

# Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF

**REF** GXMTB/RIF-US-10

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> and Xpertise<sup>™</sup> are trademarks of Cepheid.

Windows<sup>®</sup> is a trademark of Microsoft Corporation.

Neo-Synephrine<sup>®</sup> is a trademark of Bayer HealthCare LLC.

BACTEC<sup>™</sup> and MGIT<sup>™</sup> are trademarks of Becton Dickinson.

INTROL<sup>™</sup> is a trademark of Maine Molecular Quality Controls, Inc.

This product is sold under license from the Public Health Research Institute and may be used under PHRI patent rights only for human *in vitro* diagnostics.

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 © 2020 Cepheid. All rights reserved.



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089-1189  
USA

# Xpert® MTB/RIF Assay

*Solo para uso diagnóstico in vitro.*

## Rx Only

### 1. Nombre patentado

Xpert® MTB/RIF

### 2. Denominación común o habitual

Xpert MTB/RIF Assay

### 3. Indicaciones

El Xpert® MTB/RIF Assay, realizado en los sistemas del instrumento GeneXpert®, es una prueba de diagnóstico *in vitro* de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, anidada y cualitativa, para la detección del ADN del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* en esputo sin procesar, o en sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado. En muestras en las que se detecta el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (complejo MTB), el Xpert MTB/RIF Assay también detecta las mutaciones del gen *rpoB* asociadas a la resistencia a la rifampicina.

El Xpert MTB/RIF Assay está indicado para utilizarse con muestras de pacientes con sospecha clínica de tuberculosis (TB) que no hayan recibido tratamiento antituberculosis o que hayan recibido menos de 3 días de tratamiento. Esta prueba está concebida como una ayuda para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar cuando se usa junto con los resultados clínicos y otros hallazgos de laboratorio.

Un resultado «MTB NOT DETECTED» (MTB NO DETECTADO) del Xpert MTB/RIF Assay obtenido en una o dos muestras de esputo es altamente predictivo de la ausencia de bacilos del complejo *M. tuberculosis* en frotis de esputo acidorresistentes fluorescentes seriados de pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar activa, y puede utilizarse como ayuda para decidir si es necesario aplicar aislamiento de infecciones de transmisión aérea (AITA) en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar. Para determinar si el análisis de uno o dos muestras de esputo es adecuado como fundamento de decisiones sobre la retirada del AITA, deberán tenerse en cuenta las circunstancias clínicas y las directrices institucionales específicas. Las decisiones clínicas sobre la necesidad de la continuación del AITA siempre deberán realizarse junto con otras evaluaciones clínicas y de laboratorio; los resultados del Xpert MTB/RIF Assay no deberán ser la única base de las prácticas de control de infecciones.

El Xpert MTB/RIF Assay debe utilizarse siempre junto con cultivos micobacterianos para reducir el riesgo de obtener resultados negativos falsos y poder recuperar los microorganismos para su caracterización y otras pruebas de sensibilidad a fármacos. No obstante, las decisiones sobre la retirada de pacientes del AITA no tienen que esperar a los resultados de los cultivos. Las muestras de esputos para cultivos de TB, la microscopía de frotis de bacilos acidorresistentes (BAAR) y los análisis con el Xpert MTB/RIF Assay deberán seguir las recomendaciones de los CDC sobre los métodos de recogida y los tiempos entre la recogida de muestras.

El Xpert MTB/RIF Assay no proporciona confirmación de la sensibilidad a la rifampicina, ya que es posible que existan mecanismos de resistencia a la rifampicina distintos a los detectados por este dispositivo, que podrían asociarse a una falta de respuesta clínica al tratamiento.

Un laboratorio de referencia deberá confirmar los resultados de muestras en las que se haya detectado ADN del complejo MTB y mutaciones del gen *rpoB* asociadas a la resistencia a la rifampicina mediante el Xpert MTB/RIF Assay. Si la presencia de mutaciones del gen *rpoB* asociadas a la resistencia a la rifampicina se confirma, las muestras deberán someterse también a otros análisis para detectar la presencia de mutaciones genéticas asociadas a la resistencia a otros fármacos.

El Xpert MTB/RIF Assay solo debe utilizarse en laboratorios que cumplan las prácticas de seguridad descritas en el documento Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Seguridad biológica en laboratorios de microbiología y biomédicos) de CDC/NIH, y la normativa regional o local pertinente.

## 4. Resumen y explicación

Cerca de 2000 millones de personas están infectadas con MTB en todo el mundo.<sup>1</sup> En 2010, 8,8 millones de personas desarrollaron la enfermedad activa y 1,4 millones de personas fallecieron a causa de la enfermedad.<sup>2</sup> En 2012, se notificaron 9951 nuevos casos de tuberculosis en los Estados Unidos (tasa de 3,2 casos por cada 100 000 habitantes) En 2011, se atribuyeron 536 muertes a infecciones por tuberculosis en EE. UU.<sup>3,4</sup>

Los regímenes de tratamiento habituales para la tuberculosis conllevan la administración prolongada de varios fármacos y suelen ser muy eficaces. Sin embargo, las cepas del complejo MTB resistentes a uno o más fármacos de primera línea, requieren tratamiento individualizado. La resistencia a la rifampicina es con frecuencia una indicación de tuberculosis multirresistente (MDR TB), que se define como resistencia a la rifampicina (RIF) y a la isoniazida (INH) como mínimo. En los Estados Unidos, la resistencia global a RIF es aproximadamente del 1,8 %, con cerca del 90 % de estas cepas resistentes al menos a la RIF y a la INH.<sup>5</sup>

La TB pulmonar activa es una enfermedad sumamente infecciosa, que se transmite por vía aérea. En los centros sanitarios, debe mantenerse a todos los pacientes con sospecha de TB en aislamiento de infecciones de transmisión aérea, de acuerdo con las directrices recomendadas para el control de infecciones.<sup>6</sup> Los análisis de una o dos muestras de esputo con el Xpert MTB/RIF Assay puede servir como método alternativo a los frotis de esputo teñidos acidorresistentes seriados como ayuda para decidir si es necesario continuar las precauciones de control de infecciones en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar.

Las muestras de esputo con frotis BAAR negativo pero posteriormente dan positivo en cultivos de TB tienen menores cargas de organismos del complejo MTB que las muestras con frotis BAAR positivo. Debido a que el Xpert MTB/RIF Assay tiene mayor sensibilidad para la detección del complejo MTB que la microscopía de frotis BAAR, el Xpert MTB/RIF Assay puede detectar el complejo MTB en muestras con frotis BAAR negativo.

Se sabe que los pacientes con infección por VIH y TB pulmonar tienen menores cargas de organismos del complejo MTB en sus muestras de esputo que los pacientes no infectados por el VIH, a pesar de presentar una evolución más rápida de la enfermedad si no se los trata. Por ello, las muestras de esputo de pacientes con infección por VIH con TB pulmonar tienden a dar negativo en los frotis BAAR más frecuentemente que las de pacientes no infectados por el VIH. Los índices globales de detección del complejo MTB con el Xpert MTB/RIF Assay pueden ser menores en contextos en los que haya un alto porcentaje de pacientes con infección por VIH, ya que estos pacientes tienen más probabilidades de producir muestras con frotis BAAR negativo con bajas cargas de organismos.

## 5. Principio del procedimiento

El Xpert MTB/RIF Assay es una prueba automatizada de diagnóstico *in vitro* que utiliza PCR en tiempo real anidada para la detección cualitativa del complejo MTB y de la resistencia a la RIF. Los cebadores de esta prueba amplifican una porción del gen *rpoB* que contiene la región «central» de 81 pares de bases. Las sondas están diseñadas para distinguir entre la secuencia natural conservada y las mutaciones de la región central que se asocian a la resistencia a la RIF. Este ensayo puede realizarse en los sistemas del instrumento GeneXpert®.

Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran la purificación de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana a través de ensayos de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real y PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables, de un solo uso, que contienen los reactivos de RT-PCR y PCR, y alojan ambos procesos. Al tratarse de cartuchos autónomos, la contaminación cruzada entre muestras se reduce al mínimo. Si desea obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity adecuados*.

El Xpert MTB/RIF Assay incluye reactivos para la detección del complejo MTB y la resistencia a la RIF a partir de muestras de esputo sin procesar y sedimentos de esputo concentrados. 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 el procesamiento adecuado de las bacterias diana y monitorizar la presencia de inhibidores en la reacción PCR. El control de comprobación de la sonda (PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de la sonda y la estabilidad del fluorocromo.

