

Xpert® GBS

REF GXGBS-100N-10

For Information Only - Not A Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

KWIK-STIK™ is a trademark of Microbiologics, Inc.

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

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

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

KWIK-STIK™ es una marca comercial de Microbiologics, Inc.

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

Copyright © Cepheid 2020. Reservados todos los derechos.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

1 Nombre patentado

Xpert[®]GBS

2 Denominación común o habitual

Ensayo Xpert GBS

3 Indicaciones

El ensayo Xpert GBS de Cepheid realizado en el sistema GeneXpert[®] Dx es una prueba cualitativa de diagnóstico *in vitro* diseñada para detectar el ADN de estreptococos del grupo B (GBS) en muestras de hisopos vaginales/rectales, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real totalmente automatizada, con detección fluorógena del ADN amplificado. Las pruebas con el ensayo Xpert GBS están indicadas para la identificación rápida de la colonización por GBS antes del parto y durante este.

- El uso del Xpert GBS para la detección durante el parto no debe sustituir el uso de otras estrategias (como las pruebas antes del parto). Los resultados del ensayo Xpert GBS durante el parto son útiles para identificar qué pacientes son aptas para recibir antibióticos profilácticos durante el parto, cuando la administración de antibióticos intravenosos no se retrasa a la espera de los resultados.
- El ensayo Xpert GBS no proporciona resultados de sensibilidad. Se necesitan aislados de cultivo para realizar las pruebas de sensibilidad tal como se recomienda para las mujeres alérgicas a la penicilina.

4 Resumen y explicación

La infección bacteriana por GBS se asocia a enfermedades graves en los recién nacidos de mujeres colonizadas por dichos microorganismos. La transmisión de los GBS se produce desde las mujeres colonizadas a sus hijos recién nacidos antes del parto o durante este. En Estados Unidos, la infección por GBS es la principal causa de muerte en recién nacidos que presentan septicemia, neumonía o meningitis.^{1,2,3}

Actualmente, el método de referencia para la prevención de la enfermedad neonatal por GBS es la detección en mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación, para determinar si están o no colonizadas por GBS.² La mayoría de las pruebas de GBS realizadas antes del parto se realizan mediante cultivo, y los resultados suelen tardar entre dos y tres días. Este plazo puede ser adecuado para obtener resultados de cultivos de GBS antes del parto en la mayoría de las mujeres; sin embargo, en algunas es posible que no se disponga de los resultados de GBS al comienzo del parto. El Xpert GBS, desarrollado por Cepheid para detectar GBS directamente a partir de muestras de hisopos vaginales/rectales, ofrece el resultado 50 minutos o menos después del inicio de la prueba.

Cuando se desconoce si hay presente o no colonización por GBS en el momento del parto, el método basado en el riesgo es menos eficaz para identificar madres colonizadas que la detección anterior al parto, y las pruebas de susceptibilidad no son posibles en mujeres alérgicas a la penicilina. En mujeres que no hayan recibido atención prenatal, que puedan presentar un parto prematuro o en las que se desconozcan los resultados de la prueba de GBS en el momento del parto, la prueba realizada durante el parto pueden ofrecer resultados a tiempo de administrar antibióticos antes del parto, si fuera necesario. La prueba Xpert GBS puede llevarse a cabo 24 horas al día, 7 días a la semana, y es fácil de realizar. La realización de la prueba durante el parto puede permitir reducir el uso de antibióticos innecesarios en mujeres en las que no esté indicada la profilaxis, al tiempo que permite proporcionar un tratamiento adecuado a las mujeres colonizadas por GBS, con la reducción resultante del riesgo de septicemia o meningitis neonatales.⁵ La prueba de GBS eficaz realizada durante el parto en mujeres embarazadas que acudan al servicio de maternidad sin un resultado de GBS conocido requiere una recogida inmediata de muestras y la capacidad para ofrecer resultados con la rapidez suficiente para iniciar la profilaxis antibiótica de la duración recomendada antes del parto.

5 Principio del procedimiento

El sistema GeneXpert Dx automatiza e integra la lisis de muestras, la purificación y amplificación de ácidos nucleicos, y la detección de la secuencia diana en muestras complejas mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y de transcripción inversa (RT-PCR). El sistema está formado por un instrumento, ordenador personal y software precargado para realizar pruebas en las muestras recogidas y ver los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos GeneXpert desechables de un solo uso para albergar los reactivos y realizar el proceso de PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada es mínimo. Si desea obtener una descripción detallada del sistema, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

El ensayo Xpert GBS incluye reactivos para la detección simultánea del ADN diana de GBS, un control de procesamiento de muestras (sample-processing control, SPC) para determinar las condiciones del procesamiento, y un control interno (CI) para determinar las condiciones de la PCR y la ausencia de inhibición de la reacción. La función de comprobación de la sonda comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad del colorante. Los cebadores y la sonda de GBS detectan una diana del interior de la región 3' del ADN adyacente al gen *cfb* de *S. agalactiae*.

Tras recoger y transportar un hisopo con muestra a la zona de prueba del GeneXpert, el hisopo se inserta en el cartucho del Xpert GBS. El sistema GeneXpert Dx lleva a cabo la preparación de las muestras eluyendo el material de estas del hisopo, mezclando el reactivo para muestras con el SPC (*Bacillus globigii* en forma de microesfera en el interior del cartucho) y el reactivo de tratamiento, capturando material celular sobre un filtro, lisando las células y eluyendo el ADN. A continuación, la solución de ADN se mezcla con reactivos de PCR secos y se transfiere al tubo de reacción integrado para la PCR en tiempo real y la detección. El sistema GeneXpert Dx interpola los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados. Los resultados pueden verse e imprimirse. El proceso de la prueba dura unos 50 minutos o menos.

6 Reactivos

6.1 Materiales suministrados



El kit del Xpert GBS (GXGBS-100N-10) contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de paciente o de control de calidad.

El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos del ensayo Xpert GBS con tubos de reacción integrados

- Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)
- Reactivo 1
- Reactivo 2 (hidróxido sódico)

CD

- Archivo de definición del ensayo (Assay Definition File, ADF)
- Instrucciones para importar el ADF en el software GX
- Instrucciones de uso (prospecto)

10

1 de cada por cartucho

3,0 ml por cartucho

3,0 ml por cartucho

1 por kit

Nota

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)** de www.cephheid.com o www.cephheidinternational.com.

