEG

Texto de resultado	Gripe A 1	Gripe A 2	Gripe B	SPC
ERROR	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)
SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)

Consulte la Tabla 3 y de la Figura 3 a la Figura 9 para ver ejemplos específicos y para interpretar los resultados de la prueba Xpert Xpress Flu test.

Tabla 3. Resultados e interpretación de la prueba Xpert Xpress Flu test

Resultado	Interpretación
Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE) Consulte la Figura 3.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; no se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor umbral configurado. SPC - N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A puede competir con este control. Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B POSITIVO (Flu B POSITIVE) Consulte la Figura 4.	No se ha detectado ARN diana de gripe A; se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor umbral configurado. SPC — N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe B puede competir con este control. Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Gripe B POSITIVO (Flu B POSITIVE)^a Consulte la Figura 5.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor umbral configurado. La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor umbral configurado. SPC – N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A y la gripe B puede competir con este control. Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE) Consulte la Figura 6.	No se ha detectado ARN diana de gripe A; no se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> No se ha detectado ARN diana de gripe A ni de gripe B. SPC – SUPERADO (PASS); el SPC tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor umbral configurado. Comprobación de la sonda – SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
NO VÁLIDO (INVALID) Consulte la Figura 7.	El SPC no cumple los criterios de aceptación. No puede determinarse la presencia o ausencia de los ARN diana. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

Resultado	Interpretación
<p>ERROR</p> <p>Consulte la Figura 8.</p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana de gripe A o gripe B. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gripe A – SIN RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B – SIN RESULTADO (NO RESULT) • SPC – SIN RESULTADO (NO RESULT) • Comprobación de la sonda – NO SUPERADA (FAIL)*; todos o alguno de los resultados de la comprobación de la sonda no han sido correctos. <p>* Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema.</p>
<p>SIN RESULTADO (NO RESULT)</p> <p>Consulte la Figura 9.</p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana de gripe A o gripe B. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el operador detuvo una prueba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gripe A – SIN RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B – SIN RESULTADO (NO RESULT) • SPC – SIN RESULTADO (NO RESULT) • Comprobación de la sonda – N/A (NA) (no aplicable)

^a Nota: Debido a que la incidencia de coinfección con virus de la gripe A y la gripe B es baja, se recomienda repetir el análisis de la muestra si se detectan ácidos nucleicos de los dos analitos en una misma muestra. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