El Xpert MTB/RIF Assay detecta simultáneamente el complejo MTB y la resistencia a la RIF mediante la amplificación de una secuencia del gen *rpoB* específica del complejo MTB, que se sondea con cinco balizas moleculares (sondas A – E) para detectar mutaciones en la región determinante de resistencia a la rifampicina (RRDR). Cada baliza molecular está marcada con un fluoróforo diferente. El umbral de ciclo (Ct) máximo válido está definido en 39,0 para las sondas A, B y C, y en 36,0 para las sondas D y E, para el análisis de datos MTB/RIF.

- **MTB DETECTED (MTB DETECTADO)** se notifica cuando por lo menos dos sondas arrojan valores de Ct dentro del rango válido y un Ct delta mínimo (la diferencia de Ct más pequeña entre cualquier par de sondas) inferior a 2,0.
- **Rif Resistance NOT DETECTED (Rif Resistance NO DETECTADO)** se notifica si el Ct delta máximo (la diferencia de Ct entre la primera y la última sonda) es  $\leq 4,0$ .
- **Rif Resistance DETECTED (Rif Resistance DETECTADO)** se notifica si el Ct delta máximo es  $> 4,0$ .
- **Rif Resistance INDETERMINATE (Rif Resistance INDETERMINADO)** se notifica cuando se satisfacen las dos condiciones siguientes:
  1. el valor Ct de cualquier sonda excede el Ct máximo válido (o es cero, esto es, no cruza el umbral); y
  2. el primer valor Ct de *rpoB* es mayor que:  
 $[(\text{Ct máximo válido de la sonda en condición 1}) - (\text{valor de corte de Ct delta máximo de } 4,0)]$ .
- **MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)** se notifica cuando solo hay una o ninguna sonda positiva.

Todos los parámetros del ensayo se incluyen como cálculos automáticos en el protocolo Xpert MTB/RIF y no pueden ser modificados por el usuario.

## 6. Reactivos e instrumentos

### 6.1 Materiales suministrados



El kit del Xpert MTB/RIF Assay contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

#### Cartuchos del Xpert MTB/RIF Assay con tubos de reacción integrados

<b>Cartuchos del Xpert MTB/RIF Assay con tubos de reacción integrados</b>	<b>10</b>
• Microesfera 1 (liofilizada)	2 de cada por cartucho
• Polimerasa	
• dNTP (desoxinucleósidos trifosfato)	
• Sonda	
• BSA (Albúmina sérica bovina)	
• Microesfera 2 (liofilizada)	2 de cada por cartucho
• Cebadores	
• Sondas	
• BSA (Albúmina sérica bovina)	
• Microesfera 3 (liofilizada)	1 por cartucho
• Control de procesamiento de muestras (SPC) ~6000 esporas no infecciosas de <i>B. globigii</i>	
• Reactivo 1	4 ml por cartucho
• Tampón Tris	
• Tensioactivos	
• EDTA (ácido etilenediaminetetraacético)	
• Reactivo 2	4 ml por cartucho
• Tampón Tris	
• Tensioactivos	
• EDTA (ácido etilenediaminetetraacético)	

#### Reactivo para muestras

- Hidróxido de sodio
- Isopropanol

**8 ml por frasco**

#### Pipetas de transferencia desechables

**12**

**CD****1 por kit**

- Archivo de definición de ensayo (ADF): ADF para uso con los sistemas GeneXpert Dx e Infinity
- Instrucciones para importar el ADF en el software GX
- Prospecto

**Nota**

El reactivo para muestras puede ser de incoloro a entre amarillo y ámbar. El color puede intensificarse con el tiempo, pero no tiene ningún efecto en el rendimiento.

**Nota**

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

**Nota**

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

**Nota**

Las pipetas de transferencia tienen una sola marca que representa el volumen mínimo de muestra que se necesita transferir al cartucho GeneXpert. Úselas solamente para este fin. El laboratorio deberá suministrar todas las demás pipetas.

**6.2****Conservación y manipulación**

- Conserve los cartuchos y los reactivos del Xpert MTB/RIF Assay a una temperatura entre 2 °C y 28 °C.
- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- El cartucho es estable un máximo de 6 semanas a una temperatura entre 2 °C y 45 °C, después de abrir la bolsa. No abra el cartucho hasta que esté listo para realizar la prueba.
- Si está utilizando un instrumento GeneXpert Dx, inicie la prueba en las cuatro horas siguientes a la adición de la muestra tratada con el reactivo para muestras al cartucho.
- Si está utilizando un sistema GeneXpert Infinity, asegúrese de iniciar la prueba y poner el cartucho en la cinta transportadora en los 30 minutos siguientes a la adición de la muestra tratada con el reactivo para muestras al cartucho. El software Xpertise del sistema lleva un seguimiento de la vida útil restante, que permite que las pruebas se procesen antes de que transcurra el tiempo de caducidad de cuatro horas en el instrumento.
- No utilice ningún reactivo que presente turbidez o un cambio de color.

**6.3****Materiales requeridos pero no suministrados**

- Instrumento 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 4.3 o posterior
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Recipientes herméticos y estériles, con tapa de rosca, para recogida de muestras
- Guantes desechables, protección ocular, batas de laboratorio, y etiquetas o rotulador permanente
- Pipetas estériles de un solo uso, con tapones de barrera en el extremo seco, para el procesamiento de las muestras
- Cronómetro

**6.4****Materiales disponibles pero no suministrados**

Control externo para análisis INTRON™ (n.º de catálogo TBNEG-04) de MMQCI (Maine Molecular Quality Controls, Inc.) como control negativo y controles externos para análisis INTRON™ (n.º de catálogo TBWT-04 y n.º de catálogo TBMDR1-04) de MMQCI como controles positivos sensibles a la RIF y resistentes a la RIF.

## 7. Advertencias y precauciones



- 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 las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>7</sup> y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute), anteriormente denominado Comité Nacional de Normas de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards) de Estados Unidos.<sup>8</sup>
- Utilice guantes protectores desechables, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Lávese las manos a fondo tras manipular las muestras y los reactivos de la prueba.
- Siga los procedimientos de seguridad del centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- La preparación de sedimentos de esputo digeridos, descontaminados y concentrados, y los procedimientos del Xpert MTB/RIF Assay deberán realizarse usando prácticas de bioseguridad de nivel 2.<sup>9</sup>
- Utilice el producto exclusivamente para la detección de miembros del complejo *M. tuberculosis* con sedimentos preparados siguiendo los procedimientos para NALC-NaOH o NaOH recomendados por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC).<sup>10</sup> Esta prueba solo debe utilizarse con muestras de esputo sin procesar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputos inducidos o expectorados.
- Si se procesa más de una muestra a la vez, abra solo un cartucho; añada la muestra tratada con el reactivo para muestras y cierre el cartucho antes de procesar la siguiente muestra. Cámbiese los guantes entre una muestra y la siguiente.
- No sustituya los reactivos del Xpert MTB/RIF Assay por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert MTB/RIF Assay, salvo para añadir la muestra tratada con el reactivo para muestras.
- No utilice cartuchos que estén mojados o que tengan el precinto roto.
- No utilice un cartucho que se haya caído o agitado.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.



- Cada cartucho de un solo uso del Xpert MTB/RIF Assay se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos gastados.
- Consulte con el personal encargado de los residuos medioambientales del centro cuál es la forma correcta de desechar los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Este material podría contener residuos peligrosos, según la Ley de Conservación y Recuperación de Recursos (Resource Conservation and Recovery Act, RCRA) de la EPA estadounidense, con requisitos de eliminación específicos. Compruebe la normativa regional y local, ya que podría diferir de la normativa nacional de eliminación. Los centros deben consultar los requisitos de eliminación de residuos peligrosos de su país.



- El reactivo para muestras contiene hidróxido de sodio (pH > 12,5) (códigos de peligros de seguridad química internacionales H303, H314), que puede irritar los ojos y la piel y requiere protección ocular y cutánea. El reactivo para muestras también contiene isopropanol (código de peligro de seguridad química internacional H226), que es un líquido inflamable.
- La población con infección por VIH y MTB puede presentar un mayor porcentaje de pacientes cuyas muestras den negativo en los frotis con niveles de complejo MTB inferiores al nivel de detección del ensayo.
- La normativa local, estatal y federal sobre notificación de enfermedades notificables se está actualizando continuamente e incluye una serie de organismos que hay que vigilar y cuyos brotes hay que investigar.<sup>11,12</sup> Además, los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) recomiendan que, cuando una prueba diagnóstica independiente de cultivo detecte patógenos de enfermedades notificables, el laboratorio deberá facilitar la obtención del aislado o de material clínico para su envío a las autoridades sanitarias pertinentes a fin de facilitar las investigaciones epidemiológicas y de los brotes. Los laboratorios son responsables de seguir la normativa estatal y local, y deberán consultar a los laboratorios sanitarios públicos estatales y locales sobre las directrices para el envío de aislados y muestras clínicas.