Nota

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

7 Conservación y manipulación



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



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

8 Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema GeneXpert Dx (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lápiz lector de códigos de barras y manual del operador
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Dispositivo de recogida de Cepheid (REF 900-0370)
- Pipeta de transferencia desechable estéril (solo para repetir la prueba)

9 Materiales disponibles pero no suministrados

- KWIK-STIK™ (Microbiologics, n.º de cat. 8164: un control positivo de bajo nivel de especie *Streptococcus* (grupo B), un control positivo de nivel moderado de esa misma especie, un control positivo de alto nivel de esa misma especie, y *L. acidophilus* como control negativo)

10 Advertencias y precauciones



- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Como con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, todas las muestras biológicas deben tratarse observando las precauciones universales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)⁶ y el Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio)⁷ de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- El ensayo Xpert GBS no proporciona resultados de sensibilidad. Se necesitan aislados de cultivo para realizar las pruebas de sensibilidad tal como se recomienda para las mujeres alérgicas a la penicilina.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert GBS, excepto cuando vaya a añadir la muestra.
- No cargue cartuchos que se hayan caído o agitado después de haber añadido la muestra.
- No abra cartuchos usados, excepto para la repetición de la prueba y, en ese caso, hágalo solamente para extraer la muestra eluida de la cámara de muestras con una pipeta.
- Cada cartucho de un solo uso del Xpert GBS se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos usados.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, 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.



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

11 Recogida, transporte y conservación de las muestras



Para recoger una muestra adecuada, siga las instrucciones de este apartado al pie de la letra.

Utilizando el dispositivo de recogida de Cepheid, recoja muestras siguiendo las recomendaciones de los CDC.² Deberán utilizarse los procedimientos siguientes:

1. Limpie el exceso de secreción o exudado.
2. Retire los dos hisopos marcados del recipiente de transporte.
3. Introduzca con cuidado los dos hisopos marcados en la vagina de la paciente. Obtenga muestras de las secreciones de la mucosa del tercio inferior de la vagina. Gire los hisopos 3 veces para asegurarse de obtener una muestra uniforme en ambos hisopos.
4. Utilizando los mismos hisopos marcados, inserte cuidadosamente los dos hisopos unos 2,5 cm hacia el interior del esfínter anal y gire suavemente para tomar una muestra de las criptas anales.
5. Introduzca los dos hisopos marcados en el recipiente de transporte.
6. Si las muestras se van a procesar en un plazo de 24 horas, consérvelas a temperatura ambiente. Si las muestras se van a analizar después de 24 horas, refrigérelas hasta la realización de las pruebas. Las muestras almacenadas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C son estables durante un plazo de hasta seis días.

12 Peligros químicos^{10,11}

- Pictograma de peligro del SGA de la ONU:



- Palabra de advertencia: ATENCIÓN

- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**

- Nocivo en caso de ingestión.
- Provoca irritación cutánea.
- Provoca irritación ocular grave.

- **Declaraciones de precaución**

- **Prevención**

- Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
- No comer, beber ni fumar durante su utilización.
- Evitar su liberación al medio ambiente.
- Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

- **Respuesta**

- EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.
- Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
- Se necesita un tratamiento específico (ver información adicional de medidas de primeros auxilios).
- En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
- EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
- Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
- EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico si se encuentra mal.
- Enjuagarse la boca.

- **Conservación/eliminación**

- Eliminar el contenido/el recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

13 Procedimiento

13.1 Preparación del cartucho

Importante Inicie la prueba antes de que transcurran 15 minutos después de añadir la muestra al cartucho.

Nota

Solo se requiere un hisopo. El segundo hisopo es un elemento adicional y puede utilizarse para las pruebas de sensibilidad. Se necesitan aislados de cultivo para realizar las pruebas de sensibilidad tal como se recomienda para las mujeres alérgicas a la penicilina. No añada 2 hisopos a ningún cartucho.

Para añadir la muestra al cartucho (Xpert GBS):

1. Saque el cartucho del envase.
2. Abra la tapa del cartucho.
3. Extraiga los hisopos marcados del recipiente. Frote cuidadosamente los dos hisopos uno contra otro con un movimiento giratorio para que haya la misma cantidad de muestra en cada hisopo.
4. Inserte uno de los hisopos en la cámara de muestras del Xpert GBS. Consulte la Figura 1.
 - No inserte los dos hisopos en el cartucho.
 - Devuelva el segundo hisopo al tubo de recogida/transporte para realizar otras pruebas de sensibilidad antimicrobiana en el laboratorio de microbiología para las pacientes positivas para GBS. Se necesitan aislados de cultivo para realizar las pruebas de sensibilidad tal como se recomienda para las mujeres alérgicas a la penicilina.
5. Levante el hisopo de forma que la marca ranurada quede centrada en la muesca.
6. Rompa el hisopo partiendo el vástago hacia la derecha.
7. Cierre la tapa del cartucho.

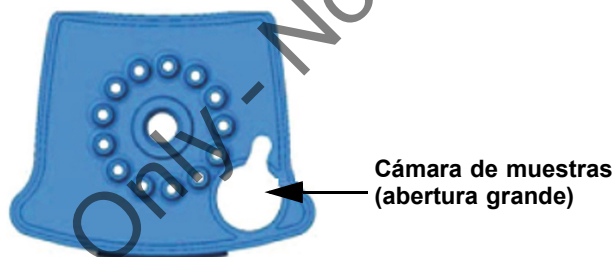


Figura 1. Cartucho del Xpert GBS (vista superior)

13.2 Inicio de la prueba

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

1. Encender primero el instrumento GeneXpert Dx y luego el ordenador; el software GeneXpert se iniciará automáticamente.
2. Inicie una sesión en el software del sistema GeneXpert Dx con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del sistema GeneXpert Dx, haga clic en **Crear prueba (Create Test)**. Aparecerá el cuadro de diálogo Escanear código de barras de cartucho (Scan Cartridge Barcode).
4. Escanee el código de barras del cartucho del Xpert GBS. Aparecerá la ventana Crear prueba (Create Test). El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge SN) y Fecha de caducidad (Expiration Date).
5. En el cuadro Id. muestra (Sample ID), escanee o escriba la identificación de la muestra. Asegúrese de que escribe la identificación correcta de la muestra. La ID de la muestra se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results) y en todos los informes.
6. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)**. En el cuadro de diálogo que aparece, teclee su contraseña.
7. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
8. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.

9. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.

Nota

Si es absolutamente necesario, el eluido de la muestra puede recuperarse de la cámara de muestras del cartucho con una pipeta de transferencia. Este eluido puede utilizarse como apoyo del segundo hisopo emparejado obtenido de la paciente para las pruebas de sensibilidad realizadas por el laboratorio de microbiología. El cultivo del reactivo 1 del Xpert GBS no se ha validado. Los laboratorios deberán validar sus propios procedimientos de cultivo o utilizar el segundo hisopo recogido para llevar a cabo una identificación basada en cultivo y pruebas de sensibilidad.

10. Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados, de acuerdo con las prácticas habituales de su centro. Consulte la Apartado 10, Advertencias y precauciones.

14 Visualización e impresión de los resultados

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

15 Control de calidad

CONTROL

Cada prueba incluye un control de procesamiento de muestras (Sample Processing Control, SPC) y un control de comprobación de la sonda (Probe Check Control, PCC).

- **Control de procesamiento de muestras (SPC):** Confirma que la muestra se ha procesado correctamente. El SPC es B. *globigii* en forma de una microesfera seca y se incluye en cada cartucho. El SPC monitoriza el procesamiento de la lisis y la elución. El SPC debe superarse —generar un umbral de ciclo (cycle threshold, Ct) válido en una muestra negativa— y es posible que no se amplifique en una muestra muy positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación asignados.
- **Control interno (CI):** Verifica que reactivos de la PCR funcionan correctamente y la ausencia de inhibición que pudiera impedir la amplificación en la PCR. El CI debe superarse —generar un valor de Ct válido en una muestra negativa— y es posible que no se amplifique en una muestra muy positiva. El CI se considera superado si cumple los criterios de aceptación asignados.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert Dx mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. La comprobación de la sonda se considera superada si cumple los criterios de aceptación asignados.
- **Controles externos:** Puede utilizarse KWIK-STIK™ (Microbiologics, n.º de catálogo 8164) para la formación de usuarios, para pruebas de aptitud y como CC externo del sistema GeneXpert Dx. Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda. Siga el procedimiento para controles externos de Microbiologics que se describe a continuación.
 1. Abra la bolsa rasgándola por la muesca y retire el KWIK-STIK.
 2. Comprima la parte inferior de la ampolla del tapón para que salga el líquido hidratante.
 3. Sujete verticalmente y dé golpecitos para facilitar el flujo del líquido a través del cilindro hasta el fondo de la unidad que contiene el gránulo.
 4. Para facilitar la disolución del gránulo de células liofilizado, aplaste el gránulo y comprima suavemente la cámara inferior.
 5. Desprenda el KWIK-STIK para liberar el hisopo e introduzca este en la cámara de muestras del cartucho del Xpert GBS.
 6. El hisopo KWIK-STIK está ahora listo para la prueba Xpert GBS.

El control positivo de bajo nivel contiene unas 620 UFC/hisopo (Ct de ~36) de GBS, y el control negativo contiene unas 17 000 UFC/hisopo de *Lactobacillus acidophilus* (Ct de 0 o >Ct de 42).

16 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert Dx interpola los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana Ver resultados (View Results). Los resultados posibles se muestran en la Tabla 1. La Figura 2, la Figura 3 y la Figura 4 presentan ejemplos de resultados del ensayo Xpert GBS.

Tabla 1. Resultados del GBS y su interpretación

Resultado	Interpretación
POSITIVO (POSITIVE) Consulte la Figura 2.	Se detecta ácido nucleico diana de GBS: indica presuntamente la colonización por GBS. • SPC—N/A (no aplicable) • CI—N/A (no aplicable) • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS) El segundo hisopo emparejado del paciente del tubo de recogida/transporte puede utilizarse para las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Si es necesario, el cartucho usado puede enviarse al laboratorio de microbiología para las pruebas de sensibilidad de apoyo.
NEGATIVO (NEGATIVE) Consulte la Figura 3.	No se detecta ácido nucleico diana de GBS: indica presuntamente la ausencia de colonización por GBS. • GBS—NEG • SPC—SUPERADO (PASS) • CI—SUPERADO (PASS) • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS)
NO VÁLIDO (INVALID) Consulte la Figura 4.	No puede determinarse la presencia o ausencia de GBS. El CI y/o el SPC no cumplen los criterios de aceptación, o se han formado burbujas de aire en el tubo de reacción. • GBS—NO VÁLIDO • SPC—NO SUPERADO (FAIL)* • CI—NO SUPERADO (FAIL)* • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS) * El SPC y/o el CI no superaron la comprobación.
ERROR	No puede determinarse la presencia o ausencia de GBS. Ha fallado un componente del sistema, se ha alcanzado la presión máxima o ha fallado la comprobación de la sonda. • GBS—SIN RESULTADO (NO RESULT) • SPC—SIN RESULTADO (NO RESULT) • CI—SIN RESULTADO (NO RESULT) • Comprobación de la sonda—NO SUPERADO (FAIL)* * Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a un fallo de los componentes del sistema.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	No puede determinarse la presencia o ausencia de GBS. El usuario detuvo la prueba, se produjo un corte del suministro eléctrico durante la prueba o se detectaron problemas en el cartucho. • GBS—SIN RESULTADO (NO RESULT) • SPC—SIN RESULTADO (NO RESULT) • CI—SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda—N/A (no aplicable)

Nota Si obtiene un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**, **ERROR** o **SIN RESULTADO (NO RESULT)**, la prueba puede repetirse o pueden utilizarse procedimientos alternativos.

- En caso de obtener un resultado **ERROR** (anulación por presión máxima o fallo en la comprobación de la sonda), repita la prueba de inmediato o analice el segundo hisopo, o utilice procedimientos alternativos. Se pueden producir resultados **ERROR** durante los primeros 30 minutos de la prueba.
- Mientras se realizan pruebas durante el parto, puede que no sea posible repetir la prueba, dependiendo de las prácticas y políticas de cada centro. Es importante la coordinación entre los médicos y el laboratorio de análisis al objeto de que la administración de antibióticos no se vea retrasada en espera de los resultados.

La Figura 2 muestra un ejemplo de la ventana Ver resultados (View Results) del sistema GeneXpert Dx. Haga clic en la ficha Errores (Errors) para ver las descripciones de los errores.

