

# Xpert® Xpress Flu/RSV

**REF** XPRSFLU/RSV-10

**Complejidad CLIA: Moderada**

For Information Only - Not a Controlled Copy

## **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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.

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

Cepheid<sup>®</sup>, el logotipo de Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup>, y Xpert<sup>®</sup> 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.



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

EE. UU.

Teléfono: +1 408.541.4191

Fax: +1 408.541.4192

# Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV



Para uso diagnóstico *in vitro*

## 1 Nombre patentado

Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV

## 2 Denominación común o habitual

Ensayo Xpert Xpress Flu/RSV

## 3 Indicaciones

El ensayo Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV de Cepheid, realizado en el sistema del instrumento GeneXpert<sup>®</sup>, es un ensayo múltiple, automatizado, de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, sus siglas en inglés) en tiempo real, destinado a la detección cualitativa y la diferenciación *in vitro* del ARN de los virus de la gripe A, la gripe B y el virus respiratorio sincitial (RSV). El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV utiliza muestras de exudado nasofaríngeo y de hisopo nasal recogidas de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria. El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV está concebido como una ayuda para diagnosticar infecciones por el virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial, en combinación con factores de riesgo clínicos y epidemiológicos.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus de la gripe o el RSV, y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes ni 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 A 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 morbilidad en las poblaciones pediátricas, de edad avanzada e inmunodeprimidas.<sup>1,2</sup>

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 humanos y provocan epidemias menos frecuentemente. Los virus de la gripe A se dividen, a su vez, en subtipos según 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.<sup>3</sup>

El virus respiratorio sincitial (RSV), un miembro de la familia *Pneumoviridae* (anteriormente denominada *Paramyxoviridae*), consta de dos cepas (subgrupos A y B), y es también la causa de una enfermedad contagiosa que afecta principalmente a los niños pequeños y a los ancianos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en tratamiento por

trastornos que reduzcan la fortaleza de su sistema inmunitario).<sup>3</sup> El virus puede ser infeccioso durante varias horas sobre juguetes y otras superficies, y causar infecciones de vías respiratorias altas, como resfriados, y bajas, que se manifiestan como bronquiolitis y neumonía.<sup>4</sup> A los 2 años de edad, la mayoría de los niños ya ha tenido una infección por RSV y, debido a que únicamente desarrollan una inmunidad leve, tanto los niños como los adultos se pueden volver a infectar.<sup>3</sup> Los síntomas aparecen entre cuatro y seis días después de la infección, suelen ser autolimitantes y duran aproximadamente de una a dos semanas en los niños pequeños. En los adultos, la infección dura unos 5 días y presenta síntomas coherentes con un resfriado, como rinorrea, fatiga, cefalea y fiebre. La temporada de RSV es parecida a la de la gripe, ya que las infecciones comienzan a aumentar durante el otoño hasta principios de la primavera.<sup>3,4</sup>

Los programas de vigilancia activa, junto con las precauciones para la prevención de infecciones, son componentes importantes para prevenir el contagio de la gripe y el RSV. El uso de ensayos que arrojen resultados rápidos para identificar a los pacientes con estos virus estacionales puede ser un factor importante para el control eficaz, la elección adecuada del tratamiento y la prevención de brotes extendidos.

## 5 Principio del procedimiento

El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV es una prueba diagnóstica automatizada *in vitro* para la detección cualitativa del ARN de los virus de la gripe A, la gripe B y el RSV. El ensayo se realiza en los sistemas del instrumento GeneXpert de Cepheid.

Los sistemas del instrumento GeneXpert 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 del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV están diseñados para amplificar y detectar secuencias exclusivas de los genes que codifican las proteínas siguientes: matriz de gripe A (M), polimerasa básica de la gripe A (PB2), proteína ácida de la gripe A (PA), matriz de gripe B (M), proteína no estructural de la gripe B (NS) y la nucleocápside del RSV A y el RSV B.

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 para 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. Si desea obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity* adecuados.

El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV incluye reactivos para la detección y la diferenciación del ARN de los virus de la gripe A, la gripe B y el RSV directamente a partir de muestras de hisopos nasales y exudados nasofaríngeos 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 ensayo Xpert Xpress Flu/RSV puede utilizarse para detectar la gripe A, la gripe B y el RSV, seleccionando **Xpert Xpress Flu/RSV** en el menú Seleccionar ensayo (Select Assay); solo la gripe A y la gripe B, seleccionando **Xpert Xpress Flu**; o solo el RSV, seleccionando **Xpert Xpress RSV**. Los ensayos Xpert Xpress Flu y Xpert Xpress RSV tienen una función de terminación precoz del ensayo (EAT) que permite obtener un informe de resultados preliminares en menos tiempo. 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 el ensayo Xpert Xpress Flu, no se observarán las curvas de amplificación del SPC ni se notificarán sus resultados. Cuando los títulos de RSV sean suficientemente altos como para generar Ct muy precoces con el ensayo Xpert Xpress RSV, no se observarán las curvas de amplificación del SPC y 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 el kit de recogida de muestras nasofaríngeas Xpert para virus o en el kit de recogida de muestras nasales Xpert para virus (tubos de transporte de virus que contengan 3 ml de medio de transporte).

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 desechable del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV. 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. El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV proporciona los resultados de las pruebas de gripe A, gripe B y RSV. 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 del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

<b>Cartuchos del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV con tubos de reacción integrados</b>	<b>10</b>
• 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
<b>Pipetas de transferencia desechables de 300 µl</b>	<b>1 bolsa de 12 por kit</b>
<b>Instrucciones de uso (prospecto)</b> (para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress)	<b>1 por kit</b>
<b>Guía de referencia rápida</b> (para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress)	<b>2 por kit</b>
<b>CD</b>	<b>1 por kit</b>
• Archivos de definición del ensayo (ADF)	
• Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert	
• Instrucciones de uso (prospecto)	
Complejidad CLIA: Moderada (para uso exclusivo con los sistemas GeneXpert Dx e Infinity)	

#### Nota

Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com), en la ficha de **ASISTENCIA (SUPPORT)**.

#### Nota

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

## 7 Conservación y manipulación



• Conserve los cartuchos del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV a una temperatura de 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 o REF de Copan 3C064N) o equivalente.

• Sistema GeneXpert Dx o sistemas GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador.

• Para el sistema GeneXpert Dx: Software GeneXpert Dx versión 4.7b o superior.

- Para los sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: Software Xpertise versión 6.4b o superior.
- 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 Influenza A/B) y n.º de catálogo NATRSV-6C (NATrol RSV) como controles positivos externos.

## 10 Advertencias y precauciones

### 10.1 Generales

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Para uso exclusivo con receta



- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales.
- Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>5</sup> y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)<sup>6,7</sup> 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 el rendimiento de este ensayo con otras muestras o 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 residuos medioambientales de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden presentar características propias de los residuos químicos peligrosos, que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS [Organización Mundial de la Salud] relativas a la manipulación y eliminación de desechos médicos. Consulte con el personal encargado de los residuos medioambientales del centro sobre cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados y los reactivos no utilizados.

### 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 (consulte el 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 Ensayo/reactivo

- El ensayo se ha validado con el software GeneXpert Dx de Cepheid versión 4.7b o superior y con el software Xpertise de Cepheid versión 6.4b o superior. Cepheid validará el uso de las versiones futuras del software con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV.
- Al realizar una prueba en modo de ensayo Xpert Xpress RSV, una muestra positiva para gripe A o gripe B mostrará las curvas de crecimiento y los valores de Ct para estos analitos, pero no se notificarán los resultados de las pruebas (Figura 20).
- Al realizar una prueba en modo de ensayo Xpert Xpress RSV, una muestra altamente positiva para gripe A o gripe B puede hacer que el SPC falle y se notificará un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**; si la muestra es negativa para RSV, se notificará un resultado **RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)** válido y no un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**.
- El rendimiento puede verse afectado si se utilizan muestras congeladas.
- No sustituya los reactivos del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV excepto cuando vaya a añadir 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 de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- Cada cartucho de un solo uso del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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 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<sup>8,9</sup>

- Palabra de advertencia: ADVERTENCIA
- **Declaraciones de riesgo del SGA de la ONU**
  - Nocivo en caso de ingestión
  - Puede ser nocivo en contacto con la piel
  - Provoca irritación ocular
- **Declaraciones preventivas del SGA de la ONU**
  - **Prevención**
    - Lávese exhaustivamente las manos después de 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 las muestras

Las muestras pueden recogerse siguiendo los procedimientos habituales del centro del usuario, e introducirse en medio de transporte vírico Xpert o UTM Copan (medio de transporte universal, tubo de 3 ml con medio de transporte). Las muestras deben transportarse a una temperatura de 2-8 °C. 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 el rendimiento de esta prueba.

## 13 Procedimiento

### 13.1 Preparación del cartucho

**Importante** Inicie la prueba antes de que transcurran 30 minutos desde que se 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.

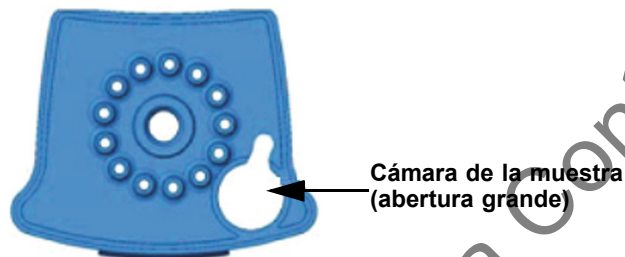


Figura 1. Cartucho del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV (vista superior)

### 13.2 Inicio de la prueba

**Importante** Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software el archivo de definición del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV. Este apartado incluye los pasos básicos para realizar la prueba. Para ver las instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, según el modelo que se 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 del instrumento 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 iniciará 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, ponga en marcha el instrumento. El software GeneXpert se iniciará 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 del instrumento 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 abre la ventana **Crear prueba (Create Test)**.
4. Escanee la Id. paciente (Patient ID) (opcional). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se 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 con los resultados de la prueba.



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

**Nota** Si el código de barras del cartucho del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV no se escanea, repita la prueba con un cartucho nuevo.

7. Realice la selección adecuada en el menú Seleccionar ensayo (Select Assay), como se muestra en la Figura 2.
- Gripe A, gripe B y RSV: Seleccione **Xpert Xpress Flu\_RSV**
  - Gripe A y gripe B solamente: Seleccione **Xpert Xpress\_Flu**
  - RSV solamente: Seleccione **Xpert Xpress\_RSV**

Una vez que inicie la prueba, solo se obtendrá el resultado del ensayo seleccionado en este paso. Solo se obtendrán los resultados de gripe A, gripe B y RSV si se elige el ensayo Xpert Xpress Flu-RSV.

Nombre	Versión
Xpress_RSV	1
Xpress_Flu	1
Xpress Flu-RSV	1

**Figura 2. Ventana Crear prueba (Create Test); menú Seleccionar ensayo (Select Assay)**

8. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). Escriba su contraseña en el cuadro de diálogo que aparece.
9. 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:

- Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
- 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 más detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, según el 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

#### CONTROL

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

- Control de procesamiento de muestras (Sample Processing Control, SPC):** Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC contiene Armored RNA®, que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado de la muestra. El SPC verifica que se haya producido la liberación del ARN del virus de la gripe y del RSV, si el microorganismo está presente, y que el procesamiento de la muestra haya sido correcto. 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.

Si la muestra es negativa para los virus de la gripe y del RSV y falla el SPC, el resultado será **NO VÁLIDO (INVALID)**. Consulte el Apartado 17, Repetición de pruebas.

El resultado del ensayo es **NO VÁLIDO (INVALID)** si todas las dianas se notifican como negativas y el SPC no cumple los criterios de aceptación validados. Por este motivo, al realizar una prueba en modo de ensayo Xpert Xpress RSV, una muestra altamente positiva para gripe A o gripe B puede hacer que el SPC falle; si la muestra es negativa para RSV, se notificará un resultado **RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)** válido y no un resultado **NO VÁLIDO**.