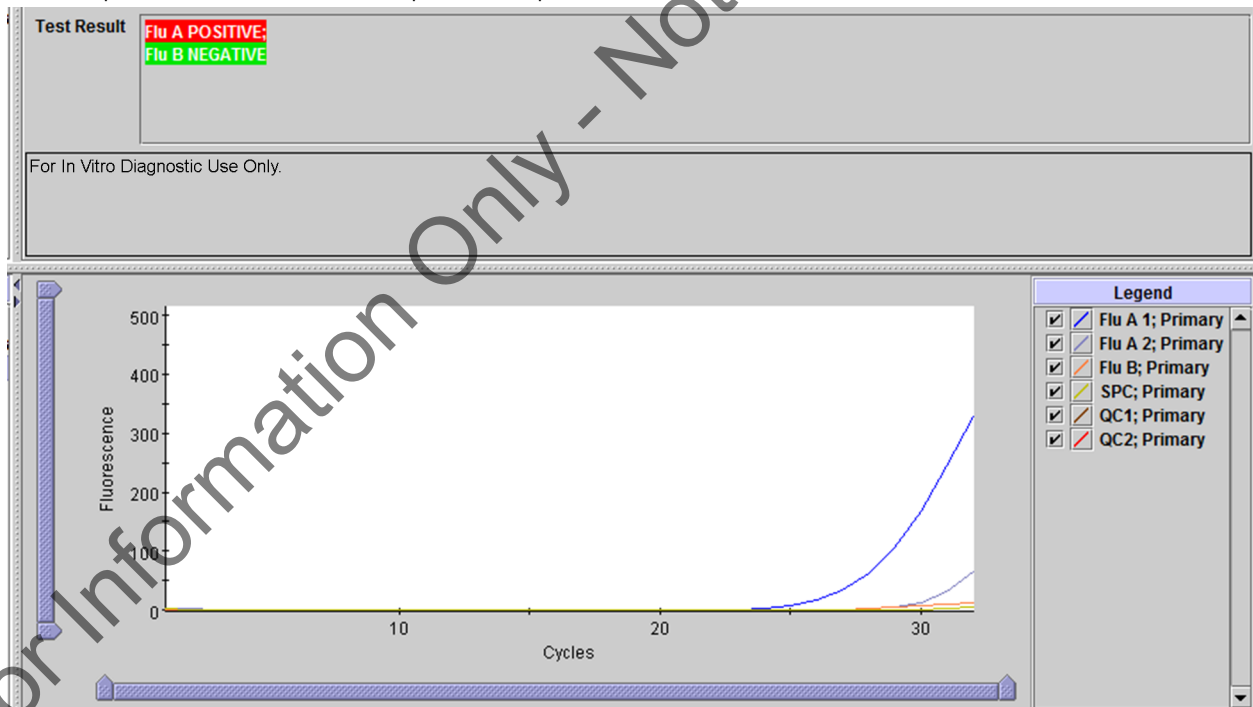


Figura 3. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A

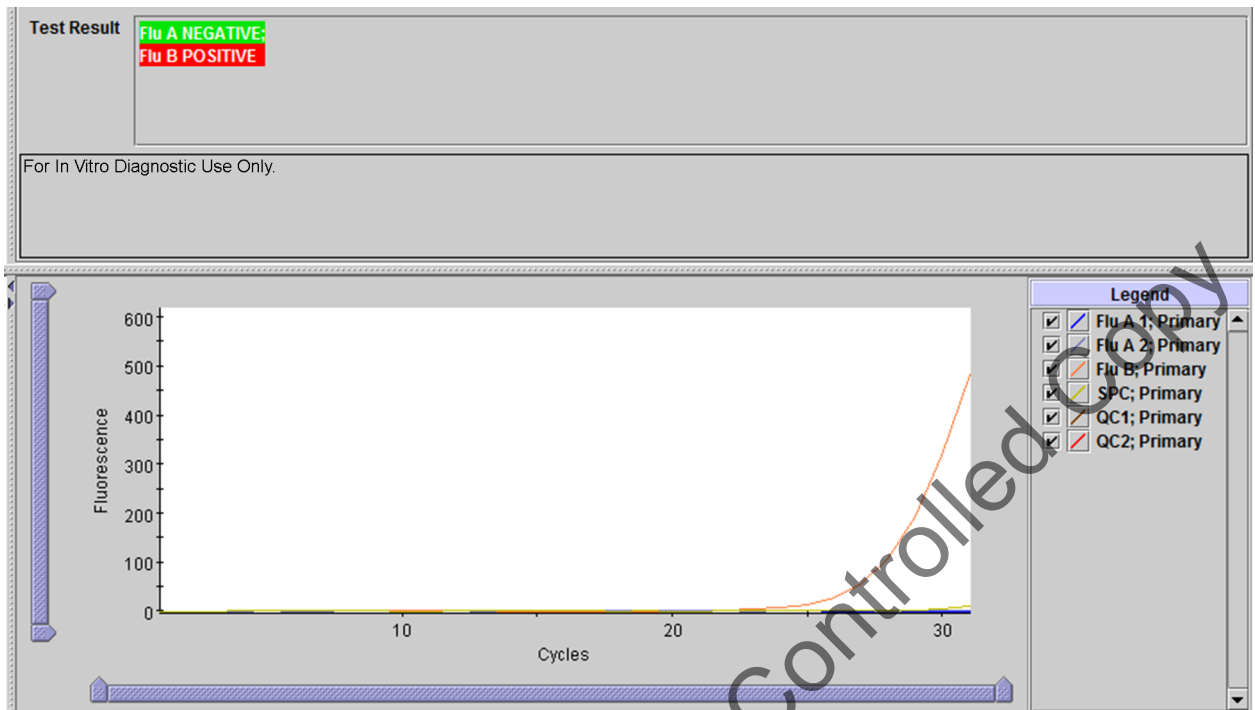


Figura 4. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe B

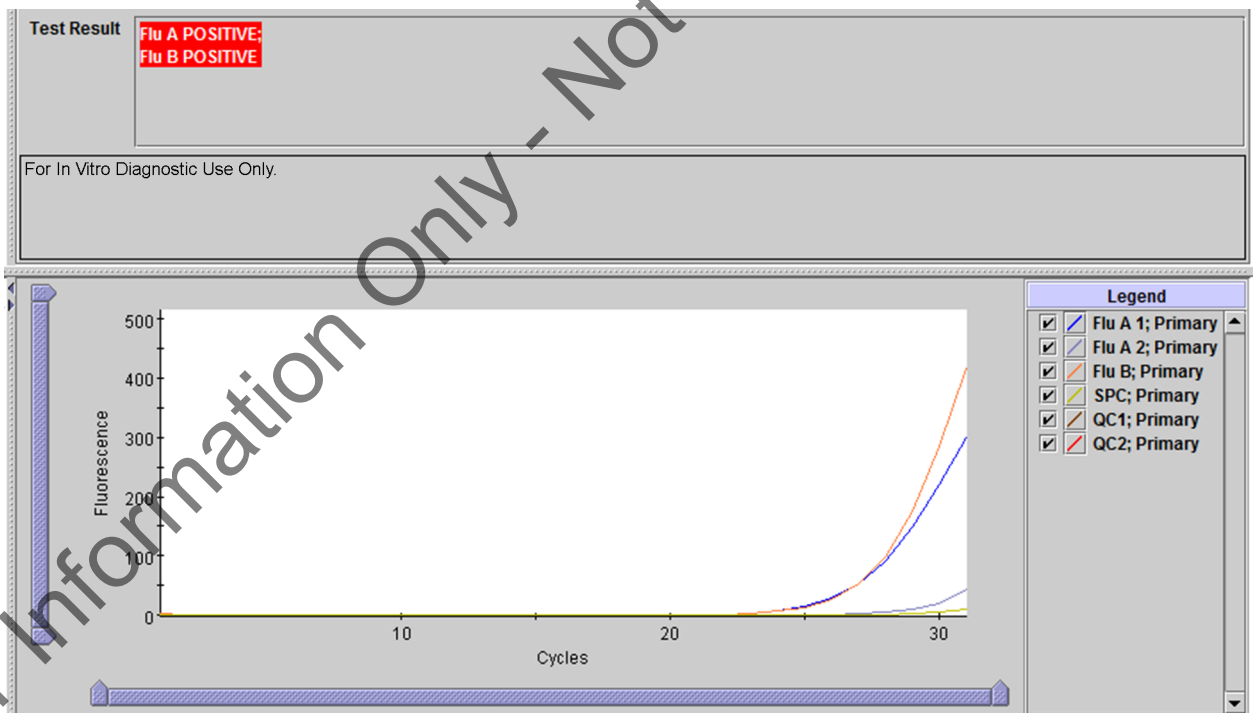


Figura 5. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A y gripe B

Debido a que la incidencia de coinfección con virus de la gripe A y la gripe B es baja, se recomienda repetir el análisis de la muestra si se detectan ácidos nucleicos de los dos analitos en una misma muestra. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