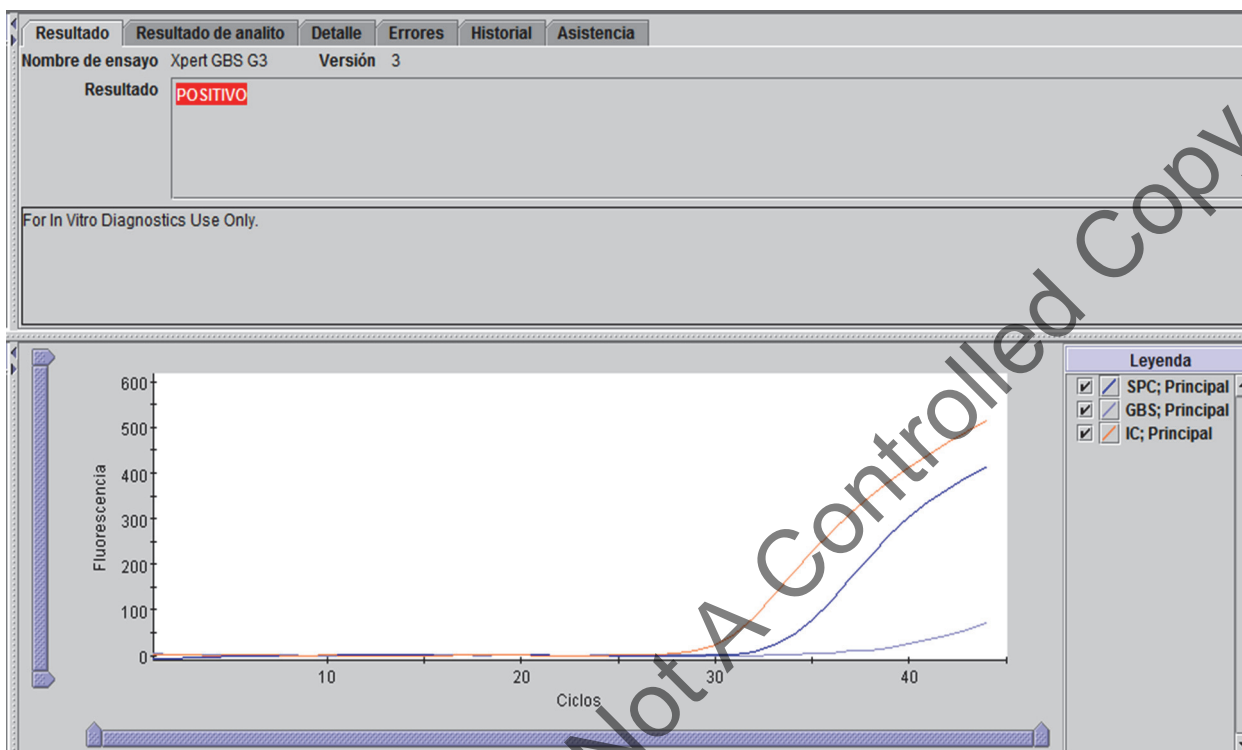


Figura 2. Sistema GeneXpert Dx: Ventana Ver resultados mostrando un resultado Positivo

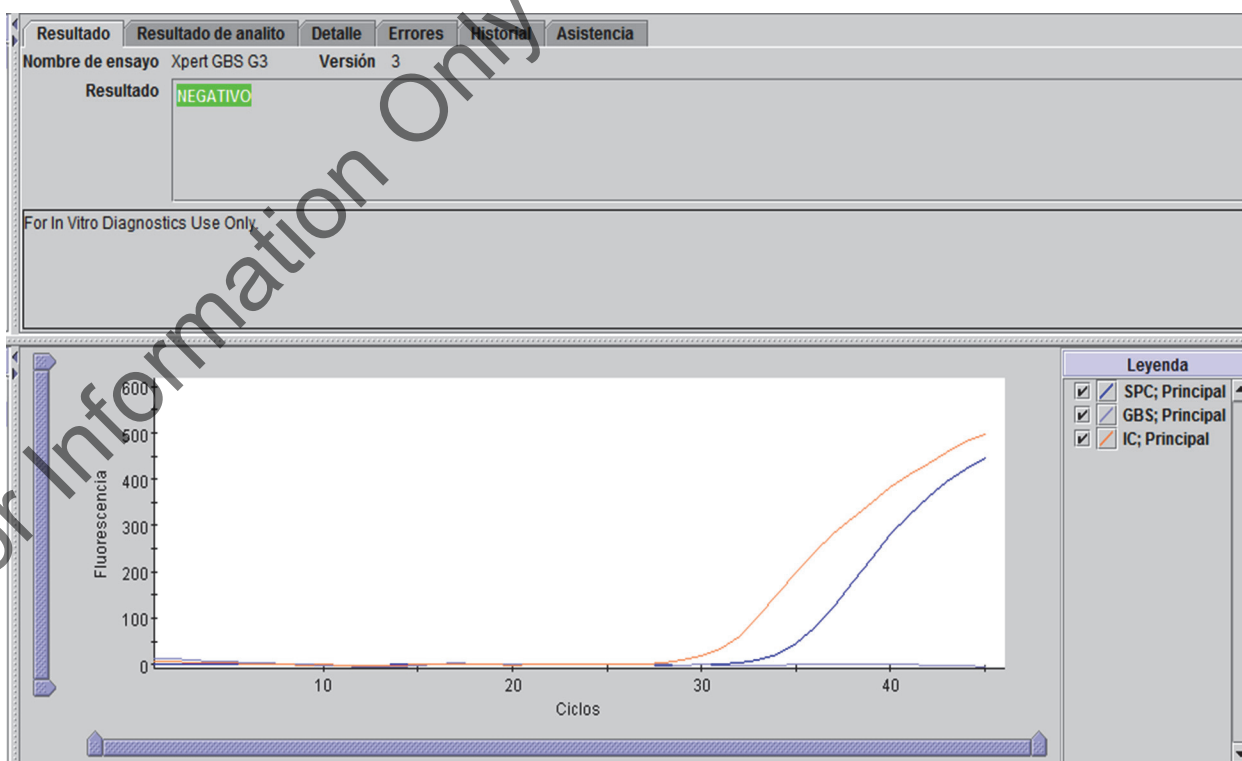


Figura 3. Sistema GeneXpert Dx: Ventana Ver resultados mostrando un resultado Negativo