## 8. Recogida, transporte y conservación de las muestras

### 8.1 Recogida

Recoja muestras de esputo sin procesar y de sedimento de esputo siguiendo los procedimientos habituales del centro. El paciente debe estar sentado o de pie. Consulte la Tabla 1 para determinar el volumen adecuado de la muestra.

Tabla 1. Volumen de muestra requerido

Tipo de muestra	Volumen mínimo para una prueba	Volumen total mínimo para la prueba y su repetición. Consulte el Apartado 11.2, Procedimiento de repetición de la prueba
Sedimento de esputo	0,5 ml	1 ml
Esputo sin procesar	1 ml	2 ml

### 8.2 Conservación y transporte



Sedimento de esputo: Conserve los sedimentos resuspendidos una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante siete días como máximo.



Esputo sin procesar: Siempre que sea posible, transporte y conserve las muestras a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C antes de procesarlas. En caso necesario, las muestras de esputo pueden conservarse hasta tres días a una temperatura máxima de 35 °C y luego a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante siete días más.

## 9. Procedimientos del ensayo

### 9.1 Muestras de sedimentos de esputo concentrados

Este procedimiento es para uso con sedimentos de esputo preparados a partir de esputos inducidos o expectorados.

**Nota** Rechace las muestras con partículas de alimentos u otras partículas sólidas evidentes.

**Requisitos de volumen:** El ensayo MTB/RIF requiere por lo menos 0,5 ml de sedimento de esputo resuspendido después de la digestión, descontaminación y concentración. Utilice el método de Kent y Kubica<sup>8</sup> y resuspenda el sedimento en un tampón de fosfatos/H<sub>2</sub>O 67 mM. Después de la resuspensión, conserve al menos 0,5 ml del sedimento resuspendido para el Xpert MTB/RIF Assay.

1. Utilice guantes protectores desechables.
2. Etiquete cada cartucho del Xpert MTB/RIF Assay con la identificación de la muestra.

**Nota** Escriba en los lados del cartucho o pegue una etiqueta de identificación. No ponga la etiqueta en la tapa del cartucho ni cubra el código de barras existente en el cartucho.

3. Con una pipeta de transferencia, transfiera al menos 0,5 ml del sedimento resuspendido total a un tubo cónico con tapa de rosca para el Xpert MTB/RIF Assay. También puede procesar todo el sedimento en el tubo original.



**Nota** Conserve los sedimentos resuspendidos una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante siete días como máximo.

4. Con una pipeta de transferencia, transfiera 1,5 ml de reactivo para muestras a los 0,5 ml de sedimento resuspendido. Para volúmenes más grandes de sedimento, añada un volumen de reactivo para muestras igual a tres veces el del sedimento resuspendido.
5. Tape de nuevo el tubo y agite enérgicamente 10 a 20 veces, o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.

**Nota** Cada movimiento adelante y atrás se cuenta como una vez.

6. Incube la muestra durante un total de 15 minutos a una temperatura entre 20 °C y 30 °C.
7. A los 5 a 10 minutos de iniciarse el período de incubación, agítelo enérgicamente 10 a 20 veces o colóquelo en el mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.



## 9.2 Muestras de esputo sin procesar

**Nota** Rechace las muestras con partículas de alimentos u otras partículas sólidas evidentes.

1. Utilice guantes protectores desechables.
2. Etiquete cada cartucho del Xpert MTB/RIF Assay con la identificación de la muestra. Consulte la Figura 1.

**Nota** Escriba en los lados del cartucho o pegue una etiqueta de identificación. No ponga la etiqueta en la tapa del cartucho ni cubra el código de barras existente en el cartucho.



**Figura 1. Anotación en el cartucho con un rotulador permanente**

3. Abra con cuidado la tapa del recipiente de recogida de esputos. Consulte la Figura 2.



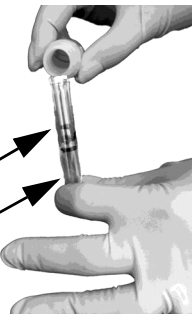
**Figura 2. Apertura del recipiente para muestras**

4. Vierta o añada con una pipeta (la pipeta no se suministra) aproximadamente 2 veces el volumen de reactivo para muestras en el esputo (dilución 2:1, reactivo para muestras: esputo). Tenga cuidado para que el reactivo para muestras no toque la piel desnuda. Consulte la Figura 3.



**Ejemplo 1**

8 ml de reactivo para muestras;  
4 ml de esputo



**Ejemplo 2**

2 ml de reactivo para muestras;  
1 ml de esputo

Nota: Deseche el reactivo para muestras sobrante y el frasco en un recipiente para residuos químicos.

Línea de 3 ml  
1 ml de esputo

**Figura 3. Ejemplos de diluciones 2:1**

5. Tape y cierre bien.
6. Agite enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.

**Nota** Cada movimiento adelante y atrás se cuenta como una vez.

7. Incube la muestra durante un total de 15 minutos a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C.
8. Entre 5 y 10 minutos después del inicio del período de incubación, agítela enérgicamente de 10 a 20 veces o agítela en un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.

**9.3 Preparación del cartucho**

**Importante**

Si está utilizando un instrumento GeneXpert Dx, inicie la prueba en las cuatro horas siguientes a la adición de la muestra tratada con el reactivo para muestras al cartucho. Si está utilizando un sistema GeneXpert Infinity, asegúrese de iniciar la prueba y poner el cartucho en la cinta transportadora en los 30 minutos siguientes a la adición de la muestra tratada con el reactivo para muestras al cartucho. El software Xpertise del sistema lleva un seguimiento de la vida útil restante, que permite que las pruebas se procesen antes de que transcurra el tiempo de caducidad de cuatro horas en el instrumento.

**Nota**

Cuando procese más de una muestra a la vez, abra solo un cartucho, añada la muestra tratada con el reactivo para muestras y cierre el cartucho antes de pasar a la siguiente muestra. Cámbiese los guantes entre una muestra y la siguiente.

Para añadir la muestra y los reactivos al cartucho:

1. Abra la tapa del cartucho y luego abra el recipiente de la muestra.
2. Con la pipeta de transferencia suministrada, aspire la muestra licuada hasta aproximadamente la línea de la pipeta. Consulte la Figura 4. Si el volumen de la muestra es insuficiente, no continúe con la prueba.



**Figura 4. Aspiración hasta la línea de la pipeta**

3. Dispensando la muestra lentamente para reducir al mínimo el riesgo de formación de aerosoles, transfiera la muestra tratada con el reactivo para muestras a la cámara de muestras del cartucho del Xpert MTB/RIF. Consulte la Figura 5.



**Figura 5. Dispensación de muestra licuada descontaminada al interior de la cámara de muestras del cartucho**



4. Cierre firmemente la tapa del cartucho. El resto de muestra tratada con el reactivo para muestras puede conservarse hasta cuatro horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C por si se necesita repetir la prueba.

#### 9.4 Inicio de la prueba

##### Importante

**Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema esté ejecutando el software GeneXpert versión 4.3 o superior y que se haya importado el archivo de definición del ensayo Xpert MTB/RIF al software.**

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

**Nota** Los pasos que debe seguir pueden variar si el administrador del sistema ha cambiado 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 se iniciará automáticamente o puede que sea necesario hacer doble clic en el icono del acceso directo del software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
  - o
  - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, ponga en marcha el instrumento. En el escritorio de Windows, haga doble clic en el icono de acceso directo al software Xpertise.
2. Inicie una 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** (GeneXpert Dx) o **Orders (Solicitudes)** y **Order Test (Solicitar prueba)** (Infinity).
4. Escanee o escriba la ID de la paciente (opcional). Si escribe la ID de la paciente, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la paciente se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados.

5. Escanee o escriba la ID de la muestra. Si escribe la ID de la muestra, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados y en todos los informes. Aparecerá el cuadro de diálogo Escanear código de barras de cartucho.
6. Escanee el código de barras del cartucho del Xpert MTB/RIF Assay. Aparecerá la ventana Crear prueba. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo, Id. del lote, N° de serie del cartucho y Fecha de caducidad.

**Nota** Si el código de barras del cartucho del Xpert MTB/RIF no se puede escanear, repita la prueba con un cartucho nuevo.

7. Haga clic en **Iniciar prueba** (GeneXpert Dx) o **Submit (Enviar)** (Infinity). Introduzca su contraseña si se le solicita.
8. En el sistema GeneXpert Infinity System, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.

o

Para el instrumento GeneXpert Dx:

- A. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- B. Cierre la puerta. Se inicia la prueba y la luz verde intermitente cambia a verde fija. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- C. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
- D. Los cartuchos usados deben desecharse en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.