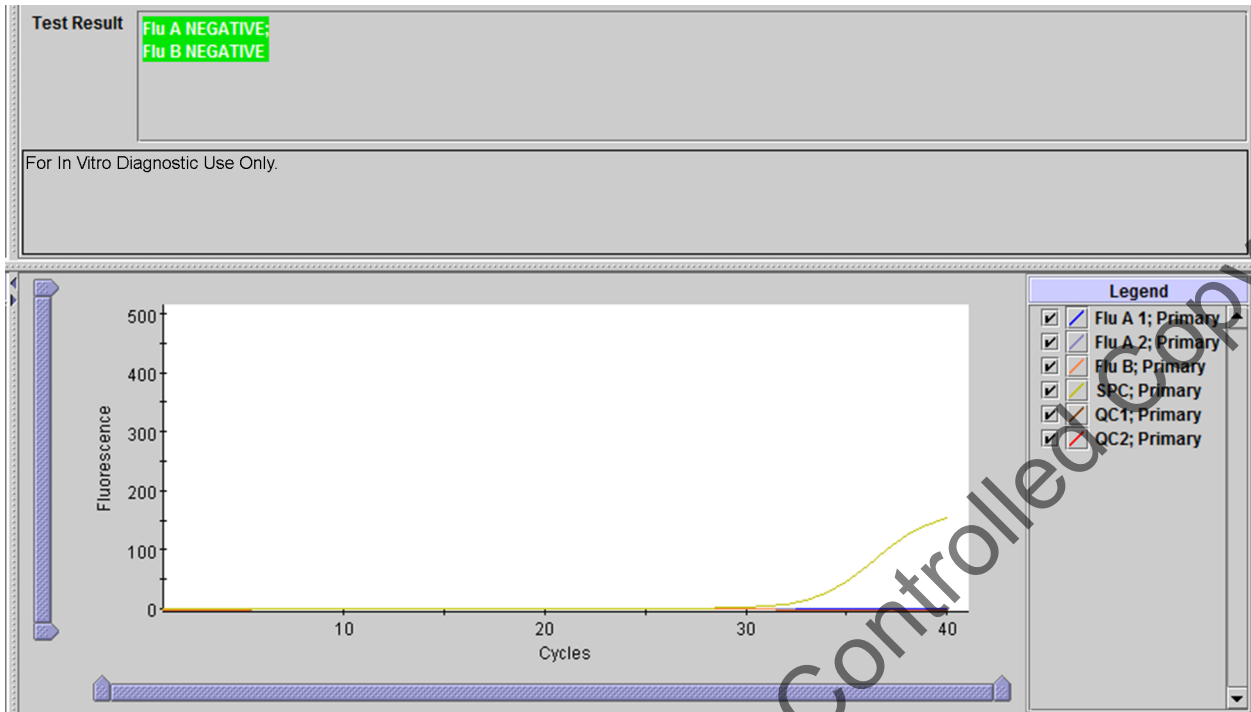


Figura 6. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado negativo para gripe A y gripe B

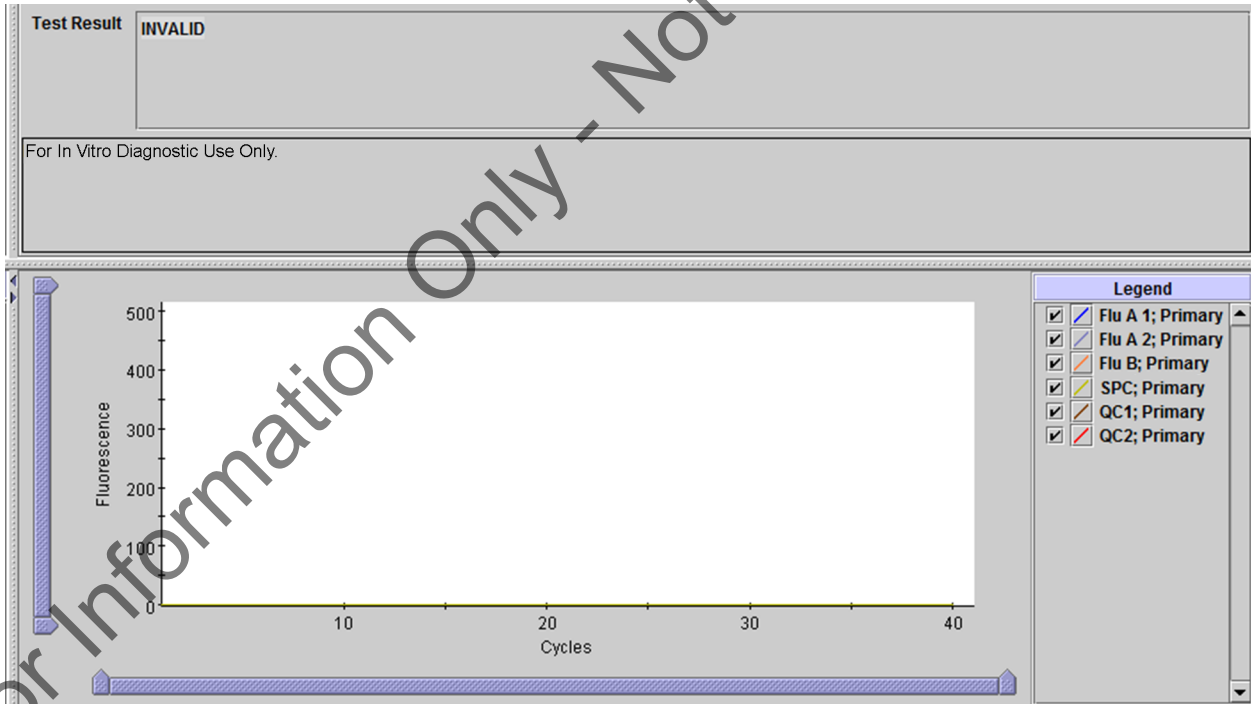


Figura 7. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado no válido



Figura 8. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un error

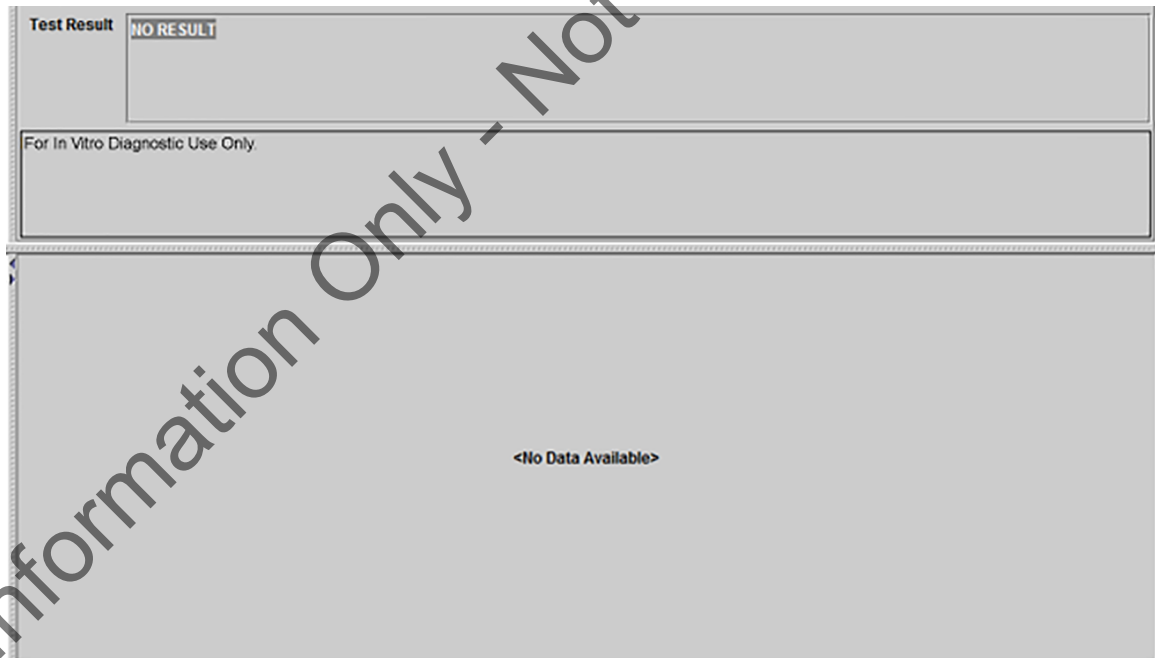


Figura 9. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de Sin resultado (No result)

17 Repetición de pruebas

17.1 Razones para repetir la prueba

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 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

- Debido a que la incidencia de coinfección con virus de la gripe A y la gripe B es baja, se recomienda repetir el análisis de la muestra si se detectan ácidos nucleicos de los dos analitos en una misma muestra. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.
- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente, la PCR se inhibió o la muestra no se recogió correctamente.
- Un resultado de **ERROR** puede deberse, entre otras cosas, a un fallo del control de comprobación de la sonda o a que se excedieron los límites máximos de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el operador detuvo una prueba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico.