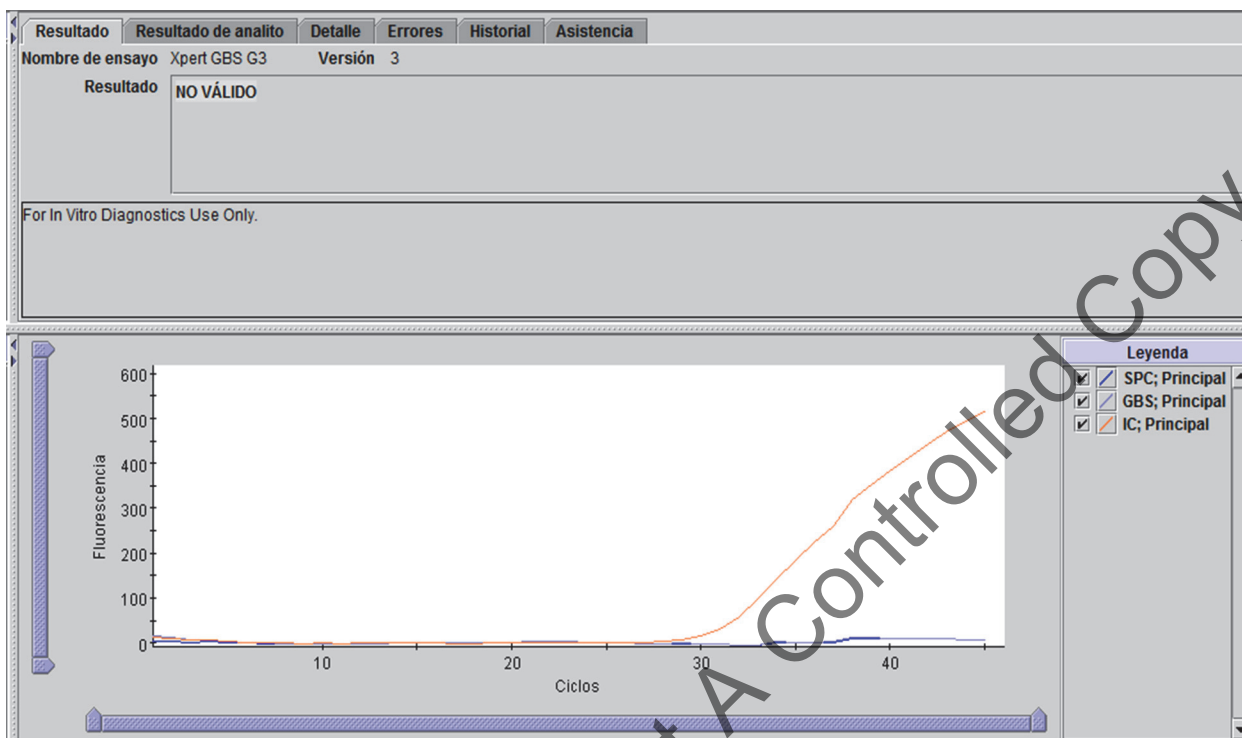


Figura 4. Sistema GeneXpert Dx: Ventana Ver resultados mostrando un resultado No válido

17 Motivos para repetir el ensayo

Repita la prueba o utilice procedimientos alternativos si obtiene uno de los siguientes resultados de la prueba:

- **ERROR:** La prueba se canceló debido a que falló un componente del sistema, se alcanzó la presión máxima o no se superó la comprobación de la sonda.
- **NO VÁLIDO (INVALID):** El SPC y/o el CI no superaron la comprobación cuando la prueba dio negativo en GBS. Los resultados no válidos también pueden ser producidos por la presencia de burbujas de aire en el tubo de reacción.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT):** El usuario detuvo la prueba, se produjo un corte del suministro eléctrico durante la prueba o se detectaron problemas en el cartucho.

En caso de haber líquido en la cámara de muestras del cartucho, utilice una pipeta de transferencia para transferir todo el líquido a la cámara de muestras de otro cartucho y, a continuación, repita la prueba. Si no hay líquido, utilice unas pinzas estériles para transferir el hisopo a otro cartucho y, a continuación, repita la prueba. Otra posibilidad es preparar otro cartucho con un segundo hisopo y, a continuación, repetir la prueba.

18 Limitaciones

- La eficacia del ensayo Xpert GBS se estableció con el sistema GeneXpert Dx de Cepheid, con muestras vaginales-rectales de pacientes recogidas antes del parto o durante este utilizando el dispositivo de recogida de Cepheid (n.º de referencia 900-0370). Este producto solamente puede utilizarse con el sistema GeneXpert Dx. No se recomienda utilizar otros sistemas de recogida y transporte de muestras que no sean los indicados en el apartado Apartado 8, Materiales requeridos pero no suministrados. El uso del ensayo Xpert GBS con muestras obtenidas de otras fuentes clínicas no se ha evaluado, por lo que se desconoce la eficacia diagnóstica de esta prueba cuando se utilizan otros tipos de muestra.
- La prueba puede arrojar resultados erróneos si las muestras no se recogen correctamente, si se comete algún error técnico, si se confunden las muestras o si el número de microorganismos presentes en la muestra no es detectado por la prueba. Para evitar resultados erróneos, es necesario seguir cuidadosamente las instrucciones de este prospecto y del documento *Vaginal/Rectal Specimen Collection Protocol* (Protocolo de recogida de muestras vaginales/rectales). La aplicación del hisopo tanto a la vagina inferior como al recto aumenta considerablemente la recogida si se compara con la obtención de muestras en el cuello del útero o en la vagina sin pasar el hisopo por el recto también.
- Debido a que la detección de estreptococos del grupo B depende del número de microorganismos presentes en la muestra, la obtención de resultados fiables dependerá de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras. Se recomienda realizar las pruebas a las 35-37 semanas de gestión, para así mejorar la sensibilidad y la especificidad de la detección en mujeres que sigan colonizadas en el momento del parto.
- Para garantizar la obtención de resultados exactos y en el momento oportuno, es importante formar a las personas que vayan a utilizar el sistema GeneXpert Dx.
- Para la repetición del ensayo Xpert GBS en caso de resultados **NO VÁLIDO (INVALID), ERROR y SIN RESULTADO (NO RESULT)** deben seguirse las prácticas y políticas de cada centro. Deberá contarse con procedimientos alternativos (por ejemplo, cultivo como se recomienda con caldo de enriquecimiento selectivo durante 18-24 horas). Se necesitan aislados de cultivo para realizar las pruebas de sensibilidad tal como se recomienda para las mujeres alérgicas a la penicilina. Para el cultivo, las muestras de hisopo restantes deberán colocarse en sistemas de transporte adecuados y cultivarse en un plazo de 4 días. El cultivo del reactivo 1 del Xpert GBS no se ha validado. Los laboratorios deberán validar sus propios procedimientos de cultivo o utilizar el segundo hisopo recogido para llevar a cabo una identificación basada en cultivo y pruebas de sensibilidad.
- Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de un microorganismo viable. Sin embargo, se presupone la presencia de estreptococos del grupo B.
- Las pruebas realizadas durante el parto con el ensayo Xpert GBS deberán utilizarse como complemento de otros métodos disponibles, y no para sustituir las pruebas realizadas antes del parto (a las 35-37 semanas de gestación). La prueba no está indicada para diferenciar a las portadoras de estreptococos del grupo B de las que tengan una infección estreptocócica.
- Los resultados de la prueba también podrían verse afectados por un tratamiento antibiótico simultáneo. Por lo tanto, el éxito o el fracaso terapéutico no se pueden evaluar con esta prueba debido a que el ADN puede persistir tras el tratamiento antimicrobiano.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse los guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de sondas o cebadores pueden afectar a la detección de variantes de nuevas o desconocidas, y pueden producir un resultado negativo falso.
- Un resultado negativo no excluye la posibilidad de colonización por GBS. Cuando la concentración de GBS de la muestra esté por debajo del límite de detección (LD) podrán obtenerse resultados negativos falsos.