- 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, la de las microesferas TSR. El segundo PCC (gripe A 1, gripe A 2, gripe B, RSV 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

El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV tiene dos canales (gripe A 1 y gripe A 2) para detectar la mayor parte de las cepas de gripe A. Todas las cepas de gripe A detectadas por el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV se notifican como **Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)**. El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV requiere que el canal de gripe A 1 o 2 sea positivo para notificar un resultado **Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)**. La Tabla 1, a continuación, muestra todos los resultados posibles de la prueba de 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
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)	NEG	NEG

El sistema del instrumento GeneXpert interpreta automáticamente los resultados de la prueba con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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 del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV**

Texto de resultado	Gripe A 1	Gripe A 2	Gripe B	RSV	SPC
<b>Flu A POSITIVO; Flu B NEGATIVO; RSV NEGATIVO</b> (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE)	POS	POS/NEG	NEG	NEG	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>Flu A POSITIVO; Flu B POSITIVO; RSV NEGATIVO</b> (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIVE; RSV NEGATIVE)	POS	POS/NEG	POS	NEG	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>Flu A POSITIVO; Flu B NEGATIVO; RSV POSITIVO</b> (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE; RSV POSITIVE)	POS	POS/NEG	NEG	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>Flu A POSITIVO; Flu B POSITIVO; RSV POSITIVO</b> (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIVE; RSV POSITIVE)	POS	POS/NEG	POS	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>Flu A NEGATIVO; Flu B POSITIVO; RSV NEGATIVO</b> (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE; RSV NEGATIVE)	NEG	NEG	POS	NEG	POS/NEG
<b>Flu A NEGATIVO; Flu B NEGATIVO; RSV POSITIVO</b> (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV POSITIVE)	NEG	NEG	NEG	POS	POS/NEG
<b>Flu A NEGATIVO; Flu B POSITIVO; RSV POSITIVO</b> (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE; RSV POSITIVE)	NEG	NEG	POS	POS	POS/NEG
<b>Flu A NEGATIVO; Flu B NEGATIVO; RSV NEGATIVO</b> (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE)	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
<b>NO VÁLIDO (INVALID)</b>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
<b>ERROR</b>	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)	SIN RESULTADO (NO RESULT)

Consulte la Tabla 3, la Tabla 4, la Tabla 5 y de la Figura 3 a la Figura 20 para ver ejemplos específicos y cómo interpretar los resultados de los ensayos Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu y Xpert Xpress RSV. El formato de los resultados de las pruebas variará en función de si el usuario ha elegido utilizar el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu o Xpert Xpress RSV.

La Tabla 3 muestra todos los resultados posibles cuando se selecciona el modo del ensayo Xpert Xpress Flu-RSV.

**Tabla 3. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV**

Resultado	Interpretación
<b>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)</b> Consulte el Figura 3.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; no se ha detectado ARN diana de gripe B; no se ha detectado ARN diana de RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>SPC - N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)**</b> Consulte el Figura 4.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; se ha detectado ARN diana de gripe B; no se ha detectado ARN diana de RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>SPC - N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A y la gripe B puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)**</b> Consulte el Figura 5.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; no se ha detectado ARN diana de gripe B; se ha detectado ARN diana de RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>La diana del RSV tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>SPC - N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A y el RSV puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)**</b> Consulte el Figura 6.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; se ha detectado ARN diana de gripe B; se ha detectado ARN diana de RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>La diana del RSV tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>SPC - N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de gripe A, gripe B y RSV puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>

Tabla 3. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV (continuación)

Resultado	Interpretación
<b>Flu A NEGATIVO</b> (Flu A NEGATIVE); <b>Flu B POSITIVO</b> (Flu B POSITIVE); <b>RSV NEGATIVO</b> (RSV NEGATIVE) Consulte el Figura 7.	No se ha detectado ARN diana de gripe A; se ha detectado ARN diana de gripe B; no se ha detectado ARN diana de RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>SPC — N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe B puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A NEGATIVO</b> (Flu A NEGATIVE); <b>Flu B NEGATIVO</b> (Flu B NEGATIVE); <b>RSV POSITIVO</b> (RSV POSITIVE) Consulte el Figura 8.	No se detecta el ARN diana de la gripe A; no se detecta el ARN diana de la gripe B; se detecta el ARN diana del RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana del RSV tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>SPC — N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana del RSV puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A NEGATIVO</b> (Flu A NEGATIVE); <b>Flu B POSITIVO</b> (Flu B POSITIVE); <b>RSV POSITIVO</b> (RSV POSITIVE)** Consulte el Figura 9.	No se detecta el ARN diana de la gripe A; se detecta el ARN diana de la gripe B; se detecta el ARN diana del RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>La diana del RSV tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>SPC — N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe B y el RSV puede competir con este control.</li> </ul> Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
<b>Flu A NEGATIVO</b> (Flu A NEGATIVE); <b>Flu B NEGATIVO</b> (Flu B NEGATIVE); <b>RSV NEGATIVO</b> (RSV NEGATIVE) Consulte el Figura 10.	No se detecta el ARN diana de la gripe A; no se detecta el ARN diana de la gripe B; no se detecta el ARN diana del RSV. <ul style="list-style-type: none"> <li>No se ha detectado ARN diana de gripe A, de gripe B ni de RSV.</li> <li>SPC – SUPERADO (PASS); el SPM tiene un valor Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>NO VÁLIDO (INVALID)</b> Consulte el Figura 11.	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.
<b>ERROR</b> Consulte el Figura 12.	No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana de gripe A, gripe B y RSV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe A – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>Gripe B – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>RSV – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>SPC – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> </ul> 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>

Tabla 3. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV (continuación)

Resultado	Interpretación
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b> Consulte el Figura 13.	No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana de gripe A, gripe B y RSV. 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, si el operador detuvo una prueba en curso o si se produjo un corte del suministro eléctrico. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripe A – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Gripe B – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• RSV – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC – SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda – N/A (no aplicable) (NA [not applicable])</li> </ul>

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

La Tabla 4 muestra todos los resultados posibles cuando se selecciona el modo de ensayo Xpert Xpress\_Flu.

Tabla 4. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Xpress Flu

Resultado	Interpretación
<b>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)</b> Consulte el Figura 14.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; no se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SPC: N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A y la gripe B puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE)</b> Consulte el Figura 15.	No se ha detectado ARN diana de gripe A; se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SPC: N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe B puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE)**</b> Consulte el Figura 16.	Se ha detectado ARN diana de gripe A; se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• La diana de la gripe A tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• La diana de la gripe B tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SPC: N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana de la gripe A y la gripe B puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)</b> Consulte el Figura 17.	No se ha detectado ARN diana de gripe A; no se ha detectado ARN diana de gripe B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se ha detectado ARN diana de gripe A ni de gripe B.</li> <li>• SPC: SUPERADO (PASS); el SPC tiene un valor Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>

Tabla 4. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Xpress Flu (continuación)

Resultado	Interpretación
<b>ERROR</b>	<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"> <li>• Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)*; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación.</li> </ul> <p>*Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema.</p>
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	<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. <b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b> indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso o si se produjo un corte del suministro eléctrico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda: N/A (no aplicable) (NA [not applicable])</li> </ul>

La tabla 5 muestra todos los resultados posibles cuando se selecciona el modo del ensayo Xpert Xpress\_RSV.

Tabla 5. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Xpress RSV

Resultado	Interpretación
<b>RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)</b> Consulte el Figura 18.	<p>Se ha detectado ARN diana de RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La diana del RSV tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SPC: N/A (no aplicable) (NA [not applicable]); el SPC se omite, ya que la amplificación de la diana del RSV puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)</b> Consulte la Figura 19 y la Figura 20.	<p>No se ha detectado ARN diana de RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se ha detectado ARN diana de RSV.</li> <li>• SPC: SUPERADO (PASS); el SPC tiene un valor Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>NO VÁLIDO (INVALID)</b>	<p>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.</p>

Tabla 5. Resultados e interpretación del ensayo Xpert Xpress RSV (continuación)

Resultado	Interpretación
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN diana del RSV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)*; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación.</li> </ul> <p>* Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia del ARN del RSV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba. <b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b> indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso o si se produjo un corte del suministro eléctrico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda: N/A (no aplicable) (NA [not applicable])</li> </ul>