17.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba después de haber obtenido un resultado indeterminado o uno que indique coinfección, utilice un cartucho nuevo (no reutilice el cartucho). Utilice 300 µl de la muestra restante del tubo de medio de transporte original.

1. Saque un cartucho nuevo de la caja del kit.
2. Mezcle la muestra invirtiendo el tubo de medio de transporte vírico Xpert o UTM Copan cinco veces.
3. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia de 300 µl limpia (suministrada), transfiera 300 µl de la muestra a la cámara, exprimiendo el líquido en la abertura grande del cartucho (Figura 1).
4. Cierre la tapa del cartucho.
5. Inicie la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 13.2, Inicio de una nueva prueba.

18 Limitaciones

- La eficacia de la prueba Xpert Xpress Flu test se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Los resultados de Xpert Xpress Flu test 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.
- Se pueden obtener falsos negativos si el virus está presente en concentraciones inferiores al límite de detección del análisis.
- Los resultados negativos no descartan la infección por el virus de la gripe y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.
- Los resultados de estudios analíticos muestran una posible inhibición competitiva en muestras donde haya presentes virus tanto de la gripe A como de la gripe B. No obstante, un gran número de estudios muestran que las infecciones con combinaciones de estos virus específicos exclusivamente (gripe A y gripe B) se presentan en <1,6 % de los pacientes.^{9,10,11}
- Xpert Xpress Flu test utiliza la EAT (terminación precoz del ensayo). En caso de una infección combinada por gripe A y gripe B, la diana con el título más alto de las dos infecciones puede notificarse como **POSITIVA (POSITIVE)** y la del título más bajo, como **NEGATIVA (NEGATIVE)**.
- Los resultados de Xpert Xpress Flu test deben correlacionarse con la historia clínica, los datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico que evalúa al paciente.
- El ácido nucleico vírico puede persistir *in vivo*, independientemente de la viabilidad del virus. La detección de los analitos diana no implica que los virus correspondientes sean infecciosos, ni que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.

- Esta prueba se ha evaluado para uso exclusivo con material de muestras de origen humano.
- Si el virus muta o existen otros cambios de secuencia en la región diana, es posible que no se detecte el virus de la gripe, o que su detección sea menos predecible.
- Los valores de predicción positivos y negativos dependen en gran medida de la prevalencia. La eficacia diagnóstica de la prueba se estableció durante la temporada de gripe de 2015-2016 para las muestras de exudado nasofaríngeo y durante la temporada de gripe de 2016-2017 para las muestras de hisopo nasal. La eficacia diagnóstica puede variar en función de la prevalencia de los diferentes virus y de la población analizada.
- La prueba es de carácter cualitativo y no proporciona un valor cuantitativo del microorganismo presente detectado.
- Esta prueba no ha sido evaluada para pacientes sin signos y síntomas de infección gripal.
- Esta prueba no ha sido evaluada para monitorizar el tratamiento de la infección gripal.
- Esta prueba no ha sido evaluada para la detección de la presencia del virus de la gripe en sangre o hemoderivados.
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos víricos o bacterianos.
- Solo se ha evaluado el efecto de las sustancias interferentes enumeradas en la etiqueta. La interferencia de otras sustancias diferentes de las descritas puede dar lugar a resultados erróneos.
- La reactividad cruzada con microorganismos de las vías respiratorias distintos de los que se describen aquí puede dar lugar a resultados erróneos.
- Esta prueba no ha sido evaluada para personas inmunodeprimidas.
- La exposición reciente del paciente a FluMist® o a otras vacunas de la gripe con virus vivos atenuados puede dar lugar a resultados positivos inexactos.
- Aunque se ha demostrado que esta prueba detecta los virus A/H1N1 (antes de la pandemia de 2009), A/H7N9 (detectado en China en 2013) y A/H3N2v cultivados a partir de muestras positivas de vías respiratorias humanas, no se ha establecido la eficacia diagnóstica de este dispositivo con muestras clínicas positivas para los virus A/H1N1 (antes de la pandemia de 2009), A/H7N9 (detectado en China en 2013) y A/H3N2v.
- Esta prueba no está concebida para distinguir subtipos del virus de la gripe A ni linajes del virus de la gripe B. Si es necesario diferenciar cepas y subtipos específicos del virus de la gripe, se necesitarán otras pruebas, tras consultar con los servicios de salud pública regionales o locales.

19 Valores esperados

El estudio clínico del Xpert Xpress Flu con exudados nasofaríngeos incluyó un total de 1139 muestras recién obtenidas de forma prospectiva y 912 muestras congeladas recogidas consecutivamente. En la Tabla 4 se muestra el número y el porcentaje de casos positivos para uno o más virus de gripe A y gripe B, determinados con la prueba Xpert Xpress Flu test, por categoría de edad.

Tabla 4. Número y porcentaje de muestras por grupo de edad

Grupo de edad	Número de pacientes	% del total	Gripe A		Gripe B	
			Número de positivos	Positividad	Número de positivos	Positividad
≤5 años	360	17,6 %	25	7,0 %	17	4,7 %
6-21 años	225	11,0 %	18	8,0 %	30	13,3 %
22-59 años	729	35,5 %	52	7,1 %	26	3,6 %
≥60 años	736	35,9 %	32	4,3 %	22	3,0 %
Desconocido	1	<0,1 %	0	0	0	0
Total	2051	100 %	127	6,2 %	95	4,6 %

El estudio clínico del Xpert Xpress Flu con muestras de hisopo nasal incluyó un total de 1598 muestras frescas recogidas prospectivamente para evaluar la detección de la gripe A y la gripe B.

En la Tabla 5 se muestra el número y el porcentaje de casos positivos para uno o más virus de gripe A y gripe B en muestras de hisopo nasal, determinados con la prueba Xpert Xpress Flu test, por categoría de edad.