19 Valores esperados

Aproximadamente entre el 10 y el 30 % de las mujeres embarazadas están colonizadas por GBS en la vagina o en el recto. La colonización por GBS puede ser transitoria, crónica o intermitente. La detección de GBS mediante cultivo tanto de la vagina como del recto durante las últimas fases de la gestación como parte del cuidado prenatal puede detectar a las mujeres que sea probable que estén colonizadas por GBS en el momento del parto.^{2,3} Varios estudios han documentado sensibilidades del 87 % (IC de 83-92 %) y del 69 % (IC de 57-79 %) y especificidades del 96 % (IC de 95-98 %) y del 92 % (IC de 89-94 %) con cultivos prenatales tardíos realizados para identificar el estado de colonización en el momento del parto.⁸ Durante las evaluaciones clínicas del ensayo Xpert GBS, el 25,4 % (201 de 791) de las mujeres estaba colonizado por GBS según métodos de cultivo.

20 Eficacia diagnóstica

20.1 Eficacia clínica

La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert GBS se determinó en un estudio de investigación prospectivo multicéntrico realizado en seis centros con servicios de maternidad de Estados Unidos. Cada centro tenía un programa de detección basado en cultivo o en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Las pruebas se realizaron en laboratorios clínicos afiliados a cada centro, así como en la zona del paritorio. El estudio incluyó a mujeres durante el parto y antes de este. Para poder ser incluidas en el grupo de durante el parto del estudio, las mujeres tenían que proporcionar el consentimiento por escrito, estar de parto y no tener contraindicado el examen vaginal (por ejemplo, debido a hemorragia). Para poder ser incluida en el grupo de antes del parto del estudio, las mujeres tenían que proporcionar el consentimiento por escrito, estar en las semanas 35-37 de gestación y no tener contraindicado el examen vaginal (por ejemplo, debido a hemorragia). Además, en ninguna de las participantes se observaron indicios de placenta previa, no hubo indicación urgente de proceder al parto ni se habían utilizado antibióticos en la semana anterior al ingreso.

Se recogieron muestras vaginales/rectales de cada una de las 794 mujeres aptas utilizando dos conjuntos de hisopos marcados (dispositivos de recogida de Cepheid). Uno de los hisopos del primer conjunto se utilizó para el cultivo. El segundo conjunto de hisopos marcados se dividió: un hisopo se utilizó en el ensayo Xpert GBS en el sistema GeneXpert Dx; el otro se utilizó en el 2.º ensayo de NAAT. El 2.º ensayo de NAAT tiene como diana una secuencia del interior del gen *cfb* y había sido autorizado previamente por la FDA. Los resultados de esta prueba no se utilizaron en las determinaciones de la eficacia. Después del uso en estas pruebas, cada uno de estos hisopos también se colocó en caldo de cultivo LIM, se incubó, se subcultivó en placas de agar sangre (BAP) y se observó para comprobar si presentaba GBS.

Cada centro utilizó la técnica de cultivo recomendada en las pautas de los CDC de 2002²: cultivo microbiológico en medio de caldo selectivo (caldo LIM, que es caldo Todd-Hewitt al que se le añaden 15 µg/ml de ácido nalidíxico y 10 µg/ml de colistina), seguido de una incubación durante 18-24 horas, y subcultivo en BAP. La identificación específica de colonias indicadoras de GBS se realizó con pruebas de aglutinación en portaobjetos.

20.2 Resultados generales

La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert GBS se determinó mediante la evaluación de las pruebas de laboratorio realizadas con muestras de 794 pacientes de maternidad: 373 antes del parto y 421 durante el parto. Tres mujeres no tuvieron resultados de cultivo y se excluyeron de los análisis (0 fueron positivas según el Xpert GBS y 3 fueron negativas según el Xpert GBS), lo que dejó 791 resultados de cultivos que pudieron evaluarse. Se realizaron cultivos de todas las mujeres (según lo descrito más arriba), y en la mayoría también se realizó un 2.º ensayo de NAAT de GBS. El 2.º ensayo de NAAT tiene como diana una secuencia del interior del gen *cfb* y había sido autorizado previamente por la FDA; los resultados de esta prueba no se utilizaron en las estimaciones de la eficacia. De los 791 casos, el ensayo Xpert GBS arrojó 726 resultados notificables en el primer intento (91,8 %). Hubo 65 resultados no notificables (esto es, inválidos, con errores o sin resultado); 55 de estos casos se resolvieron al repetir la prueba. En total, 201 mujeres tuvieron cultivos positivos en GBS, bien del hisopo utilizado para el cultivo o de los hisopos eluidos de las pruebas realizadas con el Xpert GBS y con la 2.ª prueba de NAAT. El ensayo Xpert GBS arrojó 168 resultados positivos inicialmente (168/201, 83,6 %). Tras repetir las pruebas, los resultados positivos aumentaron a 178/201, un 88,6 %. 590 mujeres tuvieron cultivos negativos y 520 dieron negativo inicialmente en la prueba Xpert GBS (88,1 %), y 561 después de repetir la prueba (95,1 %).

La Tabla 2 muestra las pruebas Xpert GBS basadas en los resultados positivos y negativos del cultivo de GBS de 791 mujeres (3 de ellas tuvieron cultivos que mostraban una proliferación excesiva o no pudieron interpretarse por alguna otra razón). Los cálculos de sensibilidad, especificidad y valor negativo y positivo mostrados se basan en los resultados obtenidos tras repetir las pruebas. Tras repetir las pruebas, 10 casos permanecieron sin resolver (n = 781).