## 9.5 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*.

1. Haga clic en el icono **Ver resultados** para ver los resultados.
2. Al finalizar la prueba en aproximadamente 2 horas, haga clic en el botón **Informe** de la pantalla Ver resultados para ver o generar un archivo con el informe en formato PDF.

## 10. Control de calidad

### CONTROL

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

**Control de procesamiento de muestras (SPC)** – Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC contiene esporas no infecciosas en forma de una torta de esporas secas que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado del MBT. El SPC verifica que se hayan dado las condiciones adecuadas para la lisis de MTB si los organismos están presentes, y comprueba que la muestra se haya procesado correctamente. Además, este control detecta la inhibición asociada a la muestra de las reacciones de PCR en tiempo real y actúa como control positivo interno.

El SPC deberá ser positivo en una muestra negativa para MTB, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados. El resultado de la prueba será **Invalid** (No válido) si no se detecta el SPC en una muestra negativa para MTB.

**Control de comprobación de sondas (PCC, QC1, QC2)** — Antes del inicio de las reacciones primera y segunda del ensayo de PCR anidada, el sistema del instrumento GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas QC1 y QC2 (reacción 1) y de las sondas *spoB* y SPC (reacción 2) para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los fluorocromos. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación asignados.

### Controles externos:

Puede utilizarse el control externo para análisis INTROL™ (n.º de catálogo TBNEG-04) de MMQCI (Maine Molecular Quality Controls, Inc.) como control negativo, y los controles externos para análisis INTROL™ (n.º de catálogo TBWT-04 y n.º de catálogo TBMDR1-04) de MMQCI como controles positivos sensibles a RIF y resistentes a la RIF, para formación, pruebas de aptitud y como control de calidad externo. Los controles externos deben utilizarse de acuerdo con los requisitos de las organizaciones de acreditación locales, estatales/provinciales y nacionales, según corresponda.

## 11. Interpretación de los resultados

El sistema del instrumento GeneXpert genera los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo integrados. Los resultados pueden verse en la ventana Ver resultados. Consulte la Figura 6, la Figura 7, la Figura 8 y la Figura 9 para ver ejemplos específicos, y consulte la Tabla 2 para obtener una lista de todos los resultados posibles.

**Tabla 2. Resultados e interpretaciones del Xpert MTB/RIF Assay**

Resultado	Interpretación
<b>MTB DETECTED;</b> <b>Rif Resistance DETECTED (MTB</b> <b>DETECTADO; Rif Resistance</b> <b>DETECTADO)</b> (Figura 6)	Se ha detectado la diana de MTB en la muestra: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ha detectado una mutación en el gen <i>rpoB</i>.</li> <li>SPC: NA (no aplicable). No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): PASS (SUPERADO). Todos los resultados de la comprobación de sondas son aceptables.</li> </ul>
<b>MTB DETECTED;</b> <b>Rif Resistance NOT DETECTED (MTB</b> <b>DETECTADO; Rif Resistance NO</b> <b>DETECTADO)</b> (Figura 7)	Se ha detectado la diana de MTB en la muestra: <ul style="list-style-type: none"> <li>No se ha detectado ninguna mutación en el gen <i>rpoB</i>.</li> <li>SPC: NA (no aplicable). No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): PASS (SUPERADO). Todos los resultados de la comprobación de sondas son aceptables.</li> </ul>
<b>MTB DETECTED;</b> <b>Rif Resistance INDETERMINATE (MTB</b> <b>DETECTADO; Rif Resistance</b> <b>INDETERMINADO)</b> (Figura 8)	Se ha detectado la diana de MTB en la muestra: <ul style="list-style-type: none"> <li>No pudo determinarse una mutación en el gen <i>rpoB</i> debido a una detección de señal insuficiente.</li> <li>SPC: NA (no aplicable). No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control.</li> <li>Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): PASS (SUPERADO). Todos los resultados de la comprobación de sondas son aceptables.</li> </ul>
<b>MTB NOT DETECTED (MTB NO</b> <b>DETECTADO)</b> (Figura 9)	No se ha detectado la diana de MTB en la muestra. <ul style="list-style-type: none"> <li>SPC: PASS (SUPERADO). El SPC cumplió los criterios de aceptación.</li> <li>Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): PASS (SUPERADO). Todos los resultados de la comprobación de sondas son aceptables.</li> </ul>
<b>INVALID (NO VÁLIDO)</b> (Figura 10)	No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. El SPC no satisface los criterios de aceptación, la muestra no se procesó correctamente o la PCR se ha inhibido. <b>Repita la prueba</b> . Consulte el Apartado 11.2, Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> <li>MTB INVALID (MTB NO VÁLIDO): No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB.</li> <li>SPC: FAIL (INCORRECTO). El resultado de la diana de MTB es negativo, y el Ct del SPC no está dentro de un intervalo válido.</li> <li>Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): PASS (SUPERADO). Todos los resultados de la comprobación de sondas son aceptables.</li> </ul>

Tabla 2. Resultados e interpretaciones del Xpert MTB/RIF Assay (continuación)

Resultado	Interpretación
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. <b>Repita la prueba.</b> Consulte el Apartado 11.2, Procedimiento de repetición de la prueba.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: NO RESULT (SIN RESULTADO)</li> <li>• SPC: NO RESULT (SIN RESULTADO)</li> <li>• Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): PASS/FAIL (SUPERADO/NO SUPERADO). Una comprobación de la sonda no superada puede ser la fuente de error, pero pueden darse otros errores, como el fallo de componentes del sistema, incluso si se supera la comprobación de la sonda.</li> </ul>
NO RESULT (SIN RESULTADO)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. <b>Repita la prueba.</b> Consulte el Apartado 11.2, Procedimiento de repetición de la prueba. NO RESULT (SIN RESULTADO) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detiene una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: NO RESULT (SIN RESULTADO)</li> <li>• SPC: NO RESULT (SIN RESULTADO)</li> <li>• Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): NA (no aplicable).</li> </ul>

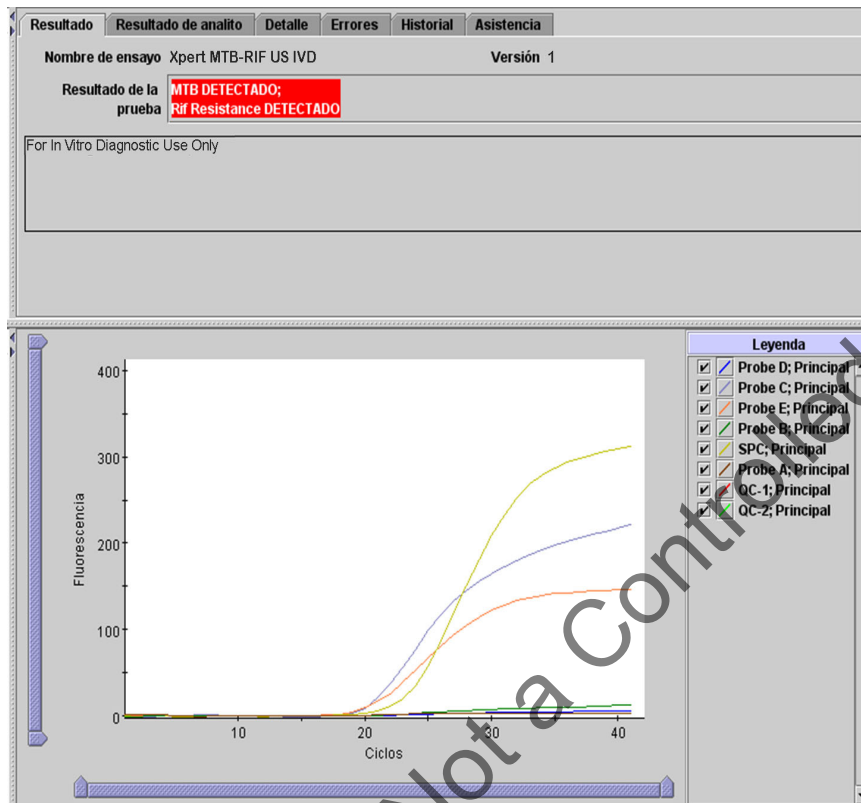


Figura 6. Ejemplo de un resultado MTB DETECTADO; Rif Resistance DETECTADO (MTB DETECTADO; Rif Resistance DETECTADO)