Tabla 5. Positivos para gripe A y gripe B por grupo de edad con Xpert Xpress Flu test – Muestras de hisopo nasal

Grupo de edad (años)	Número de pacientes	% del total	Gripe A		Gripe B	
			Número de positivos	Tasa de positividad	Número de positivos	Tasa de positividad
≤5	604	37,8 %	67	11,1 %	26	4,3 %
6-21	273	17,1 %	65	23,8 %	26	9,5 %
22-59	554	34,7 %	58	10,5 %	19	3,4 %
≥60	167	10,5 %	30	18,0 %	3	1,8 %
Total	1598	100 %	220	14,0 %	74	4,6 %

20 Eficacia diagnóstica

20.1 Eficacia clínica

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress Flu test se evaluó en once centros estadounidenses durante la temporada de gripe de 2015-2016 para las muestras de exudado nasofaríngeo y en catorce centros estadounidenses durante la temporada de gripe 2016-2017 para las muestras de hisopo nasal. Debido a la baja prevalencia de los virus de gripe y la dificultad para obtener muestras frescas positivas de gripe, la población de muestras de exudado nasofaríngeo para este estudio se complementó con muestras congeladas recogidas consecutivamente.

Las muestras se obtuvieron de:

- Personas con signos y síntomas de infección respiratoria, que proporcionaron su consentimiento informado para la recogida de muestras de exudado nasofaríngeo o de hisopo nasal.
- Personas con signos y síntomas de infección respiratoria cuya atención médica ordinaria indicaba la recogida de muestras de exudado nasofaríngeo o de hisopo nasal para realizar pruebas de gripe. En el caso de los sujetos que reunían los requisitos de participación, se obtuvieron alícuotas de muestras sobrantes para analizarlas con la prueba Xpert Xpress Flu test y las pruebas de referencia, y se mantuvo el tratamiento de los pacientes en el centro de acuerdo con la práctica habitual.

La eficacia diagnóstica de Xpert Xpress Flu test se comparó con el de un ensayo molecular comparativo, aprobado por la FDA. Para las muestras con resultados discrepantes entre Xpert Xpress Flu test y el ensayo comparativo, se realizó una secuenciación bidireccional, que se proporciona solo con fines informativos.

20.2 Resultados totales – Muestras de exudado nasofaríngeo

Se analizó un total de 2051 muestras de exudado nasofaríngeo para detectar la presencia de gripe A y gripe B con Xpert Xpress Flu test y el ensayo comparativo. De las 2051 muestras de exudado nasofaríngeo, 1139 eran muestras recién obtenidas de forma prospectiva y 912 eran muestras congeladas recogidas consecutivamente.

En el caso de las muestras de exudado nasofaríngeo recién obtenidas de forma prospectiva, Xpert Xpress Flu test mostró un porcentaje de concordancia positiva (PCP) y un porcentaje de concordancia negativa (PCN) del 94,6 % y del 99,4 % respectivamente, para la detección de gripe A; y del 100,0 % y del 99,3 %, respectivamente, para la gripe B (Tabla 6).

En el caso de las muestras de exudado nasofaríngeo congeladas recogidas consecutivamente, Xpert Xpress Flu test mostró un PCP y un PCN del 100,0 % y del 98,0 % respectivamente, para la detección de gripe A; y del 100,0 % y del 99,0 %, respectivamente, para la gripe B (Tabla 6).

En el caso del conjunto de datos combinado, Xpert Xpress Flu test mostró un PCP y un PCN del 98,1 % y del 98,8 %, respectivamente, para la detección de la gripe A; y del 100,0 % y del 99,1 %, respectivamente, para la gripe B (Tabla 6).

El estudio clínico de exudados nasofaríngeos se realizó utilizando el ADF v1 del Xpert Xpress Flu/RSV. Los datos mostrados en la Tabla 4 del Apartado 19 y en la Tabla 6 del Apartado 20 representan un reanálisis de los mismos datos utilizando el ADF v3 de Xpert Xpress Flu. El reanálisis no reveló ningún cambio significativo respecto a los resultados del estudio clínico.

Tabla 6. Eficacia diagnóstica de Xpert Xpress Flu test con muestras de exudado nasofaríngeo

Tipo de muestra	Diana	n	PV	NF	NV	PF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
Recién obtenidas	Gripe A	1139	35	2 ^a	1095	7 ^b	94,6 % (82,3-98,5)	99,4 % (98,7-99,7)
	Gripe B	1139	42	0	1089	8 ^c	100,0 % (91,6-100,0)	99,3 % (98,6-99,6)
Congeladas recogidas consecutivamente	Gripe A	912	68	0	827	17 ^d	100,0 % (94,7-100,0)	98,0 % (96,8-98,7)
	Gripe B	912	36	0	867	9 ^e	100,0 % (90,4-100,0)	99,0 % (98,1-99,5)
Combinada	Gripe A	2051	103	2 ^a	1922	24 ^f	98,1 % (93,3-99,5)	98,8 % (98,2-99,2)
	Gripe B	2051	78	0	1956	17 ^g	100,0 % (95,3-100,0)	99,1 % (98,6-99,5)

^a Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 2 de 2 eran negativas para gripe A.

^b Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 3 de 7 eran positivas para gripe A; 3 de 7 eran negativas para gripe A; 1 de 7 era una muestra insuficiente para la secuenciación.

^c Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 6 de 8 eran positivas para gripe B; 1 de 8 era negativa para gripe B; 1 de 8 era una muestra insuficiente para la secuenciación.

^d Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 7 de 17 eran positivas para gripe A; 7 de 17 eran negativas para gripe A; 3 de 17 eran muestras insuficientes para la secuenciación.

^e Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 7 de 9 eran positivas para gripe B; 0 de 9 eran negativas para gripe B; 2 de 9 eran muestras insuficientes para la secuenciación.

^f Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 10 de 24 eran positivas para gripe A; 10 de 24 eran negativas para gripe A; 4 de 24 eran muestras insuficientes para la secuenciación.

^g Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 13 de 17 eran positivas para gripe B; 1 de 17 era negativa para gripe B; 3 de 17 eran muestras insuficientes para la secuenciación.

Además, hubo 98 muestras de exudado nasofaríngeo congeladas preseleccionadas que se analizaron. Los resultados de estas pruebas se analizaron por separado y son los siguientes: Xpert Xpress Flu test mostró un PCP y un PCN del 100 % y del 97,8 %, respectivamente, para la gripe A; y del 100 % y del 96,6 %, respectivamente, para la gripe B.

20.3 Resultados totales - Muestras de hisopo nasal

Se analizó un total de 1598 muestras de hisopo nasal recién obtenidas de forma prospectiva para detectar la presencia de gripe A y gripe B con Xpert Xpress Flu test y el ensayo comparativo.

Xpert Xpress Flu test mostró un PCP y un PCN del 98,9 % y del 97,6 %, respectivamente, para la detección de la gripe A, y del 98,4 % y del 99,3 %, respectivamente, para la detección de la gripe B (Tabla 6).