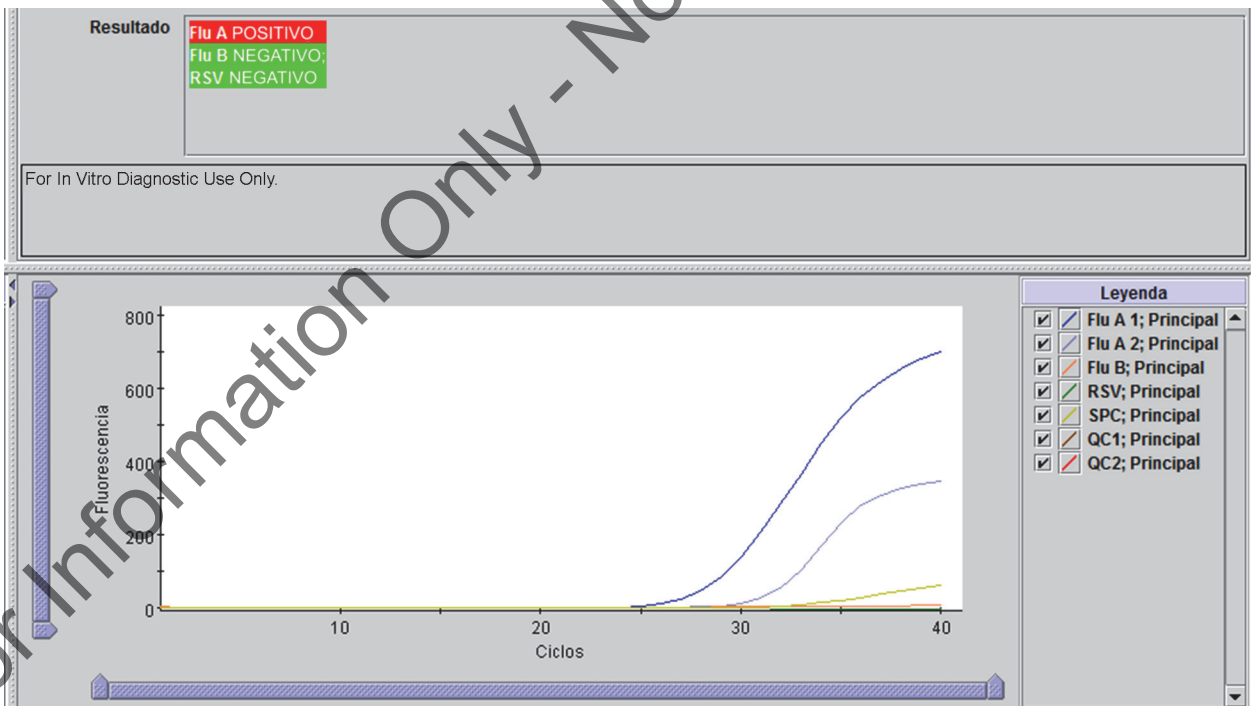


Figura 3. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A



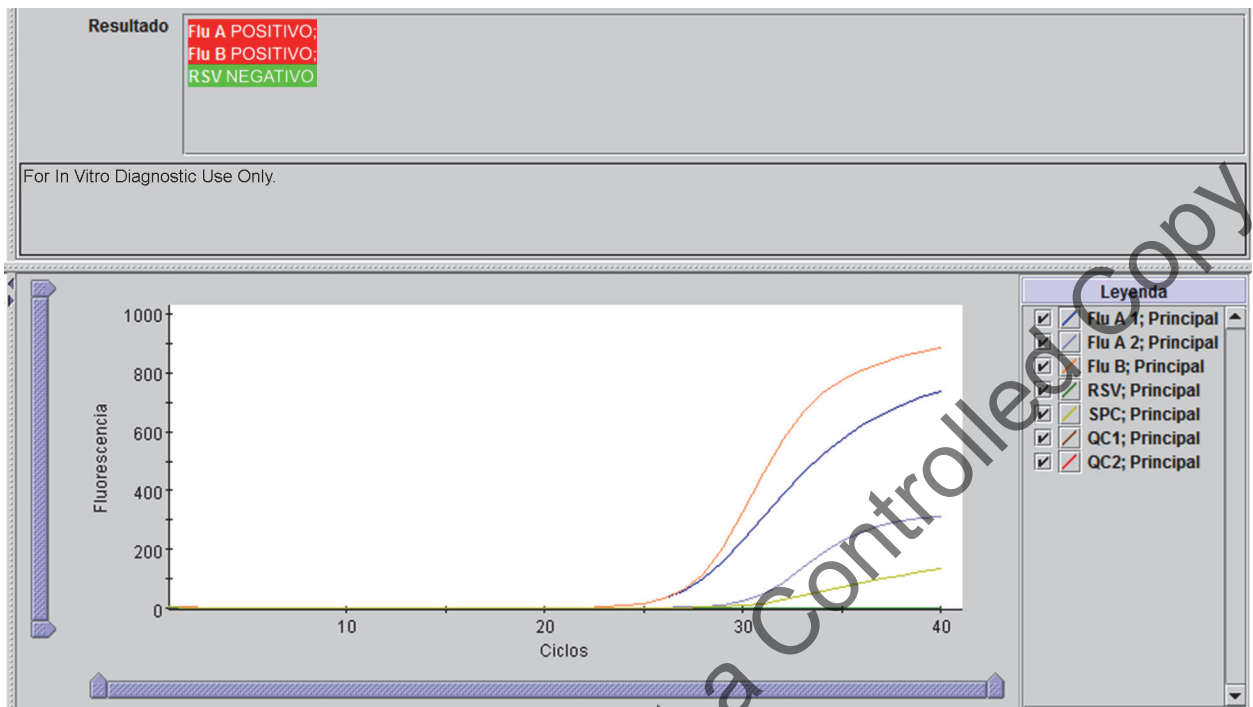


Figura 4. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A y gripe B

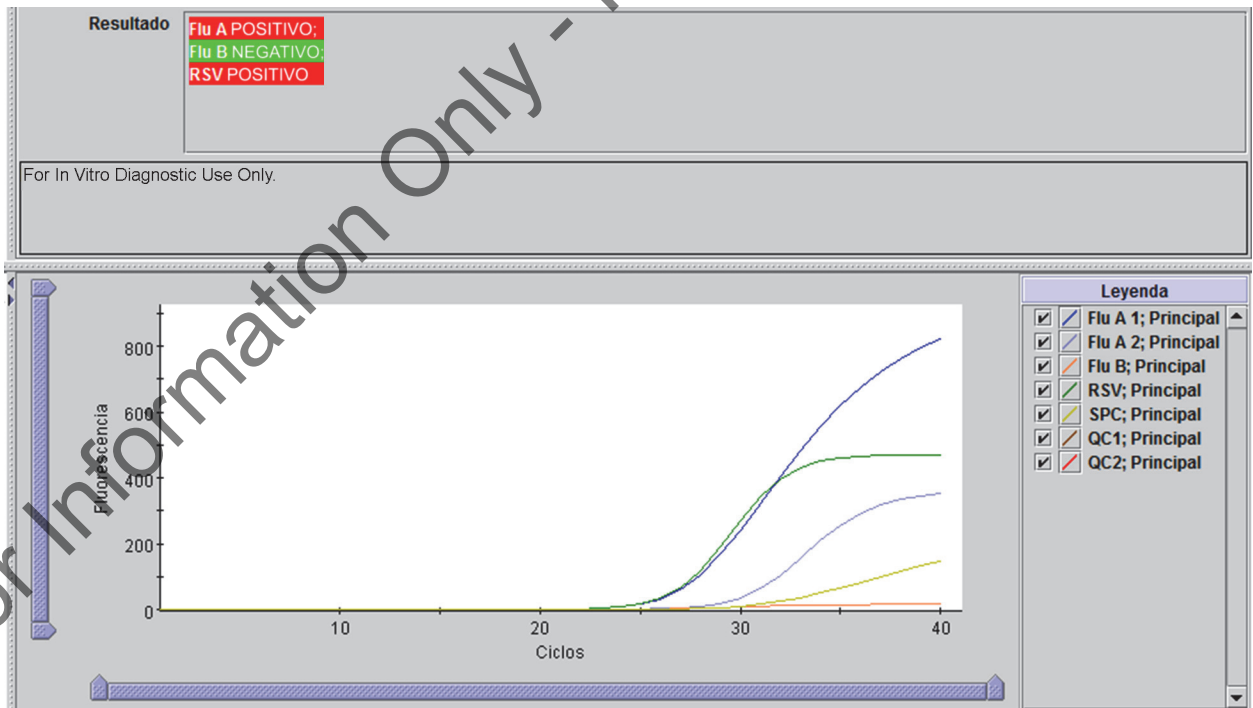


Figura 5. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A y RSV

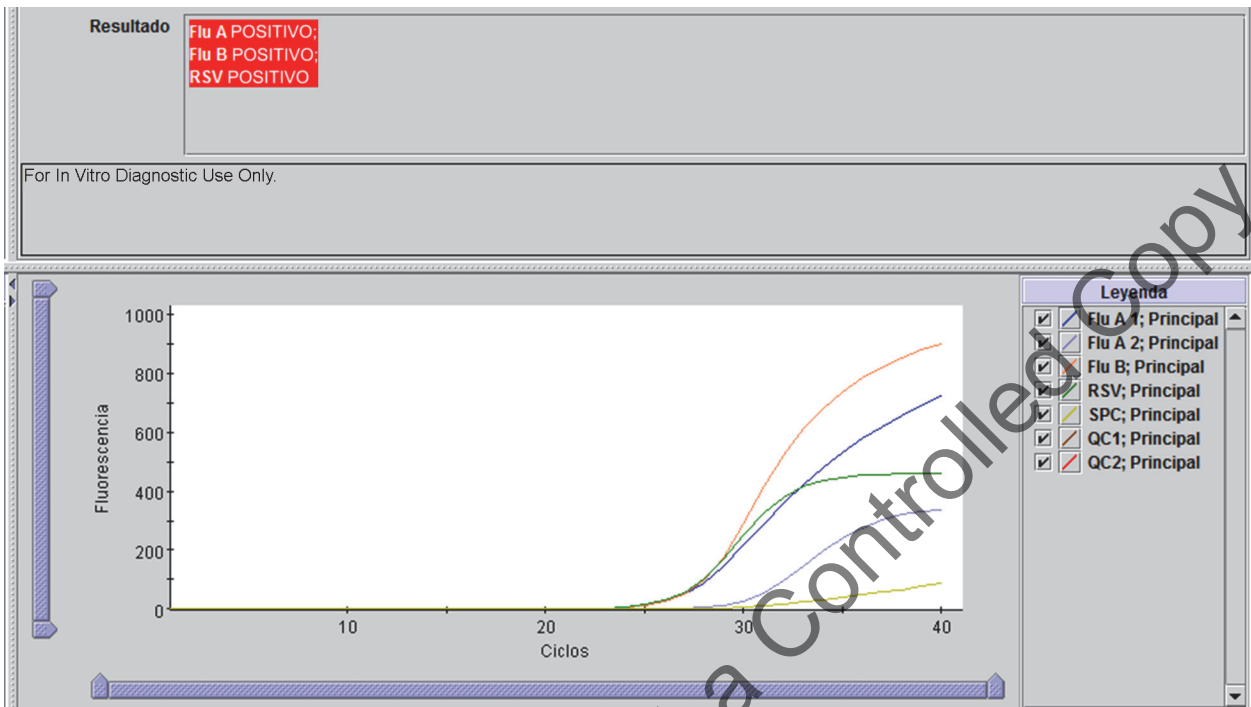


Figura 6. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A, gripe B y RSV

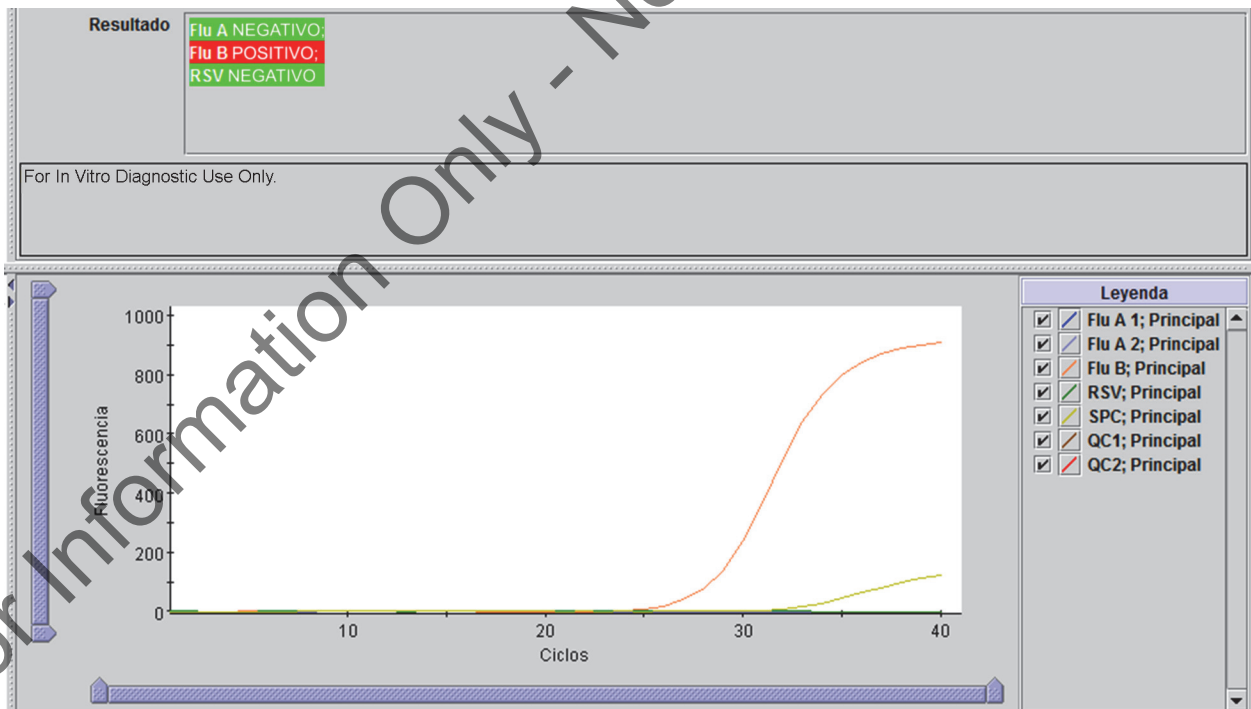


Figura 7. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe B

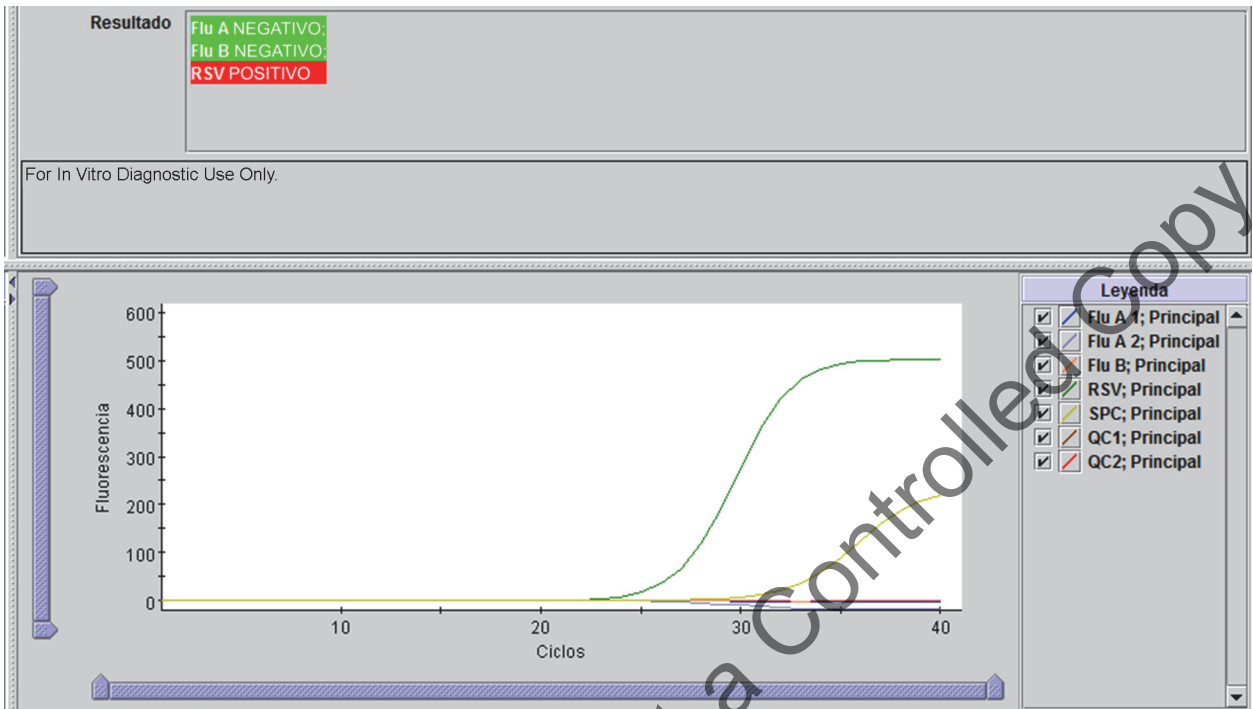


Figura 8. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para RSV