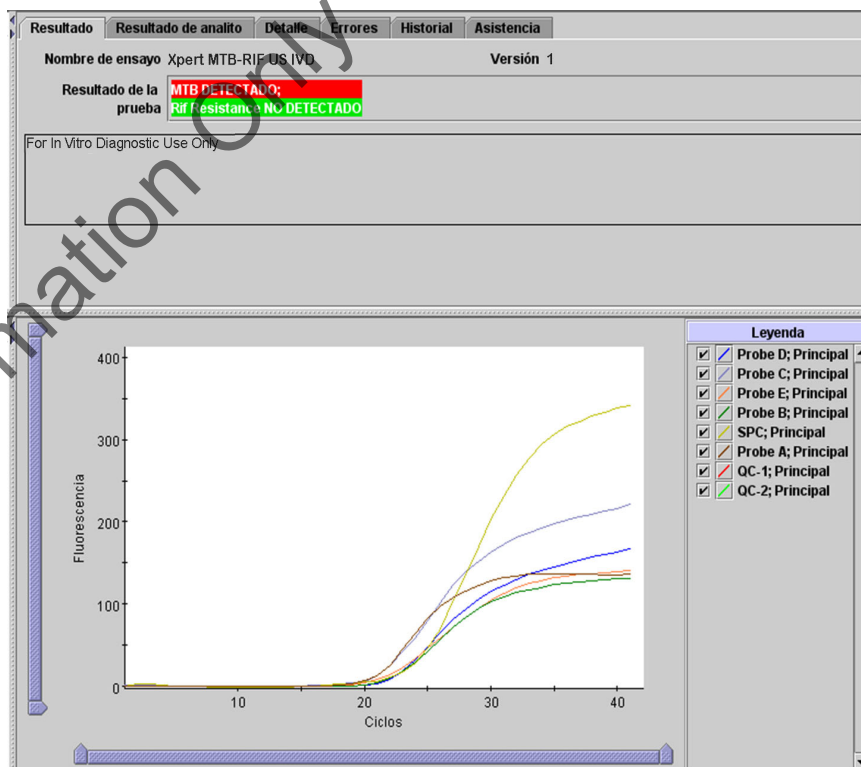


Figura 7. Ejemplo de un resultado MTB DETECTADO; Rif Resistance NOT DETECTED (MTB DETECTADO; Rif Resistance NOT DETECTED)

Rif Resistance NO DETECTADO)

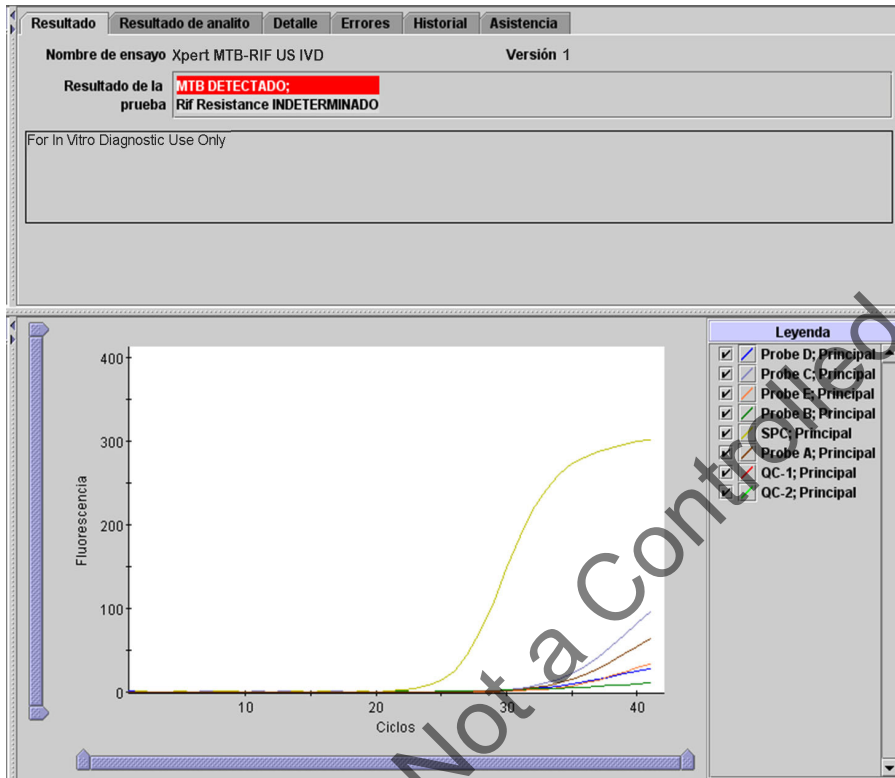


Figura 8. Ejemplo de un resultado MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE (MTB DETECTADO; Rif Resistance INDETERMINADO)

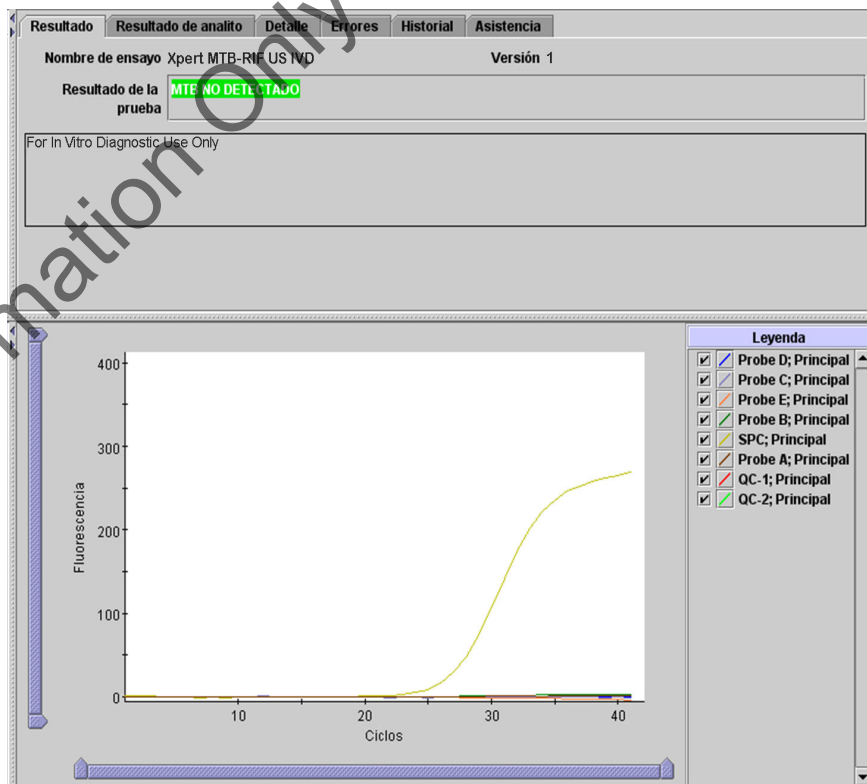


Figura 9. Ejemplo de un resultado MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)



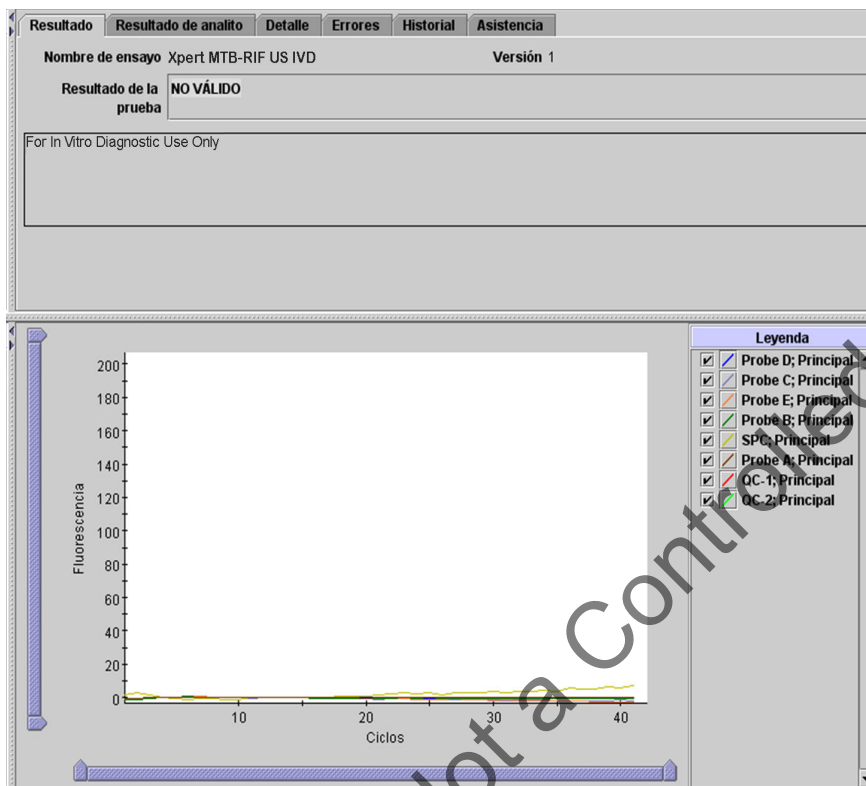


Figura 10. Ejemplo de un resultado INVALID (NO VÁLIDO)

### 11.1 Razones para repetir la prueba

Repita la prueba usando un nuevo cartucho si se produce uno de los siguientes resultados:

- Un resultado **INVALID (NO VÁLIDO)** indica que el control SPC falló. La muestra no se procesó correctamente o la PCR se inhibió.
- Un resultado de **ERROR** indica que el PCC (QC1 o QC2) ha fallado o se ha producido un fallo del sistema, y se ha interrumpido el ensayo. Estos errores se deben probablemente a que el tubo de reacción se llenó incorrectamente, se detectó un problema de integridad de la sonda del reactivo, se excedieron los límites de presión máxima o falló un módulo del GeneXpert.
- **NO RESULT (SIN RESULTADO)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detiene una prueba en curso.