El estudio clínico de hisopos nasales se realizó utilizando el ADF v1 del Xpert Xpress Flu/RSV. Los datos mostrados en la Tabla 5 del Apartado 19 y en la Tabla 7 del Apartado 20 representan un reanálisis de los mismos datos utilizando el ADF v3 de Xpert Xpress Flu. El reanálisis no reveló ningún cambio significativo respecto a los resultados del estudio clínico.

Tabla 7. Eficacia diagnóstica de Xpert Xpress Flu test con muestras de hisopo nasal

Tipo de muestra	Diana	n	PV	NF	NV	PF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
Hisopo nasal	Gripe A	1598	186	2 ^a	1376	34 ^b	98,9% (96,2-99,7)	97,6 % (96,6-98,3)
	Gripe B	1598	63	1 ^c	1523	11 ^d	98,4 % (91,7-99,7)	99,3 % (98,7-99,6)

^a Análisis de discrepancias: 1 de 2 negativa para gripe A; 1 de 2 positiva para gripe A.

^b Análisis de discrepancias: 16 de 34 negativas para gripe A; 11 de 34 positivas para gripe A; 7 de 34 no concluyentes.

^c Análisis de discrepancias: 1 de 1 no concluyente.

^d Análisis de discrepancias: 5 de 11 positivas para gripe B; 6 de 11 no concluyentes.

El 97,8 % (3594/3674) de las muestras de exudado nasofaríngeo e hisopo nasal aptas procesadas con Xpert Xpress Flu test dieron resultados satisfactorios en el primer intento. Las 80 muestras restantes obtuvieron resultados indeterminados en el primer intento (39 **ERROR**, 32 **NO VÁLIDO (INVALID)** y 9 **SIN RESULTADO (NO RESULT)**). La tasa inicial de indeterminados fue del 2,2 % (80/3674) con un IC del 95 % de 1,8-2,7 %. Se volvieron a analizar 60 de los 80 casos indeterminados; 54 de ellos dieron resultados válidos al repetir la prueba; 20 muestras no se volvieron a analizar. La tasa global de éxito de la prueba fue del 99,3 % (3648/3674). La tasa global de indeterminados después de la repetición de las pruebas fue del 0,7 % (26/3674) con un IC del 95 % de 0,5-1,0 %.

21 Eficacia analítica

21.1 Sensibilidad analítica (límite de detección)

Se llevaron a cabo estudios para determinar el límite de detección (LD) analítico de Xpert Xpress Flu test con dos lotes de reactivos en tres días de pruebas. Para la verificación se seleccionó el LD más alto observado por cepa y por lote, según se determinó mediante análisis probit. La verificación del LD estimado se llevó a cabo con un lote de reactivos durante un mínimo de tres días de pruebas. El LD se estableció con dos cepas de gripe A H3N2, dos cepas de gripe A 2009 H1N1 y dos cepas de gripe B. Para las pruebas, los virus se diluyeron en matriz clínica combinada de exudados nasales y nasofaríngeos negativos. El LD se definió como la concentración más baja (dosis infecciosa en cultivo de tejidos, TCID₅₀/ml) a la que 19 de 20 réplicas fueron positivas. Cada cepa se analizó en réplicas de 20 por concentración de virus en cada matriz, en matriz clínica de exudado nasofaríngeo e hisopo nasal. Los valores de LD de cada cepa analizada se resumen en la Tabla 8, la Tabla 9 y la Tabla 10.

El estudio del LD se realizó originalmente utilizando el ADF v1 del Xpert Xpress Flu/RSV. Los datos mostrados en la Tabla 8, la Tabla 9 y la Tabla 10 representan un reanálisis de los mismos datos utilizando el ADF v3 del Xpert Xpress Flu. El reanálisis no tuvo ningún efecto sobre el LD de la prueba en ninguna de las cepas de gripe analizadas.

Tabla 8. LD confirmado (TCID₅₀/ml): Gripe A 2009 H1N1

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
Gripe A/California/7/2009	0,02	0,02
Gripe A/Florida/27/2011	0,04	0,04

Tabla 9. LD confirmado (TCID₅₀/ml): Gripe A H3N2

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
Gripe A/Perth/16/2009	0,01	0,01
Gripe A/Victoria/361/2011	0,75	0.21

Tabla 10. LD confirmado (TCID₅₀/ml): Gripe B

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
Gripe B/Mass/2/2012	0,40	0.07
Gripe B/Wisconsin/01/2011	0.19	0.17

21.2 Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress Flu test se evaluó mediante el análisis de un grupo de 44 cultivos de 16 cepas víricas, 26 bacterianas y dos de levaduras, representativas de los patógenos presentes habitualmente en las vías respiratorias, o que pueden encontrarse en las fosas nasales y en la nasofaringe. Se analizaron tres réplicas de cada cepa bacteriana y de levadura a concentraciones $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml, con excepción de una cepa, que se analizó a una concentración de 1×10^5 UFC/ml (*Chlamydia pneumoniae*). Se analizaron tres réplicas de cada virus a concentraciones $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Especificidad analítica de Xpert Xpress Flu test

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

Microorganismo	Concentración	Resultado	
		Gripe A	Gripe B
Virus paragripales humanos tipo 1	1,15E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 2	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 3	3,55E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG
Rinovirus tipo 1A	1,26E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no virulenta)	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (productor de proteína A)	2,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG

Microorganismo	Concentración	Resultado	
		Gripe A	Gripe B
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 UFC/ml	NEG	NEG

21.3 Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica de la prueba Xpert Xpress Flu test se evaluó frente a múltiples cepas de gripe A H1N1 (estacional antes de 2009), gripe A H1N1 (pandemia de 2009), gripe A H3N2 (estacional), gripe A aviar (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 y H9N2) y gripe B (con cepas de los linajes Victoria y Yamagata) a concentraciones cercanas al LD analítico. En este estudio se utilizó la prueba Xpert Xpress Flu test para analizar un total de 48 cepas, de las que 35 eran cepas de virus de gripe A y 13 de gripe B. Se analizaron tres réplicas para cada cepa. Todas las cepas de gripe dieron positivo en las tres réplicas, excepto en el caso de una cepa de gripe A H1N1 (A/New Jersey/8/76), que dio positivo en 2 de las 3 réplicas a 0,1 TCID₅₀/ml. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

La reactividad cruzada pronosticada de los análisis in silico mostró una homología de la secuencia del 100 % para las cepas adicionales de pH1N1.