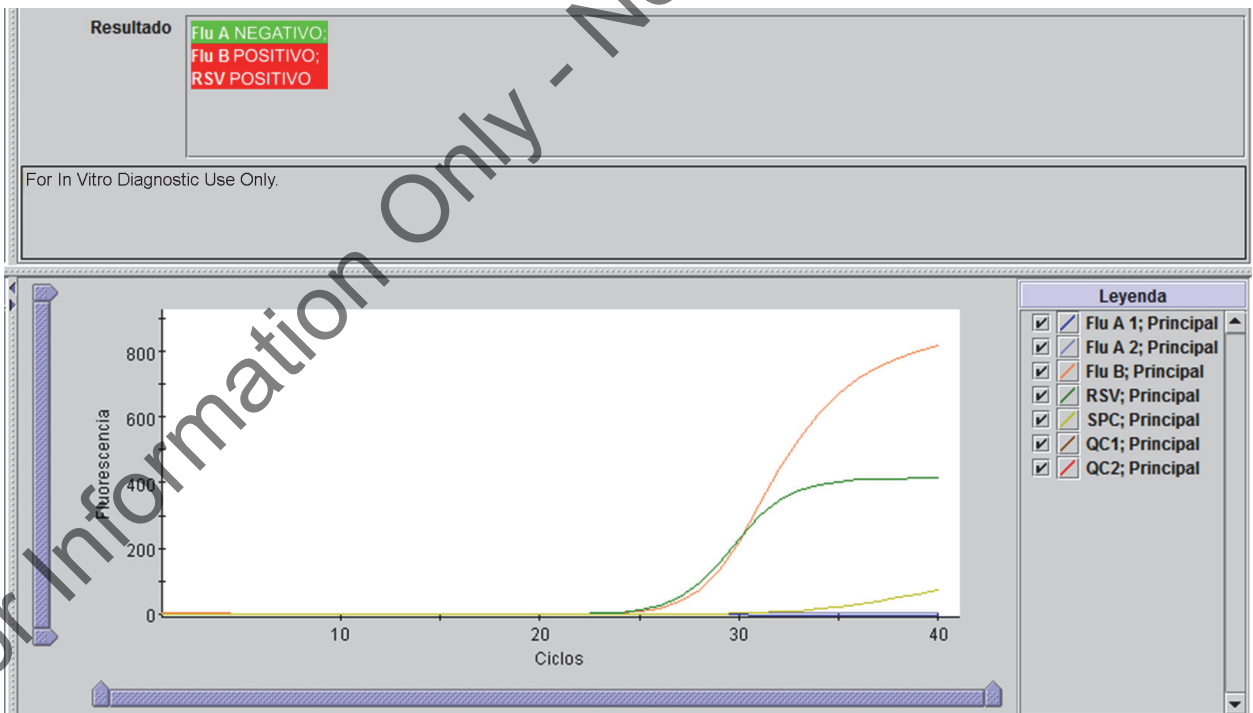


Figura 9. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe B y RSV

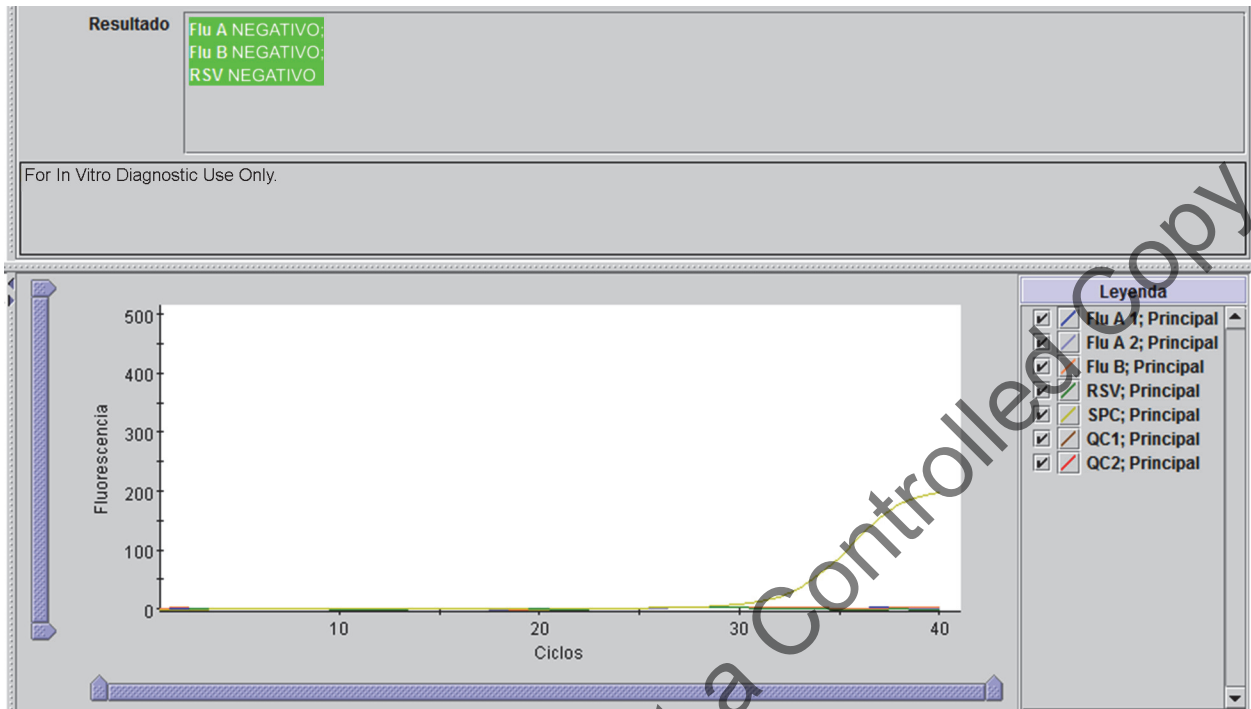


Figura 10. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado negativo para gripe A, gripe B y RSV



Figura 11. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Un ejemplo de un resultado no válido (El SPC no cumple los criterios de aceptación)

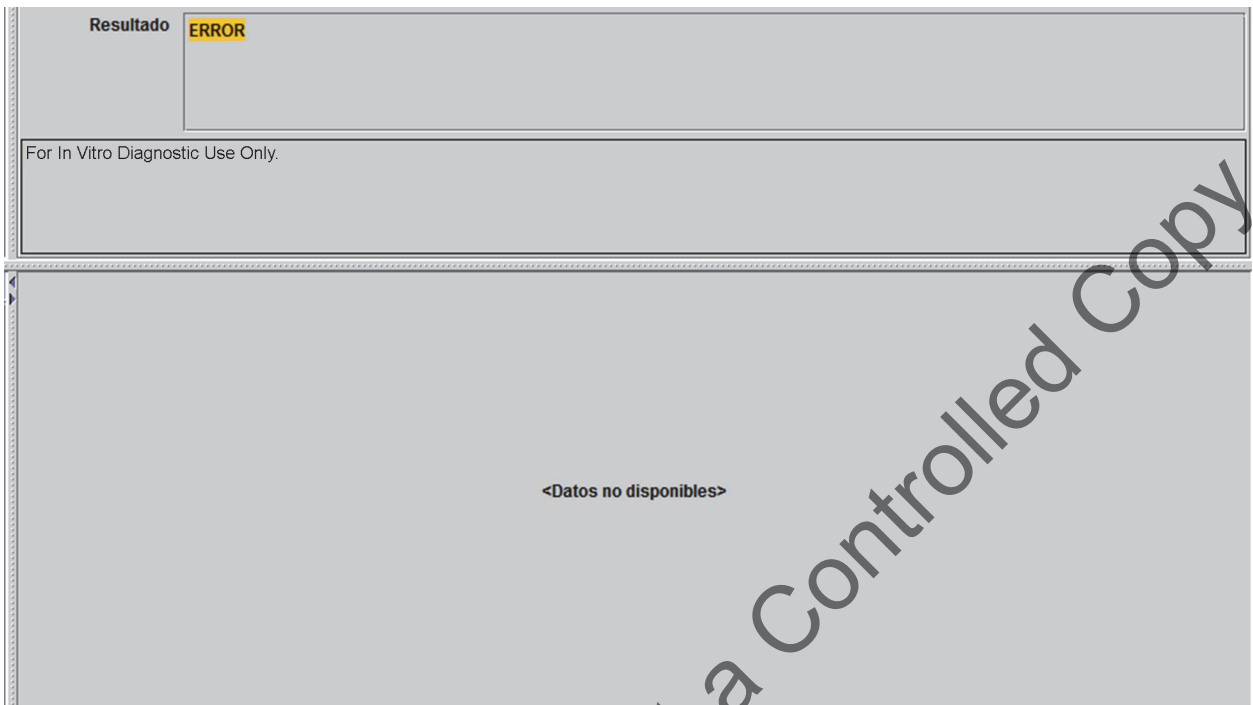


Figura 12. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de un error



Figura 13. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Ejemplo de Sin resultado (No Result)