### 11.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Si sobra sedimento reconstituido o esputo sin procesar, utilice siempre un reactivo para muestras nuevo para tratar el esputo antes de procesar el ensayo. Consulte el Apartado 9.1, Muestras de sedimentos de esputo concentrados o el Apartado 9.2, Muestras de esputo sin procesar.

Si sobra suficiente muestra tratada con el reactivo para muestras y no han pasado cuatro horas desde la preparación de la muestra, puede utilizar la muestra sobrante para preparar y procesar un nuevo cartucho inmediatamente en el instrumento GeneXpert.

#### Nota

Si se utiliza un instrumento Infinity, la repetición de la prueba debe iniciarse en módulos que estén designados como módulos STAT reservados.

Al repetir la prueba, utilice siempre un cartucho nuevo. Consulte el Apartado 9.3, Preparación del cartucho.

## 12. Limitaciones

- El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay se evaluó usando esputos inducidos o expectorados. El análisis de otras muestras clínicas (por ej., sangre, LCR, aspirado gástrico, heces, tejido, orina) no se ha evaluado y podría alterar el rendimiento de la prueba.
- Los sedimentos de esputo concentrados utilizados durante la evaluación del rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay se prepararon siguiendo los procedimientos de NALC-NaOH o NaOH recomendados por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC).<sup>8</sup> El uso de otros métodos de preparación de sedimentos podría alterar el rendimiento de la prueba.
- El Xpert MTB/RIF Assay no está indicado para utilizarse con muestras de esputo de pacientes tratados con antituberculosos, ya sea para determinar la cura bacteriológica o para monitorizar la respuesta terapéutica.
- Una prueba negativa no excluye la posibilidad de aislar el complejo MTB de la muestra de esputo. El Xpert MTB/RIF Assay debe utilizarse junto con un cultivo micobacteriano para reducir el riesgo de resultados negativos falsos, así como para recuperar el organismo para pruebas adicionales de caracterización y sensibilidad.
- Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de organismos viables.
- El Xpert MTB/RIF Assay no distingue entre las especies del complejo MTB (esto es, *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* y *M. orygis*). Además, es necesario realizar un cultivo para determinar si hay otras micobacterias distintas al complejo de la tuberculosis (MOTT) presentes además del complejo MTB.
- Podría observarse una sensibilidad reducida en pacientes pediátricos debido a la naturaleza difusa de la infección por MTB en los pulmones de este grupo de pacientes, y a las dificultades encontradas en la obtención de muestras adecuadas.
- Debido a la baja prevalencia de TB resistente a la rifampicina en los Estados Unidos y a las consecuencias de la resistencia a la rifampicina para el tratamiento, un laboratorio de referencia debe confirmar la presencia de mutaciones en el gen *rpoB* asociadas a resistencia a la rifampicina para todas las cepas del complejo MTB resistentes a la rifampicina determinadas mediante el Xpert MTB/RIF Assay. Además, deberán realizarse otras pruebas para detectar la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a otros fármacos para el tratamiento de la TB.
- Debido a que la detección del complejo MTB depende del número de organismos presentes en la muestra, la exactitud de los resultados depende de una correcta recogida, manipulación y conservación de las muestras. Se pueden obtener resultados erróneos en la prueba como consecuencia de una recogida incorrecta de la muestra, no seguir el procedimiento de recogida de muestras, problemas de manipulación o conservación, error técnico, confusión de muestras o concentración insuficiente del material de partida. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- No se ha evaluado el rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay con muestras de pacientes pediátricos.
- El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay depende de la competencia del usuario y del seguimiento correcto de los procedimientos del ensayo. Los errores de procedimiento del ensayo podrían provocar resultados positivos falsos o negativos falsos. Todos los usuarios del dispositivo deben contar con la formación debida en relación con el dispositivo.
- Un profesional sanitario formado deberá interpretar los resultados del ensayo en combinación con la historia clínica del paciente, los signos y síntomas clínicos, y los resultados de otras pruebas de diagnóstico.
- Podrían observarse interferencias en el ensayo en presencia de lidocaína (>20 % v/v), mucina (>1,5 % p/v), etambutol (>5 µg/ml), guaifenesina (>2,5 mg/ml), fenilefrina (>25 % v/v) o aceite del árbol del té (>0,008 % v/v).
- En estudios en los que se analizó *M. scrofulaceum* a una concentración de 10<sup>8</sup> UFC/ml, se observaron resultados positivos falsos con el Xpert MTB/RIF Assay.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o de las sondas pueden afectar a la detección de cepas nuevas o desconocidas de MDR-MTB o resistentes a rifampina, y producir un resultado negativo falso o un resultado falso de resistencia a rifampina en cepas sensibles a rifampina.

### 13. Valores esperados de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay

La probabilidad de que un resultado positivo de la prueba sea un positivo verdadero variará en función de la prevalencia de la tuberculosis en la población analizada, y de si el frotis de bacilos acidorresistentes (BAAR) es positivo o negativo.

En dos evaluaciones clínicas prospectivas multicéntricas del rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay en sujetos de los Estados Unidos con sospecha de TB activa, la prevalencia global de la enfermedad confirmada mediante cultivo fue del 13,2 %. De los sujetos con TB confirmada mediante cultivo, el 71,6 % dieron positivo en frotis BAAR.

#### 13.1 Valores predictivos para un resultado del Xpert MTB/RIF Assay

Los valores predictivos hipotéticos estimados positivos y negativos de detección de MTB para diferentes tasas de prevalencia de la detección de MTB con el Xpert MTB/RIF Assay se muestran en la Tabla 3. Estos cálculos se basan en prevalencias hipotéticas, y en la sensibilidad y la especificidad globales (en comparación con el cultivo) observadas en ensayos clínicos multicéntricos. La sensibilidad del Xpert MTB/RIF Assay para muestras con frotis BAAR positivos fue del 99,4 % (479/482) y la sensibilidad para muestras con frotis BAAR negativos fue del 67,2 % (135/201). La especificidad global del Xpert MTB/RIF Assay fue del 98,7 % (1355/1373). La prevalencia de MTB fue del 11,8 % en el primer estudio prospectivo estadounidense y del 14,2 % en el segundo estudio estadounidense.

Tabla 3. Valores predictivos hipotéticos de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB

Prevalencia de cultivo de MTB positivo	Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre		Probabilidad de cultivo de MTB negativo entre
	Xpert MTB/RIF DETECTED (MTB DETECTADO) Frotis BAAR pos.	Xpert MTB/RIF DETECTED (MTB/RIF DETECTADO) Frotis BAAR neg.	Xpert MTB/RIF NOT DETECTED (MTB/RIF NO DETECTADO)
1 %	89,69 %	13,67 %	99,90 %
2 %	94,61 %	24,24 %	99,80 %
3 %	96,38 %	32,65 %	99,70 %
4 %	97,29 %	39,51 %	99,59 %
5 %	97,84 %	45,20 %	99,48 %
10 %	98,97 %	63,52 %	98,91 %
11,8 %	99,14 %	67,71 %	98,70 %
14,2 %	99,30 %	72,18 %	98,39 %
20 %	99,54 %	79,67 %	97,59 %
40 %	99,83 %	91,27 %	93,82 %
50 %	99,88 %	94,00 %	91,01 %

### 13.2 Valores predictivos basados en dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay

Los valores predictivos hipotéticos estimados positivos y negativos de detección de MTB para diferentes tasas de prevalencia de la detección de MTB con el Xpert MTB/RIF Assay se muestran en la Tabla 4. Estos cálculos se basan en la prevalencias hipotética, y en la sensibilidad y la especificidad globales (en comparación con el cultivo) observadas en el segundo de los dos estudios multicéntricos donde se realizaron dos ensayos Xpert MTB/RIF Assay en cada sujeto. La sensibilidad de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay para muestras con frotis BAAR positivos fue del 100 % (133/133) y la sensibilidad para muestras con frotis BAAR negativos fue del 69,4 % (59/85). La especificidad global de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay fue del 97,9 % (746/762).