Tabla 12. Reactividad analítica (inclusividad) de Xpert Xpress Flu test

Virus	Cepa	Concentración diana	Resultado	
			Gripe A	Gripe B
<i>Sin control de plantilla</i>		N/A	NEG	NEG
Gripe A H1N1 (antes de 2009)	A/cerdo/Iowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/New York/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Solomon Island/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	
Gripe A H1N1 (pdm2009)	A/cerdo/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
Gripe A H3N2 (estacional)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG

Virus	Cepa	Concentración diana	Resultado	
			Gripe A	Gripe B
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
	A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG
Gripe A aviar	A/pato/ Hunan/795/2002 (H5N1)	≤1 pg/μl ^a	POS	NEG
	A/pollo/ Hubei/327/2004 (H5N1)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/ojiblanco japonés/ HongKong/ 1038/2006 (H5N1)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/ánade/WI/34/75 (H5N2)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/pollo/CA431/00 (H6N2)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/pato/ LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/pollo/NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N/A ^b	POS	NEG
	A/Shanghái/1/2013 (H7N9)	N/A ^b	POS	NEG
	A/pollo/Korea/38349- p96323/ 1996 (H9N2)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	A/ánade/NY/6750/78 (H2N2)	≤1 pg/μl	POS	NEG
	Gripe B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG
B/Allen/45		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/GL/1739/54		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Maryland/1/59		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Panama/45/90 ^c		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Florida/07/2004 ^d		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Florida/02/06 ^c		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Florida/04/06 ^d		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Hong Kong/5/72		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Wisconsin/01/2010 ^d		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Malaysia/2506/04 ^c		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Taiwán/2/62		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS
B/Brisbane/60/2008 ^c		1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS

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

- ^b Debido a la normativa de bioseguridad, se diluyeron y analizaron virus de gripe A aviar inactivados (H7N9) sin título vírico a una concentración 1:100 000 en matriz de fondo simulada.
- ^c Linaje Victoria conocido.
- ^d Linaje Yamagata conocido.

21.4 Estudio de sustancias interferentes

En un estudio no clínico se evaluaron directamente posibles sustancias interferentes que pueden estar presentes en las fosas nasales y en la nasofaringe, en relación con el eficacia diagnóstica de Xpert Xpress Flu test. Las sustancias potencialmente interferentes en las fosas nasales y en la nasofaringe pueden incluir, entre otras: sangre, mucosidad o secreciones nasales, y medicamentos nasales o faríngeos utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal, la irritación, o los síntomas del asma y la alergia, así como antibióticos y antivirales. Se analizaron muestras negativas (n=8) con cada sustancia para determinar el efecto sobre el rendimiento del control de procesamiento de muestras (SPC). Se analizaron muestras positivas (n=8) con cada sustancia con seis cepas de gripe (cuatro de gripe A y dos de gripe B), complementadas al triple del LD analítico determinado para cada cepa. Todos los resultados se compararon con controles positivos y negativos en una matriz nasal simulada. La matriz nasal simulada consistió en 2,5 % (p/v) de mucina porcina, 1 % (v/v) de sangre humana completa en cloruro sódico (NaCl) al 0,85 %, formulada en una solución de PBS 1x con 15 % de glicerol, que se diluyó después 1:5 en UTM. Las sustancias evaluadas se indican en la Tabla 13 junto con los principios activos y las concentraciones analizadas. Ninguna de las sustancias produjo interferencias de la prueba a las concentraciones analizadas en este estudio. Todas las réplicas positivas y negativas se identificaron correctamente con Xpert Xpress Flu test.

Tabla 13. Sustancias potencialmente interferentes en la prueba Xpert Xpress Flu test

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

Sustancia/clase	Descripción/principio activo	Concentración analizada
Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona	5 µg/ml

21.5 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, cuando vienen precedidas por muestras muy positivas en el mismo módulo GeneXpert. El estudio consistió en una muestra negativa procesada en el mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra de gripe A a muy alta concentración (A/Victoria/361/2011, 2×10^7 TCID₅₀/ml) añadida a una matriz nasal simulada. Este plan de análisis se repitió 20 veces hasta un total de 41 ciclos en los que 20 muestras fueron positivas y 21 negativas. Las 20 muestras positivas se notificaron correctamente como **Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)**; **Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**. Las 21 muestras negativas se notificaron correctamente como **Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)**; **Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**.

21.6 Estudio de equivalencia de muestras recién obtenidas frente a congeladas

La equivalencia de las muestras recién obtenidas y congeladas en la prueba Xpert Xpress Flu test se evaluó analizando cepas individuales de virus de la gripe en tres concentraciones distintas, que representaban positivos bajos (2X LD), positivos moderados (5X LD) y positivos altos (10X LD) en una matriz clínica negativa combinada de exudados nasofaríngeos o en una matriz clínica negativa combinada de hisopos nasales. Las muestras negativas consistieron únicamente en la matriz clínica negativa combinada de exudados nasofaríngeos o hisopos nasales. La equivalencia de las muestras recién obtenidas y congeladas se determinó con una cepa de gripe A H3N2 estacional (A/Victoria/361/2011) y una cepa de gripe B (B/Mass/2/2012). Se analizaron réplicas de 20 de cada tipo y concentración de muestra. Todas las muestras positivas y negativas se analizaron recién obtenidas, después de un ciclo de congelación-descongelación y después de dos ciclos de congelación-descongelación. No se observó ninguna diferencia en la eficacia diagnóstica de Xpert Xpress Flu test entre las diluciones de virus recién obtenidas y los dos ciclos secuenciales de congelación-descongelación para las muestras positivas y negativas. Todas las réplicas positivas y negativas se identificaron correctamente con Xpert Xpress Flu test.

21.7 Estudio de interferencia competitiva

La interferencia competitiva de la prueba debida a la presencia de dos dianas en Xpert Xpress Flu test se evaluó analizando cepas individuales de virus de la gripe cerca del LD en presencia de diferentes cepas de virus de la gripe a una concentración más alta en una matriz de fondo simulada. La interferencia competitiva analítica se evaluó utilizando una (1) cepa de gripe A H3 estacional (H3/Victoria/361/2011) a 0,8 TCID₅₀/ml y una (1) cepa de gripe B (B/Mass/2/2012) a 0,45 TCID₅₀/ml; las cepas se analizaron en presencia de cepas competidoras a 1×10^2 TCID₅₀/ml o a 1×10^3 TCID₅₀/ml. Se analizaron réplicas de 20 de cada combinación de cepa diana y de cepa competitiva. La distribución binomial normal con 20 réplicas de las muestras en el LD está entre 17 y 20 resultados positivos, basándose en la distribución binomial con $N=20$, $p=0,95$ ($X \sim \text{Bin}(20, 0,95)$). Por lo tanto, los conjuntos de 20 réplicas con 16 positivos o menos son raros, e indican un efecto de inhibición competitiva debida a los altos niveles de un analito competitivo.

Con el virus de la gripe A/Victoria/361/2011 a una concentración de 0,8 TCID₅₀/ml, no se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de 1×10^3 TCID₅₀/ml de gripe B/Mass/2/2012.