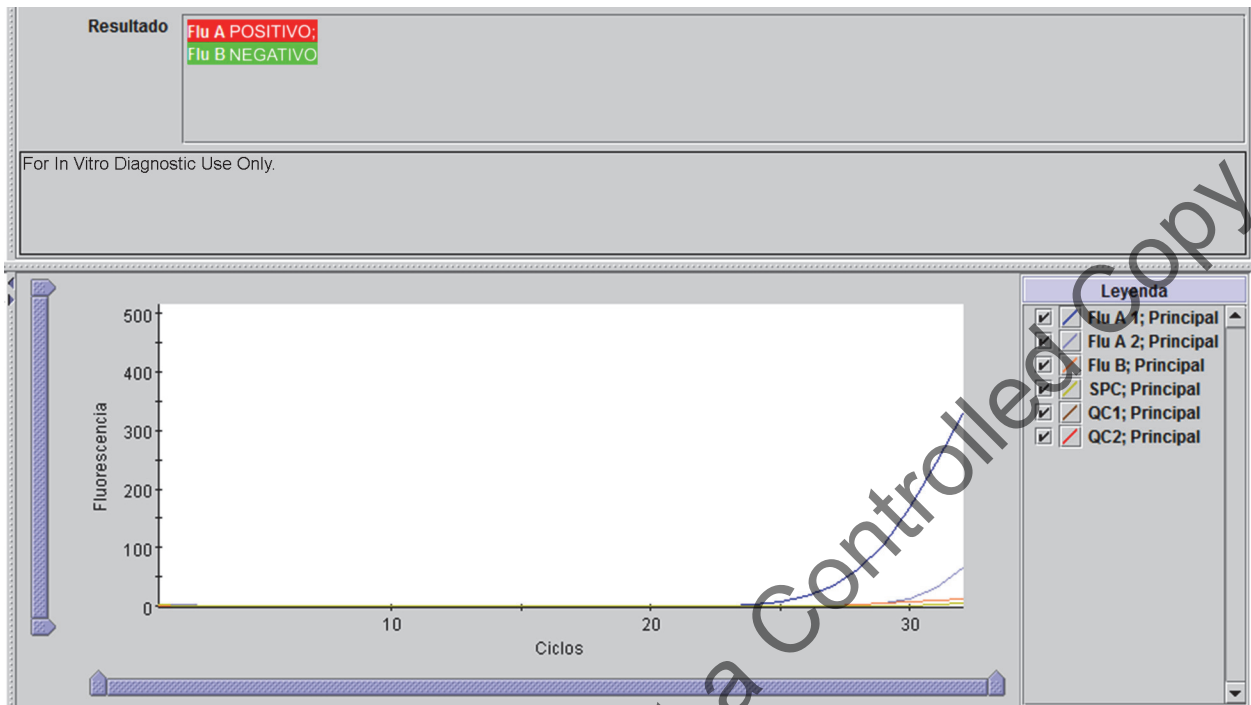


Figura 14. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A

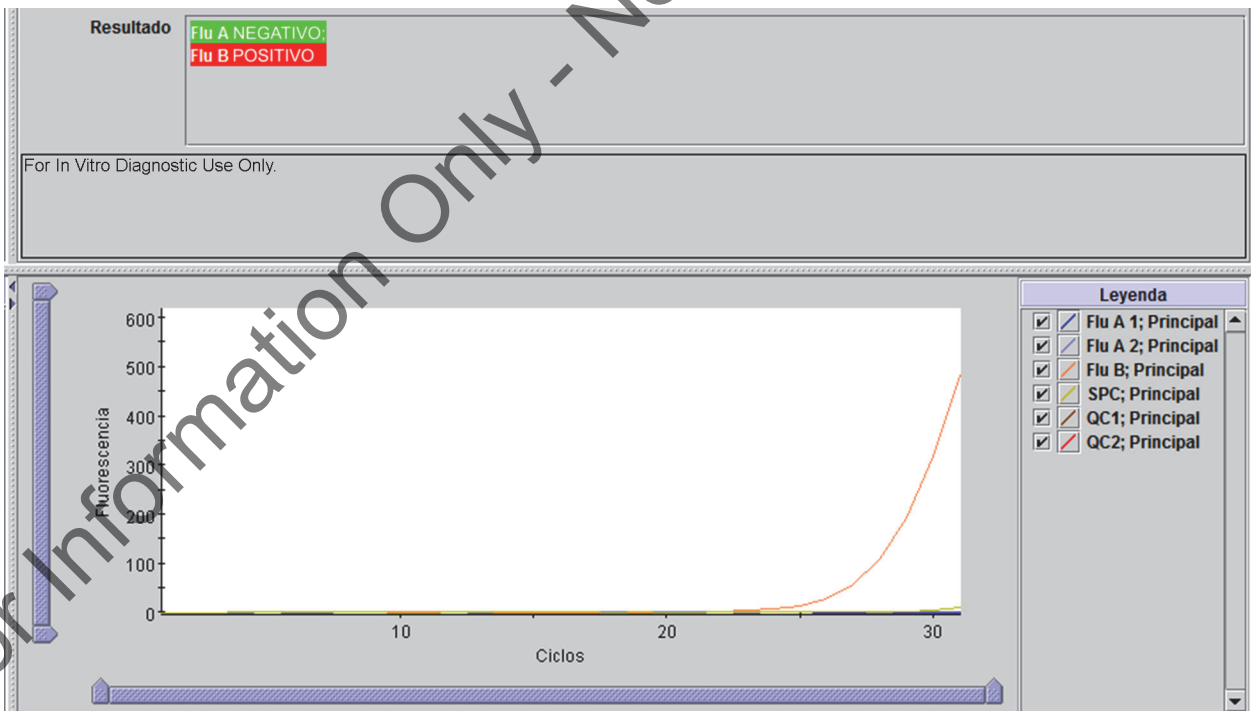


Figura 15. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe B

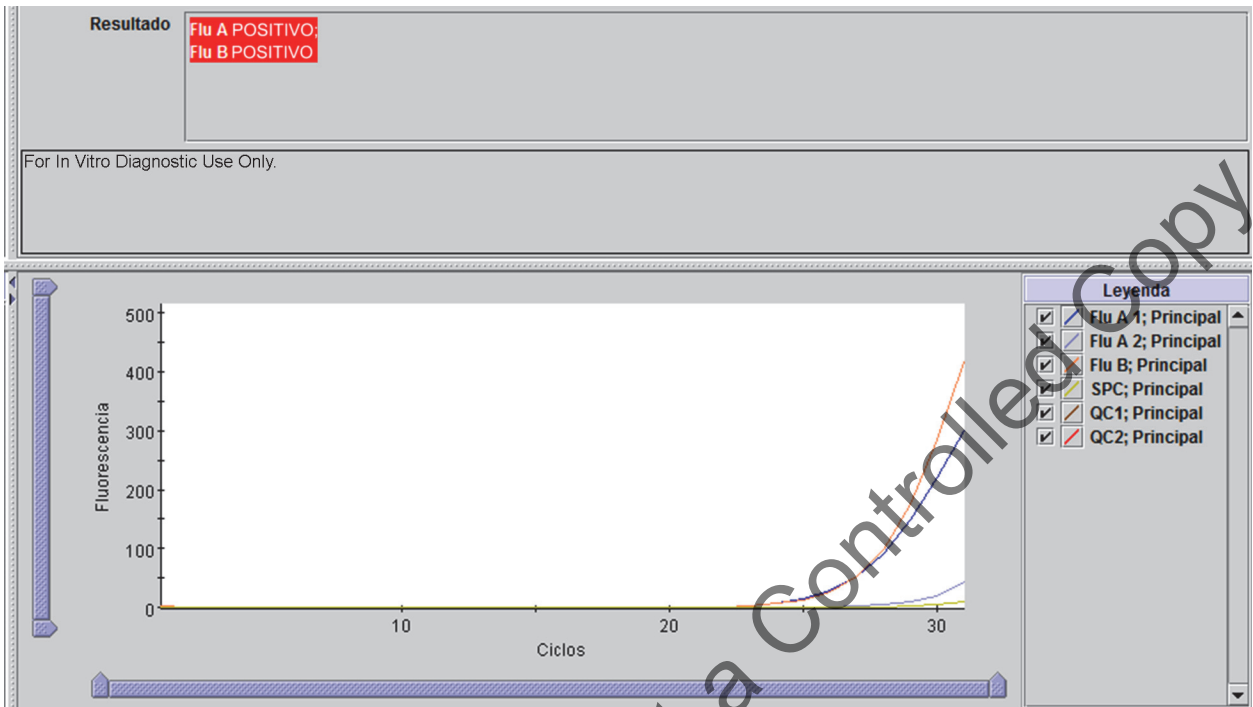


Figura 16. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para gripe A y gripe B

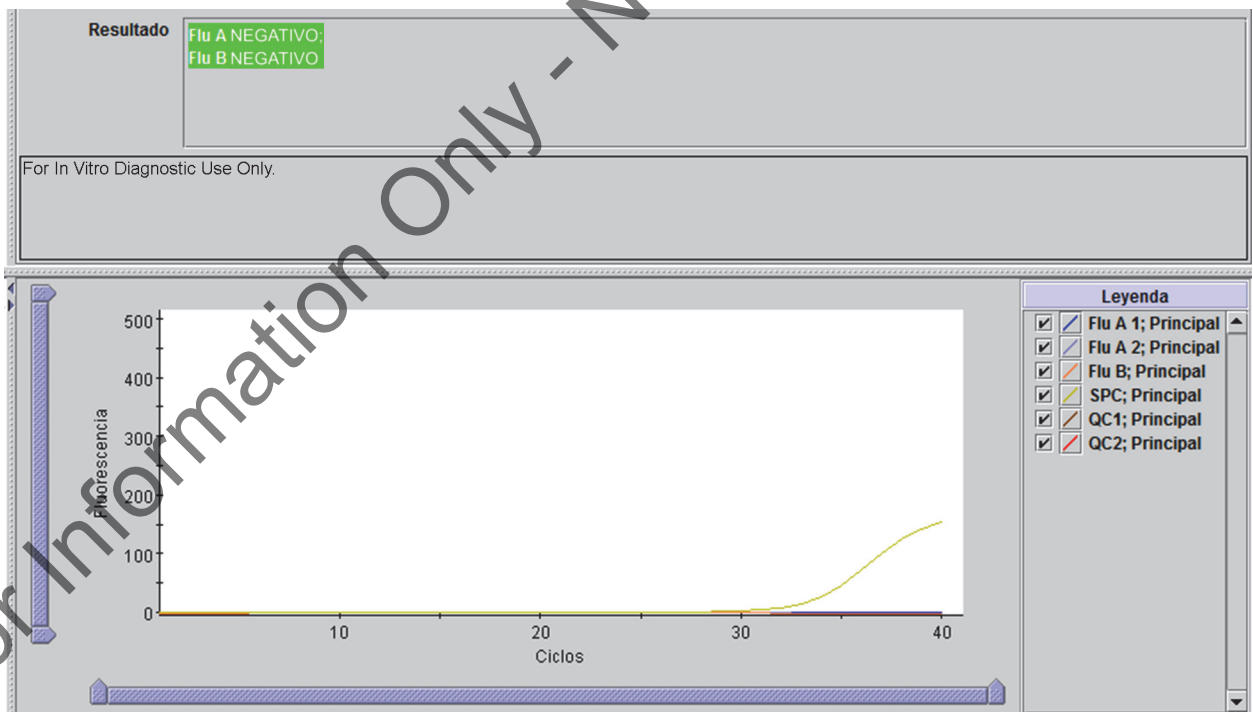


Figura 17. Xpert Xpress Flu US-IVD: Ejemplo de un resultado negativo para gripe A y gripe B