Tabla 4. Valores predictivos hipotéticos de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB<sup>a</sup>

Prevalencia de cultivo de MTB positivo	Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre		Probabilidad de cultivo de MTB negativo entre
	Dos Xpert MTB/RIF DETECTED (MTB/RIF DETECTADO), Frotis BAAR pos.	Dos Xpert MTB/RIF DETECTED (MTB/RIF DETECTADO) Frotis BAAR neg.	Dos Xpert MTB/RIF NOT DETECTED (MTB/RIF NO DETECTADO)
1 %	84,40 %	9,19 %	99,91 %
2 %	91,62 %	16,98 %	99,82 %
3 %	94,31 %	23,66 %	99,72 %
4 %	95,71 %	29,46 %	99,63 %
5 %	96,57 %	34,54 %	99,53 %
10 %	98,35 %	52,69 %	99,02 %
11,8 %	98,62 %	57,28 %	98,82 %
14,2 %	98,88 %	62,39 %	98,54 %
20 %	99,26 %	71,48 %	97,81 %
40 %	99,72 %	86,98 %	94,37 %
50 %	99,81 %	90,93 %	91,79 %

<sup>a</sup> La sensibilidad del 100 % de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay para sujetos con frotis BAAR positivo se consideró del 99,9 % en esta tabla.

### 13.3 Valores predictivos del resultado MTB DETECTED, Rif Resistance DETECTED (MTB DETECTADO, Rif Resistance DETECTADO) de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay

Los valores predictivos hipotéticos estimados para el resultado **MTB DETECTED, Rif Resistance DETECTED (MTB DETECTADO, Rif Resistance DETECTADO)** para diferentes tasas de prevalencia de sujetos con cultivo de MTB positivo y diferentes tasas de prevalencia de resistencia a la RIF entre sujetos con cultivo de MTB positivo se muestran en la Tabla 5. Estos cálculos están basados en prevalencias hipotéticas, y en la sensibilidad y la especificidad globales (en comparación con pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos [DST]) observadas en el primero de dos ensayos clínicos multicéntricos. La sensibilidad de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de resistencia a la RIF fue del 94,7 % (18/19) y la especificidad fue del 99,0 % (404/408). La prevalencia de TB en el estudio prospectivo de EE. UU. fue del 11,8 %. En la población estadounidense con TB, la prevalencia de resistencia a la rifampicina es aproximadamente del 1,8 %.<sup>5</sup>

Tabla 5. Valores predictivos hipotéticos de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente a las pruebas DST

Prevalencia de cultivo de MTB positivo	Prevalencia de resistencia a la RIF entre cultivos MTB positivos	Probabilidad de resistencia a la RIF en resultados MTB DETECTED Rif Resistance DETECTED (MTB DETECTADO Rif Resistance DETECTADO) del Xpert	Porcentaje de resultados MTB DETECTED Rif Resistance DETECTED (MTB DETECTADO Rif Resistance DETECTADO) del Xpert en la población	Probabilidad de resistencia a la RIF en los resultados MTB DETECTED, Rif Resistance NOT DETECTED (MTB DETECTADO, Rif Resistance NO DETECTADO) del Xpert
5 %	1,0 %	48,4 %	0,09 %	0,04 %
	1,5 %	58,6 %	0,11 %	0,06 %
	2,0 %	65,5 %	0,13 %	0,08 %
	10 %	91,2 %	0,47 %	0,45 %
	50 %	98,9 %	2,17 %	3,39 %
11,8 %	1,0 %	48,4 %	0,21 %	0,05 %
	1,5 %	58,6 %	0,26 %	0,07 %
	2,0 %	65,5 %	0,31 %	0,10 %
	10 %	91,2 %	1,11 %	0,51 %
	50 %	98,9 %	5,11 %	4,16 %
20 %	1,0 %	48,4 %	0,35 %	0,05 %
	1,5 %	58,6 %	0,44 %	0,07 %
	2,0 %	65,5 %	0,52 %	0,10 %
	10 %	91,2 %	1,88 %	0,54 %
	50 %	98,9 %	8,66 %	4,46 %

## 14. Características de rendimiento – Rendimiento clínico

### 14.1 Estudio 1

#### 14.1.1 Diseño del estudio

El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de ADN del complejo MTB y para la detección de resistencia a la RIF en muestras de esputo en comparación con los resultados del cultivo (sólido y líquido) seguido de pruebas de sensibilidad a fármacos (DST) se determinaron en un ensayo multicéntrico (estudio 1) con muestras de esputo prospectivas y archivadas, recogidas de poblaciones estadounidenses y no estadounidenses. Se analizó con el Xpert MTB/RIF Assay un único sedimento concentrado o muestra de esputo sobrantes del cultivo de referencia, preparados a partir de esputos inducidos o expectorados de sujetos del estudio con sospecha de tuberculosis. Todos los frotis BAAR se realizaron en sedimentos concentrados.

En el estudio 1 fueron elegibles las muestras de sujetos de 18 años o más con sospecha de tuberculosis pulmonar, que no hubieran recibido tratamiento para la TB o hubieran recibido menos de tres días de tratamiento; las muestras debían tener un volumen suficiente para su análisis en el Xpert MTB/RIF Assay, y contar con resultados de frotis BAAR, cultivo TB y pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos (DST). De las 1126 muestras elegibles y analizadas con el Xpert MTB/RIF Assay, 1096 se utilizaron en el análisis. Treinta muestras se excluyeron del análisis: 13 muestras debido a resultados sin determinar en el Xpert MTB/RIF Assay (esto es, INVALID [NO VÁLIDO], ERROR o NO RESULT [SIN RESULTADO]) y 17 muestras debido a contaminación del cultivo de MTB.

Las muestras se obtuvieron de sujetos del estudio  $\geq 18$  años, 62 % (n=679) varones, 36 % mujeres (n=396); en el 1,9 % (n=21) de los sujetos se desconocía el sexo. Los sujetos procedían de regiones geográficamente diversas: el 49 % (n=542) de EE. UU. (California, Nueva York y Florida) y el 51 % (n=554) de fuera de EE. UU. (Vietnam, Perú, Sudáfrica, México y Bangladesh). De las 542 muestras de los EE. UU., 450 se recogieron prospectivamente y 92 procedían de un banco de muestras archivadas; de las 554 muestras de fuera de Estados Unidos, 23 se recogieron prospectivamente y 531 procedían de un banco de muestras archivadas.

#### 14.1.2 Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB

Se recogieron de una a tres muestras de esputo de cada sujeto del estudio para utilizarlas en el ensayo clínico (se recogió 1 muestra de esputo del 33,9 % de los sujetos del estudio, 2 muestras de esputo del 44,2 % y 3 muestras de esputo del 22,0 %). En los casos en los que se recogió más de una muestra de un sujeto, se analizó con el Xpert MTB/RIF Assay la primera muestra con volumen suficiente. Si el resultado del ensayo fue no determinado (esto es, ERROR, INVALID [NO VÁLIDO] o NO RESULT [SIN RESULTADO]), se volvió a analizar la misma muestra si el volumen restante era suficiente. En total, el 1,2 % de las muestras analizadas (13/1126; IC del 95 %: 0,7 % a 2,0 %) tuvo resultados «sin determinar». De los 1096 sujetos con resultados del cultivo de MTB, el resultado del Xpert MTB/RIF Assay se obtuvo con la primera muestra en el 85,5 % de los sujetos, con la segunda muestra en el 11,2 % de los sujetos y con la tercera muestra en el 0,3 % de los sujetos. El estado del frotis BAAR de un sujeto se determinó mediante el resultado del frotis BAAR de la muestra y un resultado correspondiente en el Xpert MTB/RIF Assay. El estado del cultivo de MTB de un sujeto se definió en base al resultado del cultivo de MTB de todas las muestras de dicho sujeto.

El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de MTB en comparación con el cultivo de MTB, estratificado por el estado del frotis BAAR se muestra en la Tabla 6 y en la Tabla 7. Los resultados discordantes de cultivo de MTB positivo y Xpert MTB/RIF Assay **MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)** se sometieron a una evaluación ulterior mediante secuenciación bidireccional de la región *rpoB* del genoma de MTB. No se realizó un análisis de discordancia en muestras negativas en el cultivo de MTB.

**Tabla 6. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB en sujetos con frotis BAAR positivo**

		Cultivo		
		+	-	Total
Xpert MTB/ RIF Assay	MTB DETECTED (MTB DETECTADO)	350	1 <sup>a</sup>	351
	MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)	1 <sup>b</sup>	65	66
	<b>Total</b>	351	66	417
Sensibilidad = 99,7 % (350/351) con IC del 95 %: 98,4 % - 99,9 %				
Especificidad = 98,5 % (65/66) con IC del 95 %: 91,9 % - 99,7 %				

<sup>a</sup> El Xpert MTB/RIF Assay detectó MTB en una muestra con cultivo de MTB negativo. El resultado del cultivo se basó en una muestra de esputo de este sujeto.