Tabla 2. Resultados del Xpert GBS y eficacia estimada por categoría de paciente

Categoría de paciente	Resultados	N total ¹	Pacientes con cultivo positivo ¹	Pacientes con cultivo negativo ¹	Sensibilidad tras repetir las pruebas [Confianza del 95 %]	Especificidad tras repetir las pruebas [Confianza del 95 %]	VPP ⁷ tras repetir las pruebas [Confianza del 95 %]	VPN ⁸ tras repetir las pruebas [Confianza del 95 %]
Todas las pacientes	Pos en Xpert GBS	197 (186)	178 (168)	19 (18)	88,6 % [83,3 %-92,6 %]	96,7 % [94,9 %-98,0 %]	90,4 % [85,4 %-94,1 %]	96,1 % [94,2 %-97,5 %]
	Neg en Xpert GBS	584 (540)	23 (20)	561 (520)				
	Sin resultado ²	10 (65)	0 (13)	10 (52)				
	Total	791 ³	201 ⁴	590				
Antes del parto	Pos en Xpert GBS	92 (88)	87 (83)	5 (5)	85,3 % [76,9 %-91,5 %]	98,1 % [95,6 %-99,4 %]	94,6 % [87,8 %-98,2 %]	94,5 % [94,1 %-96,9 %]
	Neg en Xpert GBS	274 (253)	15 (13)	259 (240)				
	Sin resultado ²	7 (32)	0 (6)	7 (26)				
	Total	373	102	271				
Durante el parto	Pos en Xpert GBS	105 (98)	91 (85)	14 (13)	91,9 % [84,7 %-96,5 %]	95,6 % [92,7 %-97,6 %]	86,7 % [78,6 %-92,5 %]	97,4 % [95,0 %-98,9 %]
	Neg en Xpert GBS	310 (287)	8 (7)	302 (280)				
	Sin resultado ²	3 (33)	0 (7)	3 (26)				
	Total	418	99	319				
RdM ⁵	Pos en Xpert GBS	27 (24)	21 (19)	6 (5)	91,3 % [72,0 %-98,9 %]	94,3 % [88,1 %-97,9 %]	77,8 % [57,7 %-91,4 %]	98,0 % [93,1 %-99,8 %]
	Neg en Xpert GBS	102 (92)	2 (2)	100 (90)				
	Sin resultado ²	0 (13)	0 (2)	0 (11)				
	Total	129	23	106				
Sin RdM ⁶	Pos en Xpert GBS	78 (74)	70 (66)	8 (8)	92,1 % [83,6 %-97,1 %]	96,2 % [92,6 %-98,3 %]	89,7 % [80,8 %-95,5 %]	97,1 % [93,8 %-98,9 %]
	Neg en Xpert GBS	208 (195)	6 (5)	202 (190)				
	Sin resultado ²	3 (20)	0 (5)	3 (15)				
	Total	289	76	213				

¹ Todos los resultados del Xpert GBS se muestran después de repetir las pruebas. Los resultados iniciales de las pruebas se muestran en paréntesis.

² La ausencia de un resultado en la pruebas Xpert GBS pudo deberse a una prueba no válida, a un error del sistema o a la ausencia de resultado cuando no pudo notificarse la presencia o ausencia de ADN de GBS.

³ Tres mujeres del grupo de durante el parto sin resultados por cultivo se excluyeron de los análisis.

⁴ La prevalencia global de la colonización por GBS determinada mediante cultivo es del 25,3 %.

⁵ Subconjunto de mujeres del grupo de durante el parto en las que se recogieron muestras después de la rotura de la membrana (RdM).

⁶ Subconjunto de mujeres del grupo de durante el parto en las que se recogieron muestras antes de la rotura de la membrana (RdM).

No se esperaba que hubiera diferencias biológicas entre las muestras obtenidas durante el parto y las obtenidas antes del parto.

⁷ Valor predictivo positivo.

⁸ Valor predictivo negativo.

Tabla 3. Eficacia del Xpert GBS y de la 2.ª prueba de NAAT¹ en relación con el cultivo

Xpert GBS							2.ª prueba de NAAT ¹					
Categoría	Sensibilidad	IC inferior	IC superior	Especificidad	IC inferior	IC superior	Sensibilidad	IC inferior	IC superior	Especificidad	IC inferior	IC superior
Total	88,6 % (178/201)	83,3 %	92,6 %	96,7 % (561/580)	94,9 %	98,0 %	77,9 % (155/199)	71,5 %	83,5 %	96,3 % (567/589)	94,4 %	97,6 %
Antes del parto	85,3 % (87/102)	76,9 %	91,5 %	98,1 % (259/264)	95,6 %	99,4 %	74,5 % (76/102)	64,9 %	82,6 %	97,0 % (263/271)	94,3 %	98,7 %
Durante el parto	91,9 % (91/99)	84,7 %	96,4 %	95,6 % (302/316)	92,7 %	97,6 %	81,4 % (79/97)	72,3 %	88,6 %	95,6 % (304/318)	92,7 %	97,6 %
RdM²	91,3 % (21/23)	72,0 %	98,9 %	94,3 % (100/106)	88,1 %	97,9 %	90,9 % (20/22)	70,8 %	98,9 %	95,2 % (100/105)	89,2 %	98,4 %
Sin RdM³	92,1 % (70/76)	83,6 %	97,0 %	96,2 % (202/210)	92,6 %	98,3 %	78,7 % (59/75)	67,7 %	87,3 %	95,8 % (204/213)	92,1 %	98,0 %

¹ La 2.ª prueba de NAAT tiene como diana una secuencia del interior del gen *cfb* y había sido autorizado previamente por la FDA.

² Subconjunto de mujeres del grupo de durante el parto en las que se recogieron muestras después de la rotura de la membrana (RdM).

³ Subconjunto de mujeres del grupo de durante el parto en las que se recogieron muestras antes de la rotura de la membrana (RdM).

La tabla siguiente muestra una comparación directa de las dos pruebas de PCR, el Xpert GBS y la 2.ª prueba de NAAT:

Tabla 4. Comparación directa de las dos pruebas de PCR

	Pos en cultivo			Neg en cultivo			ND en cultivo			Total del Xpert GBS
	2.ª NAAT positiva	2.ª NAAT negativa	No resuelto	2.ª NAAT positiva	2.ª NAAT negativa	No resuelto	2.ª NAAT positiva	2.ª NAAT negativa	No resuelto	
Pos en Xpert GBS	149	27	2	10	9	0	0	0	0	197
Neg en Xpert GBS	6	17	0	11	549	1	0	3	0	587
No válido/Error/Sin resultado	0	0	0	1	9	0	0	0	0	10
Total de la 2.ª NAAT	165	44	2	22	567	1	0	3	0	794

La Tabla 5 muestra el número de paciente analizado en cada uno de los seis laboratorios clínicos que participaron en la evaluación, y la eficacia estimada de las pruebas Xpert GBS (comparada con los resultados de los cultivos).