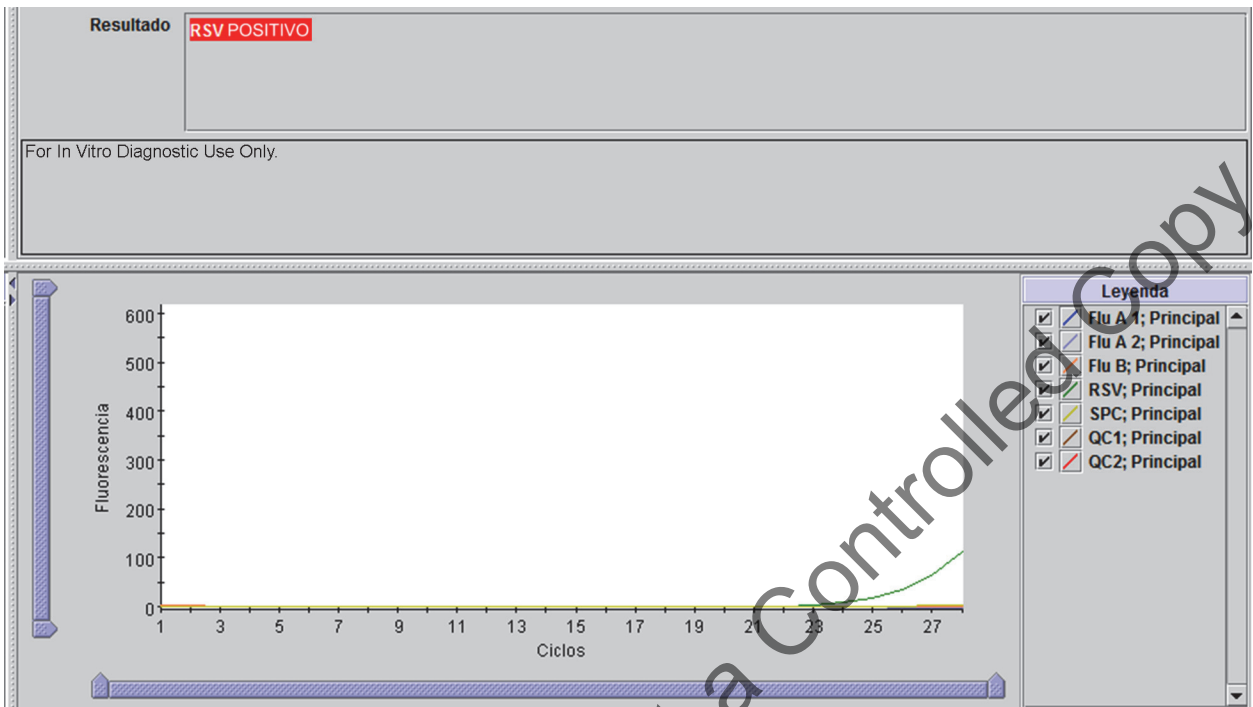


Figura 18. Xpert Xpress RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado positivo para RSV

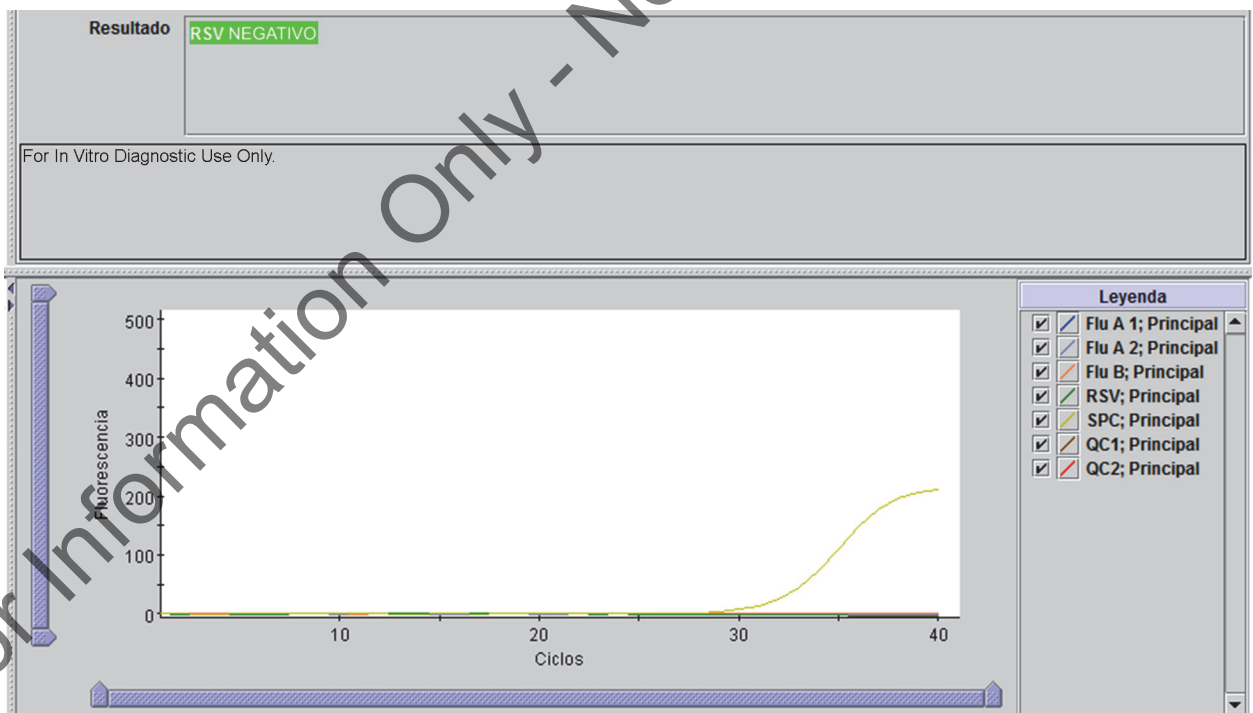


Figura 19. Xpert Xpress RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado negativo para RSV



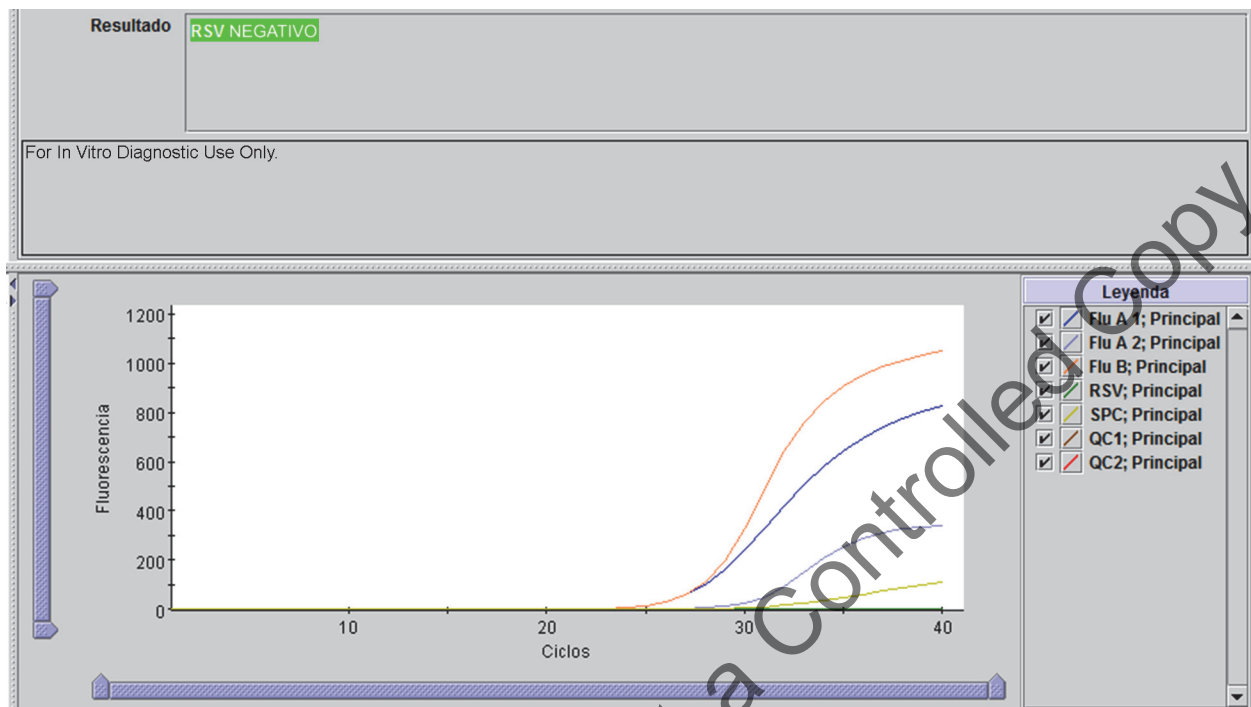


Figura 20. Xpert Xpress RSV US-IVD: Ejemplo de un resultado negativo para RSV (La muestra contiene dianas de gripe A y gripe B)

## 17 Repetición de pruebas

### 17.1 Motivos para repetir el ensayo

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

- Debido a que la incidencia de coinfección con dos o más virus (gripe A, gripe B y RSV) es baja, se recomienda repetir el análisis de la muestra si se detectan ácidos nucleicos de dos o más 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, si el operador detuvo una prueba en curso o si 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 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. Siga el procedimiento del Apartado 13.2, Inicio de la prueba.

## 18 Limitaciones

- El rendimiento del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar al rendimiento de la prueba.
- Los resultados del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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 resultados negativos falsos 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 o el RSV, y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes ni otras decisiones relacionadas con su atención.
- Los resultados de estudios analíticos muestran una posible inhibición competitiva en muestras con dos virus diferentes.
- En casos de infección mixta cuando se utiliza el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV en el modo de gripe solamente, una de las dos infecciones puede indicarse como resultado **NEGATIVO (NEGATIVE)**.
- Los resultados del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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 el RSV, o que su detección sea menos predecible.
- Los valores de predicción positivos y negativos dependen en gran medida de la prevalencia. El rendimiento del ensayo 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. El rendimiento 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 ni síntomas de infección gripal o por RSV.
- Esta prueba no ha sido evaluada para monitorizar el tratamiento de la infección gripal o por RSV.
- Esta prueba no ha sido evaluada para la detección de la presencia del virus de la gripe o el RSV 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.
- Este ensayo no ha sido evaluado para personas inmunodeprimidos.
- 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 subgrupos del RSV, 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 o RSV, se necesitarán otras pruebas, tras consultar con los servicios de salud pública regionales o locales.

## 19 Valores esperados

El estudio clínico Xpert Xpress Flu/RSV, destinado a evaluar el rendimiento de los exudados nasofaríngeos, incluyó un total de 1139 muestras recientes de exudado nasofaríngeo recogidas prospectivamente y 912 muestras de exudado nasofaríngeo congeladas y recogidas consecutivamente. En la Tabla 6 se muestra el número y el porcentaje de casos positivos para uno o más virus: gripe A, gripe B y RSV, según el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV, por categoría de edad.

**Tabla 6. Positivos para gripe A, gripe B y RSV por grupo de edad con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV – Exudados nasofaríngeos<sup>a</sup>**

Grupo de edad	Número de pacientes	% del total	Gripe A		Gripe B		RSV	
			Número de positivos	Tasa de positividad	Número de positivos	Tasa de positividad	Número de positivos	Tasa de positividad
≤5 años	360	17,6 %	25	6,9 %	18	5,0 %	28	7,8 %
6-21 años	225	11,0 %	18	8,0 %	30	13,3 %	7	3,1 %
22-59 años	729	35,5 %	52	7,1 %	26	3,6 %	15	2,1 %
≥60 años	736	35,9 %	32	4,3 %	22	3,0 %	26	3,5 %
Desconocido	1	<0,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Total	2051	100 %	127	6,2 %	96	4,7 %	76	3,7 %

- a. Dos sujetos presentaron infección múltiple con el Xpert Xpress Flu/RSV Assay y, en consecuencia, se cuentan más de una vez en esta tabla: POS para gripe A y RSV [(1); POS para gripe A según el ensayo comparativo], y POS para gripe A y gripe B [(1); POS para gripe A según el ensayo comparativo].

El estudio clínico Xpert Xpress Flu/RSV, destinado a evaluar el rendimiento de la detección del virus de la gripe A y B en muestras de hisopo nasal, incluyó un total de 1598 muestras de hisopo nasal recogidas prospectivamente. En la Tabla 7 se muestra el número y el porcentaje de casos positivos para uno o más virus: gripe A, gripe B, según el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV, por categoría de edad.