Con el virus de la gripe B/Mass/2/2012 a una concentración de 0,45 TCID₅₀/ml, se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de 1×10^3 TCID₅₀/ml de gripe A/Victoria/361/2011. No se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de 1×10^2 TCID₅₀/ml de gripe A/Victoria/361/2011.

En las condiciones de este estudio, se observaron efectos de inhibición competitiva interna en la diana de gripe B en presencia de gripe A al utilizar la prueba Xpert Xpress Flu test. El efecto de inhibición competitiva en las dianas de Xpert Xpress Flu se trata en el apartado Limitaciones de este prospecto.

22 Reproducibilidad

La reproducibilidad se estableció en un estudio multicéntrico enmascarado con un grupo de cinco muestras consistente en un control negativo, y dos grupos de dos muestras de matriz nasal simulada a la que se habían añadido virus de gripe A o gripe B a la concentración del LD correspondiente: 1X (positivo bajo) y 2-3X (positivo moderado). Las pruebas se llevaron a cabo en tres centros (uno interno y dos externos) con el sistema GeneXpert Dx y los sistemas Infinity-48 e Infinity-80. Dos operadores de cada centro analizaron un grupo por duplicado dos veces al día (lo que equivale a cuatro réplicas por día)

durante seis días (no necesariamente consecutivos). Se utilizaron tres lotes de cartuchos del Xpert Xpress Flu, cada uno de los cuales representó aproximadamente dos días de análisis. El estudio clínico de hisopos nasales se realizó utilizando el ADF v1 de Xpert Flu/RSV. Los datos mostrados en la Tabla 14 representan un reanálisis de los mismos datos utilizando el ADF v3 de Xpert Xpress Flu. El reanálisis no reveló ningún cambio significativo respecto a los resultados del estudio de reproducibilidad. Los resultados se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Resumen de los resultados de reproducibilidad

ID de la muestra	Centro 1/Infinity-80			Centro 2/DX			Centro 3/Infinity-48			% de concordancia total por muestra ^a
	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	
Negativo	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Gripe A-Pos. bajo	87,0 % (20/23)	95,8 % (23/24)	91,5 % (43/47)	95,7 % (22/23)	91,7 % (22/24)	93,6 % (44/47)	100 % (23/23)	91,3 % (21/23)	95,7 % (44/46)	93,6 % (131/140) ^b
Gripe A-Pos. mod	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142) ^b
Gripe B-Pos. bajo	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	95,1 % (137/144)
Gripe B-Pos. mod	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (142/142) ^b

^a Concordancia calculada en función del resultado esperado: Negativo para muestras negativas (objetivo de positividad: 0 %); Positivo para muestras positivas bajas (objetivo de positividad: 95 %) y muestras positivas moderadas (objetivo de positividad: 100 %).

^b Ocho muestras indeterminadas [positivo bajo para gripe A (4); positivo moderado para gripe A (2); positivo moderado para gripe B (2)]

La reproducibilidad de Xpert Xpress Flu test también se evaluó en términos de la señal de fluorescencia expresada en valores de Ct para cada diana detectada. La media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) entre centros, entre días, entre lotes y entre operadores correspondientes a cada miembro del grupo de muestras se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Resumen de los datos de reproducibilidad

Muestra	Canal de prueba (analito)	N ^a	Ct medio	Entre centros		Entre lotes		Entre días		Entre operadores		Intraensayo		Total	
				DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Negativo	SPC	144	32,3	0	0	0,7	2,1	0,1	0,4	0	0	0,6	1,9	0,9	2,8
Gripe A-Pos. bajo	Gripe A1	131	35,3	0	0	0,6	1,6	0	0	0	0	1,1	3,0	1,2	3,4
Gripe A-Pos. mod	Gripe A1	142	33,1	0	0	0	0,1	0,2	0,6	0	0	0,6	1,8	0,6	1,9
Gripe B-Pos. bajo	Gripe B	137	34,6	0	0	0	0	0,5	1,3	0,4	1,2	1,3	3,9	1,5	4,2
Gripe B-Pos. mod	Gripe B	142	32,3	0,1	0,3	0,3	0,8	0	0	0,3	0,8	0,8	2,4	0,9	2,7

^a Resultados con valores de Ct distintos a cero de entre 144.

23 Bibliografía

1. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
2. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
3. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Acceso el 19 de mayo de 2016.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar la última edición). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
5. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, 15 de agosto de 2009; (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm).
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (anteriormente denominado National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar la última edición).
7. REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas que modifica y anula las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE, y que modifica la normativa (CE) N.º 1907/2006.
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Goka et al. (2013) Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 7(6): 1079–1087.
10. Renois, et al. (2010) Rapid Detection of Respiratory Tract Viral Infections and Coinfections in Patients with Influenza-Like Illnesses by Use of Reverse Transcription-PCR DNA Microarray Systems. *J. Clin. Microbiol.* 48(11); 3836–3842.
11. Nitsch-Osuch, et al. (2016) Incidence and Clinical Course of Respiratory Viral Coinfections in Children Aged 0–59 Months. *Advx Exp. Medicine, Biology - Neuroscience and Respiration* 20: 17–23.

24 Oficinas centrales de Cepheid

Sede central corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede central europea

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Teléfono: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

25 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
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, «Número de servicio técnico» (Service Tag) del ordenador

Servicio técnico en los Estados Unidos









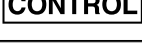





Teléfono: + 1 888 838 3222
Correo electrónico: : techsupport@cepheid.com

Servicio técnico en Francia

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

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

26 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	<i>Producto sanitario para diagnóstico in vitro</i>
	Toxicidad para la reproducción y los órganos
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene cantidad suficiente para n pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Representante autorizado en el Reino Unido
	Riesgos biológicos
	Comunicación de campo cercano (NFC) (etiqueta con etiqueta NFC incrustada)
	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



27 Historial de revisiones

Descripción de los cambios: 301-7268 Rev. F a Rev. G

Propósito: Actualizaciones en las instrucciones de uso

Apartado	Descripción del cambio
Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual	Actualizado según las normas legales actuales.
8	Apartado Materiales requeridos pero no suministrados actualizado
10.2	Advertencias actualizadas en el apartado Muestra.
24	Actualizado al contenido y diseño estándar.
25	Actualizado al contenido y diseño estándar.
27	Se ha añadido el apartado Historial de revisiones y una tabla.
En todo el documento	Actualizaciones de formato, pequeñas mejoras en la facilidad de uso del documento (referencias cruzadas) y eliminación de iconos en el margen. Las apariciones de «ensayo» utilizado como nombre de marca han cambiado a «prueba».