Tabla 5. Comparación centro a centro

Centro de análisis clínicos	Pacientes del grupo de antes del parto	Pacientes del grupo de durante el parto	Total de pacientes	Positivo en cultivo	Prevalencia	Xpert GBS sin resultados		Sensibilidad			Especificidad		
						Inicial-mente	Repeti-ción	Estimación	95 % inferior	95 % superior	Estimación	95 % inferior	95 % superior
1	0	51	51	11	21,6 %	4	1	72,7 %	39,0 %	94,0 %	92,3 %	79,1 %	98,4 %
2	113	5	118	31	26,3 %	12	2	90,3 %	74,2 %	98,0 %	97,6 %	91,8 %	99,7 %
3	94	0	94	17	18,1 %	9	1	76,5 %	50,1 %	93,2 %	100,0 %	95,3 %	100,0 %
4	64	175	239	75	31,4 %	13	2	85,3 %	75,3 %	92,4 %	96,3 %	92,1 %	98,6 %
5	22	152	174	38	21,8 %	16	1	97,4 %	86,2 %	99,9 %	94,8 %	89,6 %	97,9 %
6	80	35	115	29	25,2 %	11	3	96,6 %	82,2 %	99,9 %	98,8 %	93,5 %	100,0 %
Total	373	418	791	201	25,4 %	65	10	88,6 %	83,3 %	92,6 %	96,7 %	94,9 %	98,0 %

Nota En el centro 6 faltaron 3 resultados de cultivo de BAP durante el parto

21 Análisis del tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados

El tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados de las 390 mujeres del grupo de durante el parto incluidas en el ensayo clínico se indica a continuación. La media del tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados desde el comienzo de los análisis iniciales con el Xpert GBS hasta la notificación de los resultados fue de 1,84 horas (todas las 390 mujeres). La media del tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados de las 360 mujeres en las que se obtuvieron resultados válidos en el primer intento fue de 1,76 horas. La media del tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados de las 30 mujeres en las que se obtuvieron resultados válidos en el segundo intento fue de 2,74 horas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados de las 360 muestras que arrojaron resultados válidos en el primer intento fue de 1,47 horas, y de 2,44 horas en las 30 mujeres en las que se obtuvieron resultados válidos en el segundo intento.

Tabla 6. Tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados desde el comienzo de los análisis iniciales hasta la notificación de los resultados de GBS en las 390 mujeres del grupo de durante el parto

	Total	Resultado en el primer intento	Resultado en el segundo intento
Media (horas)	1,84	1,76	2,74
Mediana (horas)	1,48	1,47	2,44

22 Especificidad analítica

Se analizó ADN genómico purificado obtenido comercialmente de 101 cepas que representan 28 estreptococos, otras 73 especies que incluían cepas relacionadas filogenéticamente con *S. agalactiae*, otra microflora (bacterias y levaduras) que suele encontrarse en la flora vaginal y anal, y ADN humano. Se analizaron réplicas de tres en reacción de 1,5 ng/25 µl ($\sim 2 \times 10^5$ copias de genoma equivalente por reacción). Ninguno de los 28 aislados estreptocócicos (no GBS) dio positivo. De las restantes 73 cepas, cuatro (*Enterococcus gallinarum*, *Staphylococcus similans*, *Micrococcus luteus* y *Propionibacterium acnes*) fueron positivos débiles en una de seis réplicas.

23 Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica, o límite de detección (LD), se determinó utilizando 11 cepas de *S. agalactiae*. Se han identificado nueve serotipos de GBS diferentes (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII). La mayoría de los casos de septicemia neonatal causados por GBS se atribuye a 1 de 4 serotipos: Ia, Ib, II o III. El GBS de tipo V ha surgido como una importante causa de infección por GBS en Estados Unidos, y cepas de los tipos VI y VIII se han hecho prevalentes entre mujeres japonesas.⁹ Se analizaron cultivos cuantificados en cuatro réplicas. La Tabla 7 muestra la concentración más baja de cada subtipo que produjo un resultado positivo en las cuatro réplicas.

Tabla 7. Límite de detección obtenido para cada serotipo analizado

Serotipo	UFC/hisopo
ATCC 12973 (II)	250
Ia/c	250
Ib/c	250
II	250
III	250
IV	250
IVc	250
V	250
VI	250
VII	250
VIII	250

24 Reproducibilidad

Un grupo de muestras con concentraciones variables de GBS y *Lactobacillus acidophilus* (negativo) se analizó por triplicado en 10 días diferentes en cada uno de los tres centros (4 muestras $\times$ 3 $\times$ 10 días $\times$ 3 centros). Se utilizó un lote de kits del Xpert GBS en cada uno de los 3 centros de análisis, siguiendo el procedimiento del Xpert GBS.

Tabla 8. Resumen de los resultados de reproducibilidad

UFC de muestra/ hisopo	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Resultados esperados (Intervalo de Ct) ¹	Concordancia total	% de concordancia total
GBS negativo <i>L. acidophilus</i> $1,7 \times 10^4$ UFC/hisopo	30/30	30/30	30/30	Negativo (0 o >42)	90/90	100 %
GBS bajo $6,2 \times 10^2$ UFC/hisopo	30/30	30/30	30/30	Positivo (de 31 a 41)	90/90	100 %
GBS moderado $8,3 \times 10^3$ UFC/hisopo	30/30	30/30	30/30	Positivo (de 27 a 37)	90/90	100 %
GBS alto $1,3 \times 10^6$ UFC/hisopo	30/30	30/30	30/30	Positivo (de 19 a 29)	90/90	100 %
Concordancia total	120/120	120/120	120/120		360/360	100 %
% de concordancia	100 %	100 %	100 %		100 %	100 %

¹ Intervalo esperado de valores de Ct; todos los valores estuvieron dentro de los intervalos esperados.

25 Bibliografía

- Schrag et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. NEJM. 2002; 247(4): 233-239.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 2002; 51 (No. RR-11): 1-26.
- Schuchat A. Epidemiology of Group B Streptococcal Disease in the United States: Shifting Paradigms. Clin Micro Rev. 1998; 11(3): 497-513.
- Davis et al. Multicenter Study of a Rapid Molecular-Based Assay for the Diagnosis of Group B Streptococcus Colonization in Pregnant Women. C. Infectious Disease. 2004; 30: 1129-35.
- Puopolo et al. Early-Onset Group B Streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening. Pediatrics. 2005; 115:1240-1246.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. Obstet Gynecol 1996; 88: 811-15.
- Paoletti, Lawrence C., Ph.D. Research Interests. Accessed 07/19/2006. < <http://www.channing.harvard.edu/paoletti.htm>>.
- 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).
- 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).
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

26 Oficinas centrales de Cepheid

Oficinas centrales corporativas	Oficinas centrales europeas
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EE. UU. (USA)	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Francia (France)
Teléfono: + 1 408 541 4191	Teléfono: + 33 563 825 300
Fax: + 1 408 541 4192	Fax: + 33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

27 Asistencia técnica

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

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

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

La información de contacto de otras oficinas de Cepheid está disponible en nuestro sitio web en www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com en la pestaña **ASISTENCIA (SUPPORT)**. Seleccione la opción **Ponerse en contacto con nosotros (Contact Us)**.

28 Tabla de símbolos

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089-1189
EE. UU.
Tel.: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francia
Tel.: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301



For Information Only - Not A Controlled Copy