**Tabla 7. Positivos para gripe A, gripe B por grupo de edad con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV – Hisopo nasal<sup>a</sup>**

Grupo de edad	Número de pacientes	% del total	Gripe A		Gripe B	
			Número de positivos	Tasa de positividad	Número de positivos	Tasa de positividad
≤5 años	604	37,8 %	67	11,1 %	26	4,3 %
6-21 años	273	17,1 %	66	24,2 %	26	9,5 %
22-59 años	554	34,7 %	58	10,5 %	19	3,4 %
≥60 años	167	10,5 %	30	18,0 %	3	1,8 %
Total	1598	100 %	221	13,8 %	74	4,6 %

- a. Un sujeto presentó infección múltiple con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV y, en consecuencia, se cuenta más de una vez en esta tabla. Una muestra era POS para gripe B con el método comparativo.

El estudio clínico Xpert Xpress Flu/RSV, destinado a evaluar el rendimiento de la detección del RSV en muestras de hisopo nasal, incluyó un total de 1543 muestras de hisopo nasal recogidas prospectivamente. En la Tabla 8 se muestra el número y el porcentaje de casos positivos para RSV, según el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV por grupo de edad.

Tabla 8. Positivos para RSV por grupo de edad con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV – Hisopo nasal

Grupo de edad	Número de pacientes	% del total	RSV	
			Número de positivos	Tasa de positividad
≤5 años	587	38,0 %	230	39,2 %
6-21 años	254	16,5 %	11	4,3 %
22-59 años	537	34,8 %	19	3,5 %
≥60 años	165	10,7 %	21	12,7 %
Total	1543	100 %	281	18,2 %

## 20 Eficacia diagnóstica

### 20.1 Rendimiento clínico

La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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 recién obtenidas positivas en gripe y RSV, la población de muestras 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 para realizar pruebas de gripe y/o RSV. En el caso de los sujetos que reunían los requisitos de participación, se obtuvieron alícuotas de muestras sobrantes para analizarlas con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV y las pruebas de referencia, y la atención de los pacientes continuó en el centro de acuerdo con la práctica habitual.

El rendimiento del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV se comparó con el de un ensayo molecular comparativo, aprobado por la FDA. Para las muestras con resultados discrepantes entre el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV y el ensayo comparativo, se realizó una secuenciación bidireccional, que se proporciona solo con fines informativos.

### 20.2 Resultados generales

#### Muestras de exudado nasofaríngeo

Se analizó un total de 2051 muestras de exudado nasofaríngeo para detectar la presencia de gripe A, gripe B y RSV con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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.

Para las muestras de exudado nasofaríngeo recién obtenidas de forma prospectiva, el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV mostró un porcentaje de concordancia de positivos (PCP) y un porcentaje de concordancia de negativos (PCN) del 94,6 % y del 99,4 % para la detección de gripe A; del 100 % y del 99,2 %, respectivamente, para la gripe B; y del 100 % y del 99,8 %, respectivamente, para el RSV, respecto al ensayo comparativo (Tabla 9).

Para las muestras de exudado nasofaríngeo congeladas y recogidas consecutivamente, el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV mostró un PCP y un PCN del 100 % y del 98,0 %, respectivamente, para la detección de la gripe A; del 100 % y el 99,0 %, respectivamente, para la gripe B; y del 97,9 % y el 98,7 %, respectivamente, para el RSV, respecto al ensayo comparativo (Tabla 9).

Para el conjunto de datos combinado, el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV mostró un PCP y una PCN del 98,1 % y del 98,8 %, respectivamente, para la detección de la gripe A; del 100 % y del 99,1 %, respectivamente, para la gripe B; y del 98,4 % y del 99,3 %, respectivamente, para el RSV, respecto al ensayo comparativo (Tabla 9).

Tabla 9. Rendimiento del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV en muestras de exudado nasofaríngeo

Tipo de recogida	Diana	Número de pacientes	Positivos verdaderos (PV)	Positivo falso (PF)	Negativos verdaderos (NV)	Negativos falsos (NF)	Porcentaje de concordancia de positivos (PCP) (IC del 95 %)	Porcentaje de concordancia de negativos (PCN) (IC del 95 %)
Recién obtenidas	Gripe A	1139	35	2 <sup>a</sup>	1095	7 <sup>b</sup>	94,6 % (82,3-98,5)	99,4 % (98,7-99,7)
	Gripe B	1139	42	0	1088	9 <sup>c</sup>	100,0 % (91,6-100,0)	99,2 % (98,4-99,6)
	RSV	1139	17	0	1120	2 <sup>d</sup>	100,0 % (81,6-100,0)	99,8 % (99,4-99,9)
Congeladas Recogidas consecutivamente	Gripe A	912	68	0	827	17 <sup>e</sup>	100,0 % (94,7-100,0)	98,0 % (96,8-98,7)
	Gripe B	912	36	0	867	9 <sup>f</sup>	100,0 % (90,4-100,0)	99,0 % (98,1-99,5)
	RSV	912	46	1 <sup>g</sup>	854	11 <sup>h</sup>	97,9 % (88,9-99,6)	98,7 % (97,7-99,3)
Combinadas <sup>l</sup>	Gripe A	2051	103	2 <sup>a</sup>	1922	24 <sup>i</sup>	98,1 % (93,3-99,5)	98,8 % (98,2-99,2)
	Gripe B	2051	78	0	1955	18 <sup>j</sup>	100,0 % (95,3-100,0)	99,1 % (98,6-99,4)
	RSV	2051	63	1 <sup>g</sup>	1974	13 <sup>k</sup>	98,4 % (91,7-99,7)	99,3 % (98,9-99,6)

- 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 la muestra era insuficiente para la secuenciación.
- c. Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 6 de 9 eran positivas para gripe B; 2 de 9 eran negativas para gripe B; 1 de 9 la muestra era insuficiente para la secuenciación.
- d. Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 0 de 2 eran positivas para RSV; 1 de 2 era negativa para RSV; 1 de 2 era una muestra insuficiente para la secuenciación.
- e. 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 la muestra era insuficiente para la secuenciación.
- f. 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 la muestra era insuficiente para la secuenciación.
- g. Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 1 de 1 era negativa para RSV.
- h. Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 3 de 11 eran positivas para RSV; 2 de 11 eran negativas para RSV; 6 de 11 eran insuficientes para la secuenciación.
- i. 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 insuficientes para la secuenciación.
- j. Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 13 de 18 eran positivas para gripe B; 2 de 18 eran negativas para gripe B; 3 de 18 eran insuficientes para la secuenciación.
- k. Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 3 de 13 eran positivas para RSV; 3 de 13 eran negativas para RSV; 7 de 13 eran insuficientes para la secuenciación.

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

### Muestras de hisopo nasal

Se analizó un total de 1598 muestras de hisopo nasal para detectar la presencia de gripe A y gripe B con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV y el ensayo comparativo. Se analizó un total de 1543 muestras de hisopo nasal para detectar la presencia de RSV en el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV y el ensayo comparativo.

El ensayo Xpert Xpress Flu/RSV mostró un PCP y un PCN del 98,9 % y del 97,5 %, respectivamente, para la gripe A; del 98,4 % y del 99,3 %, respectivamente, para la gripe B; y del 98,2 % y del 99,1 %, respectivamente, para el RSV, respecto al ensayo comparativo (Tabla 10).

**Tabla 10. Rendimiento del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV en muestras de hisopo nasal**

Diana <sup>a</sup>	Número de pacientes	Positivos verdaderos (PV)	Positivos falsos (PF)	Negativos verdaderos (NV)	Negativos falsos (NF)	Porcentaje de concordancia de positivos (PCP) (IC del 95 %)	Porcentaje de concordancia de negativos (PCN) (IC del 95 %)
Gripe A	1598	186	2 <sup>b</sup>	1375	35 <sup>c</sup>	98,9 % (96,2-99,7)	97,5 % (96,6-98,2)
Gripe B	1598	63	1 <sup>d</sup>	1523	11 <sup>e</sup>	98,4 % (91,7-99,7)	99,3 % (98,7-99,6)
RSV	1543	269	5 <sup>f</sup>	1257	12 <sup>g</sup>	98,2 % (95,8-99,2)	99,1 % (98,4-99,5)

- Cinco muestras fueron positivas para gripe A y gripe B con el ensayo Xpert
- Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 1 de 2 negativa para gripe A; 1 de 2 positiva para gripe A.
- Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 17 de 35 negativas para gripe A; 11 de 35 positivas para gripe A; 7 de 35 no concluyentes.
- Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 1 de 1 no concluyente.
- Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 5 de 11 positivas para gripe B; 6 de 11 no concluyentes.
- Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 3 de 5 negativas para RSV; 1 de 5 no concluyentes; 1 de 5 no realizada.
- Resultados de las pruebas mediante secuenciación: 5 de 12 negativas para RSV; 3 de 12 positivas para RSV; 4 de 12 no concluyentes.

### Tasa de indeterminados

El 97,8 % (3594/3674) de las muestras de exudado nasofaríngeo e hisopo nasal aptas procesadas con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV dieron resultados satisfactorios en el primer intento. Las 80 muestras restantes dieron resultados indeterminados en el primer intento (39 ERROR, 32 NO VALIDO [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 las 80 muestras indeterminadas; 54 de ellos dieron resultados válidos al repetir la prueba; 20 muestras no se volvieron a analizar. La tasa global de éxito del ensayo fue del 99,3 % (3649/3674). La tasa global de indeterminados fue del 0,7 % (25/3674) con un IC del 95 % de 0,5-1,0 %.

## 21 Rendimiento analítico

### 21.1 Sensibilidad analítica (límite de detección)

Se llevaron a cabo estudios para determinar el límite de detección (LD) analítico del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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, dos cepas de gripe B, dos cepas de virus respiratorio sincitial A (RSV A) y dos cepas de virus respiratorio sincitial B (RSV B). Para las pruebas, los virus se diluyeron en matriz clínica combinada de exudados nasofaríngeos negativos. El límite de detección se define como la concentración más baja (dosis infecciosa en cultivo de tejidos, TCID<sub>50</sub>/ml) por muestra que puede 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. Cada cepa se analizó en réplicas de 20 por concentración de virus en cada matriz de exudado nasofaríngeo y matriz clínica de hisopo nasal. Los valores de LD de cada cepa analizada se resumen en la Tabla 11, la Tabla 12, la Tabla 13, la Tabla 14 y la Tabla 15.

Tabla 11. LD confirmado (TCID<sub>50</sub>/ml): Gripe A 2009 H1N1

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
Gripe A/California/7/2009	0,020	0,018
Gripe A/Florida/27/2011	0,040	0,04

Tabla 12. LD confirmado (TCID<sub>50</sub>/ml): Gripe A H3N2

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
Gripe A/Perth/16/2009	0,013	0,006
Gripe A/Victoria/361/2011	0,750	0,21

Tabla 13. LD confirmado (TCID<sub>50</sub>/ml): Gripe B

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
Gripe B/Mass/2/2012	0,400	0,07
Gripe B/Wisconsin/01/2011	0,190	0,17

Tabla 14. LD confirmado (TCID<sub>50</sub>/ml) virus respiratorio sincitial A

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
RSV A/2/Australia/61	0,870	0,32
RSV A/Long/MD/56	1,100	0,45

Tabla 15. LD confirmado (TCID<sub>50</sub>/ml): Virus respiratorio sincitial B

Cepa de virus	Probit de LD confirmado (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Matriz de exudado nasofaríngeo	Matriz de hisopo nasal
RSV B/Wash/18537/62	0,790	0,29
RSV B/9320/MA/77	2,300	0,35

## 21.2 Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV se evaluó mediante el análisis de un grupo de 44 cultivos que constaban 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 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  $1 \times 10^5$  UFC/ml (*Chlamydia pneumoniae*). Se analizaron tres réplicas de cada virus a concentraciones  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Especificidad analítica del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV

Microorganismo	Concentración	Resultado		
		Gripe A	Gripe B	RSV
<i>Sin control de molde</i>	n/c	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 1	1,12E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 7	1,87E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano OC43	2,85E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano 229E	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Citomegalovirus	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Ecovirus	3,31E+07 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	3,55E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus de Epstein-Barr	7,16E+07 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
VHS	8,90E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus del sarampión	6,31E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Metaneumovirus humano	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus de las paperas	6,31E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 1	1,15E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 2	6,31E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 3	3,55E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Rinovirus tipo 1A	1,26E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG



Tabla 16. Especificidad analítica del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV (continuación)

Microorganismo	Concentración	Resultado		
		Gripe A	Gripe B	RSV
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no virulenta)	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (productora de proteína A)	2,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG

### 21.3 Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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), gripe B (con cepas de los linajes Victoria y Yamagata), y virus respiratorio sincitial subgrupos A y B (RSV A y RSV B) a concentraciones cercanas al LD analítico. En este estudio se utilizó el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV para analizar un total de 53 cepas, que incluían 48 de virus de gripe (35 de gripe A y 13 de gripe B) y 5 de RSV. Se analizaron tres réplicas para cada cepa. Todas las cepas de gripe y RSV 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 17.

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

Tabla 17. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV

Virus	Cepa	Concentración diana	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	RSV
<i>Sin control de molde</i>		n/c	NEG	NEG	NEG
<b>Gripe A H1N1 (antes de 2009)</b>	A/cerdo/Iowa/15/30	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Solomon Island/3/2006	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
<b>Gripe A H1N1 (pdm2009)</b>	A/cerdo/NY/02/2009	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
<b>Gripe A H3N2 (estacional)</b>	A/Aichi/2/68	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/HongKong/8/68	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
A/Texas/50/2012	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG	

Tabla 17. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV (continuación)

Virus	Cepa	Concentración diana	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	RSV
Gripe A aviar	A/pato/Hunan/795/2002 (H5N1)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}^{\text{a}}$	POS	NEG	NEG
	A/pollo/Hubei/327/2004 (H5N1)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
	A/ojiblanco japonés/HongKong/1038/2006 (H5N1)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
	A/ánade/WI/34/75 (H5N2)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
	A/pollo/CA431/00 (H6N2)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
	A/pato/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
	A/pollo/NJ/15086-3/94 (H7N3)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N/C <sup>b</sup>	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	N/C <sup>b</sup>	POS	NEG	NEG
	A/pollo/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG
A/ánade/NY/6750/78 (H2N2)	$\leq 1 \rho\text{g}/\mu\text{l}$	POS	NEG	NEG	
Gripe B	B/Lee/40	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Panama/45/90 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/07/2004 <sup>d</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06 <sup>d</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010 <sup>d</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
B/Taiwan/2/62	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG	
B/Brisbane/60/2008 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG	
RSV A	RSV-A/NY (clínica desconocida)	3,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS

Tabla 17. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV (continuación)

Virus	Cepa	Concentración diana	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	RSV
RSV B	RSV-B/WV14617/85	7,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS

- 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.
- 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.
- Linaje Victoria conocido.
- 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 la nasofaringe, en relación con el rendimiento del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV. Las sustancias potencialmente interferentes en las fosas nasales y la nasofaringe pueden incluir, entre otras: sangre, secreciones o mucosidad nasales, y medicamentos nasales o para la garganta utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal, la irritación o los síntomas de asma y de 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) y cuatro cepas de RSV (dos de RSV A y dos de RSV B), añadidas 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 18 junto con los principios activos y las concentraciones analizadas. Ninguna de las sustancias produjo interferencias del ensayo a las concentraciones analizadas en este estudio. Todas las réplicas positivas y negativas se identificaron correctamente con el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV.

Tabla 18. Sustancias potencialmente interferentes en el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV

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)

Tabla 18. Sustancias potencialmente interferentes en el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV (continuación)

Sustancia/clase	Descripción/principio activo	Concentración analizada
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)
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, si vienen precedidas de 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,  $2 \times 10^7$  TCID<sub>50</sub>/ml) o de RSV A a muy alta concentración (A/Long/MD/26,  $1 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml) añadida a una matriz nasal simulada. Este esquema de análisis se repitió 20 veces para cada tipo de virus, lo que arrojó 20 muestras positivas y 21 negativas por cepa (82 ciclos en total). Se utilizó un módulo GeneXpert diferente para cada tipo de virus. Las 40 muestras positivas se notificaron correctamente como **Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)** o **Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)**. Las 42 muestras negativas se informaron correctamente como **Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)**.

### 21.6 Estudio de equivalencia de muestras recién obtenidas frente a congeladas

La equivalencia de las muestras recién obtenidas y congeladas en el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV se evaluó analizando cepas individuales de virus de la gripe y RSV a 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 hisopos nasales. Las muestras negativas consistieron únicamente en la matriz clínica negativa combinada de exudados nasofaríngeos o en una matriz clínica negativa combinada de 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), una cepa de gripe B (B/Mass/2/2012), una cepa de RSV A (RSV-A/2/Australia/61) y una cepa de RSV B (RSV-B/Wash/18537/62). 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 el rendimiento del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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 el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV.

### 21.7 Estudio de interferencia competitiva

La interferencia competitiva del ensayo causada por la presencia de dos dianas en el ensayo Xpert Xpress Flu/RSV se evaluó analizando cepas individuales de virus de la gripe y de RSV cerca del LD en presencia de diferentes cepas de virus de la gripe o RSV a una concentración más alta en una matriz nasal simulada. La concentración de cada cepa en el LD varió desde 0,45 TCID<sub>50</sub>/ml hasta 1,6 TCID<sub>50</sub>/ml, y la concentración de las cepas competitivas, desde  $10^1$  TCID<sub>50</sub>/ml hasta  $10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml. La interferencia competitiva analítica se evaluó utilizando una (1) cepa de gripe A H3 estacional (H3/Victoria/361/2011), una (1) cepa de gripe B (B/Mass/02/2012), una (1) cepa de RSV A (RSV-A/2/Australia/61) y una (1) cepa de RSV B (RSV-B/Wash/18537/62). Se analizaron réplicas de 20 de cada combinación de cepa diana y cada 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 con 16 positivos o menos serían 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 TCID<sub>50</sub>/ml no se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml de gripe B/Mass/02/2012;  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml de RSV-A/2/Australia/6; o  $1 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml de RSV-B/Wash/18537/62.

Con el virus de la gripe B/Mass/02/2012 a una concentración de 0,45 TCID<sub>50</sub>/ml, se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml de gripe A/Victoria/361/2011. No se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de  $1 \times 10^2$  TCID<sub>50</sub>/ml de gripe A/Victoria/361/2011,  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml de RSV-A/2/Australia/6 o  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml de RSV-B/Wash/18537/62.

Con el RSV-A/2/Australia/6 a una concentración de 1,1 TCID<sub>50</sub>/ml se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml de gripe A/Victoria/361/2011. No se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de  $1 \times 10^2$  TCID<sub>50</sub>/ml de gripe A/Victoria/361/2011 o  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml de gripe B/Mass/02/2012.

Con el RSV-B/Wash/18537/62 a una concentración de 0,9 TCID<sub>50</sub>/ml se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml de gripe A/Victoria/361/2011 o 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml de gripe B/Mass/02/2012. No se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de 10 TCID<sub>50</sub>/ml de gripe A/Victoria/361/2011 o 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml de gripe B/Mass/02/2012. Al aumentar la concentración de RSV-B/Wash/18537/62 a 1,6 TCID<sub>50</sub>/ml, no se observaron efectos de inhibición competitiva en presencia de 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml de gripe A/Victoria/361/2011 o 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml de gripe B/Mass/02/2012.

En las condiciones de este estudio, se observaron efectos de inhibición competitiva interna en las dianas (gripe A, gripe B y RSV) en presencia de dos dianas del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV. El efecto de inhibición competitiva en las dianas del Xpert Xpress Flu/RSV se trata en el apartado Limitaciones del prospecto.

## 22 Reproducibilidad

La reproducibilidad se estableció en un estudio multicéntrico ciego con un grupo de siete muestras consistente en un control negativo, dos grupos de dos muestras de matriz nasal simulada a la que se había añadido gripe A, gripe B o RSV a la concentración del LD correspondiente (positivo bajo) y a 2-3 veces dicha concentración (positivo moderado). Las pruebas se llevaron a cabo en tres centros (uno interno y dos externos). Dos operadores de cada sitio 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/RSV, cada uno de los cuales representó aproximadamente dos días de análisis. Los resultados se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. Resumen de los resultados de reproducibilidad

Id. muestra	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordancia total por muestra <sup>a</sup>
	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-Positivo 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) <sup>b</sup>
Gripe A-Positivo moderado	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) <sup>b</sup>
Gripe B-Positivo 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-Positivo moderado	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) <sup>b</sup>
RSV-Positivo bajo	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,6 % (43/48)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	94,4 % (135/143) <sup>b</sup>
RSV-Positivo moderado	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142) <sup>b</sup>

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

b. Once muestras indeterminadas [positivo bajo para gripe A (4); positivo moderado para gripe A (2); positivo moderado para gripe B (2); positivo bajo para RSV (1); positivo moderado para RSV (2)]

La reproducibilidad del ensayo Xpert Xpress Flu/RSV 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 20.

Tabla 20. Resumen de los datos de reproducibilidad

Muestra	Canal del ensayo (analito)	N <sup>a</sup>	Ct medio	Entre centros		Entre lotes		Entre días		Entre operadores		Intraensayo		Total	
				DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
<b>Negativo</b>	SPC	144	32,3	0	0	0,7	2,1	0	0	0,2	0,5	0,6	1,8	0,9	2,8
<b>Gripe A-Positivo bajo</b>	Gripe A1	131	35,3	0	0	0,4	1,0	0,6	1,7	0,1	0,2	0,9	2,6	1,2	3,3
<b>Gripe A-Positivo moderado</b>	Gripe A1	142	33,1	0	0	0,1	0,4	0,1	0,4	0	0	0,6	1,9	0,7	2,0
<b>Gripe B-Positivo bajo</b>	Gripe B	137	34,6	0	0	0	0	0,4	1,3	0	0	1,4	4,1	1,5	4,3
<b>Gripe B-Positivo moderado</b>	Gripe B	142	32,3	0,1	0,3	0,2	0,7	0	0	0,2	0,7	0,8	2,5	0,9	2,7
<b>RSV-Positivo bajo</b>	RSV	135	36,5	0	0	0,6	1,7	0	0	0,5	1,3	0,9	2,6	1,2	3,3
<b>RSV-Positivo moderado</b>	RSV	142	33,6	0,1	0,2	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,4

a. Resultados con valores de Ct distintos de cero en 144 muestras.

## 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>. Accessed on May 19, 2016.
4. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Accessed on March 14, 2013.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
6. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; ([http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_labworkers.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm)).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. 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) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).



## 24 Oficinas centrales de Cepheid

### Oficinas centrales corporativas

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
Estados Unidos  
Teléfono: + 1 408 541 4191  
Fax: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Oficinas centrales europeas

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
Francia  
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 del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, «Service Tag» (número de servicio técnico) del ordenador.

### Información de contacto

Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222

Correo electrónico: techsupport@cepheid.com







Francia

Teléfono: + 33 563 825 319

Correo electrónico: support@cepheideurope.com

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

## 26 Tabla de símbolos

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



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

EE. UU.

Teléfono: +1 408.541.4191

Fax: +1 408.541.4192



## 27 Historial de revisiones

**Descripción de los cambios:** 301-7239, Rev. D to Rev. E

**Propósito:** Actualizaciones de las instrucciones de uso

Sección	Descripción del cambio
Declaraciones de marcas, patentes y derechos de autor	Actualización a las normas legales vigentes.
8	Actualizaciones en la sección de Materiales requeridos pero no suministrados.
10.2	Actualización de las advertencias en la sección de muestras.
24	Actualización del contenido y el diseño estándar.
25	Actualización del contenido y el diseño estándar.
27	Adición de la sección y la tabla del historial de revisiones.

For Information Only - Not a Controlled Copy

For Information Only - Not a Controlled Copy