<sup>b</sup> Una muestra positiva en el cultivo de MTB no fue detectada por el Xpert MTB/RIF Assay. Se determinó que el aislado del cultivo era MTB mediante análisis de secuenciación bidireccional.

**Tabla 7. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB en sujetos con frotis BAAR negativo**

		Cultivo		
		+	-	Total
Xpert MTB/ RIF Assay	MTB DETECTED (MTB DETECTADO)	89	7 <sup>a</sup>	96
	MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)	28 <sup>b</sup>	555	583
	<b>Total</b>	117	562	679
Sensibilidad = 76,1 % (89/117) con IC del 95 %: 67,6 % - 82,9 % Especificidad = 98,8 % (555/562) con IC del 95 %: 97,5 % - 99,4 %				

<sup>a</sup> El Xpert MTB/RIF Assay detectó MTB en siete muestras con cultivo de MTB negativo. Los resultados del cultivo se basaron en una muestra de esputo en tres sujetos, dos muestras de esputo en dos sujetos y tres muestras de esputo en dos sujetos.

<sup>b</sup> El Xpert MTB/RIF Assay no detectó veintiocho muestras con cultivo de MTB positivo. Se determinó que estos aislados del cultivo eran MTB mediante análisis de secuenciación bidireccional.

La sensibilidad general depende del porcentaje de sujetos con frotis BAAR positivo entre los sujetos con cultivo de MTB positivo. En el caso de las muestras recogidas prospectivamente de los sujetos de Estados Unidos del estudio 1, este porcentaje fue del 75,5 %, y la sensibilidad global fue del 93,8 %. La especificidad global fue del 98,7 % (IC del 95 %: 97,5 % - 99,4 %).

En el uso clínico, la sensibilidad global variará en función del porcentaje de pacientes con frotis BAAR positivo para tuberculosis en la población que se esté analizando; la sensibilidad global será inferior en una población analizada en la que la probabilidad de tener frotis BAAR positivo para tuberculosis sea menor, por ej., una población de pacientes con una prevalencia más alta de coinfección por el VIH.

#### 14.1.3 Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB por método de recogida

El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de MTB se determinó en comparación con el cultivo de MTB en muestras de esputo expectorado e inducido. Los resultados se muestran en la Tabla 8 y en la Tabla 9. De las 1096 muestras, 535 eran muestras expectoradas, 234 eran muestras inducidas y 327 se habían recogido con un método desconocido.

**Tabla 8. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB (expectorado)**

	Sujetos con frotis BAAR positivo	Sujetos con frotis BAAR negativo
<b>Sensibilidad</b>	99,6 % (271/272) IC del 95 %: 97,9 % - 99,9 %	79,0 % (75/95) IC del 95 %: 69,7 % - 85,9 %
<b>Especificidad</b>	97,6 % (164/168) IC del 95 %: 94,0 % - 99,1 %	

Tabla 9. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB (inducido)

	Sujetos con frotis BAAR positivo	Sujetos con frotis BAAR negativo
<b>Sensibilidad</b>	100 % (15/15) IC del 95 %: 79,6 % - 100 %	40,0 % (4/10) IC del 95 %: 16,8 % - 68,7 %
<b>Especificidad</b>	99,0 % (207/209) IC del 95 %: 96,6 % - 99,7 %	

#### 14.1.4 Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo por tipo de muestra

El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de MTB se determinó en comparación con el cultivo de MTB en muestras de esputo sin procesar y de sedimento de esputo concentrado. Los resultados se muestran en la Tabla 10 y en la Tabla 11. Entre las 1096 muestras, había 606 muestras de esputo sin procesar y 490 muestras de sedimentos de esputo concentrados.

Tabla 10. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB (esputo sin procesar)

	Sujetos con frotis BAAR positivo	Sujetos con frotis BAAR negativo
<b>Sensibilidad</b>	99,7 % (285/286) IC del 95 %: 98,0 % - 99,9 %	79,4 % (77/97) IC del 95 %: 70,3 % - 86,2 %
<b>Especificidad</b>	97,8 % (218/223) IC del 95 %: 94,9 % - 99,0 %	

Tabla 11. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al cultivo de MTB (sedimento concentrado)

	Sujetos con frotis BAAR positivo	Sujetos con frotis BAAR negativo
<b>Sensibilidad</b>	100 % (65/65) IC del 95 %: 94,4 % - 100 %	60,0 % (12/20) IC del 95 %: 38,7 % - 78,1 %
<b>Especificidad</b>	99,3 % (402/405) IC del 95 %: 97,8 % - 99,7 %	

#### 14.1.5 Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente a las pruebas de susceptibilidad a fármacos de la RIF

La sensibilidad a fármacos (DST) a la rifampicina se determinó en los aislados de cultivos MTB positivos utilizando los métodos de proporciones de agar con medios Middlebrook o Lowenstein-Jensen, o el ensayo BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE. El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de mutaciones genéticas asociadas a la resistencia a la RIF se determinó en comparación con los resultados de DST de los aislados de cultivos de MTB. De los 1096 sujetos elegibles y analizados con el Xpert MTB/RIF Assay, 1082 se utilizaron en el análisis. Catorce sujetos se excluyeron del análisis: seis sujetos tuvieron un resultado **MTB DETECTED, Rif Resistance INDETERMINATE (MTB DETECTADO, Rif Resistance INDETERMINADO)** en el Xpert MTB/RIF Assay y ocho sujetos con cultivos MTB positivos no tuvieron resultados en las pruebas DST.

El Xpert MTB/RIF Assay notifica los resultados de detección de mutaciones asociadas a resistencia a la RIF únicamente cuando el dispositivo detecta el complejo MTB. Los resultados discordantes se sometieron a una evaluación ulterior mediante secuenciación bidireccional de la región *rpoB* del genoma de MTB. Los resultados globales se muestran en la Tabla 12.



Tabla 12. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente a DST

		DST			Total
		Resistente a la RIF	Sensible a la RIF	DST no realizada Cultivo de TB negativo	
Xpert MTB/RIF Assay	MTB DETECTED, Rif Resistance DETECTED (MTB DETECTADO, Rif Resistance DETECTADO)	18	4 <sup>a</sup>	0	22
	MTB DETECTED, Rif Resistance NOT DETECTED (MTB DETECTADO, Rif Resistance NO DETECTADO)	1 <sup>b</sup>	404	7	412
	MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO) <sup>c</sup>	2	26	620	648
	<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>434</b>	<b>627</b>	<b>1082</b>
Sensibilidad: 94,7 % (18/19) con IC del 95 %: 75,4 %-99,1 % Especificidad: 99,0 % (404/408) con IC del 95 %: 97,5 %-99,6 %					

<sup>a</sup> De las cuatro muestras discordantes que resultaron sensibles a la RIF en las pruebas DST y dieron Rif Resistance DETECTED (Rif Resistance DETECTADO) en el Xpert MTB/RIF Assay, una resultó sensible a la RIF y tres fueron resistentes a la RIF en la secuenciación bidireccional.

<sup>b</sup> Una muestra discordante que resultó resistente a la RIF en las pruebas DST y dio Rif Resistance NOT DETECTED (Rif Resistance NO DETECTADO) en el Xpert MTB/RIF Assay, resultó resistente a la RIF en la secuenciación bidireccional.

<sup>c</sup> No se detectó MTB y, por consiguiente, no fue posible determinar la detección de mutaciones asociadas a la resistencia a la RIF.

Se notificó Rif Resistance INDETERMINATE (Rif Resistance INDETERMINADO) en el 1,3 % (6/447, IC del 95 %: 0,6 % - 2,9 %) del total de las muestras con MTB detectado en el Xpert MTB/RIF Assay; en el 0,28 % (1/351, IC del 95 %: 0,01 % a 1,58 %) de las muestras con frotis BAAR positivo y en el 5,21 % (5/96; IC del 95 %: 2,24 % a 11,62 %) de las muestras con frotis BAAR negativo.

## 14.2 Estudio 2

### 14.2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico prospectivo (estudio 2) en varios lugares de Estados Unidos, así como en Sudáfrica y Brasil. El rendimiento del MTB/RIF Assay se evaluó como alternativa a la microscopía de frotis BAAR teñidos fluorescentes como ayuda a la determinación de la necesidad de continuar el aislamiento de infecciones de transmisión aérea en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar activa. Los resultados del Xpert MTB/RIF Assay de dos muestras de esputo seriados en sujetos del estudio con sospecha de tuberculosis pulmonar activa se compararon con los resultados de frotis BAAR teñidos fluorescentes de las mismas muestras; a un subconjunto de sujetos se les analizó una tercera muestra de esputo mediante frotis BAAR, pero no mediante el Xpert MTB/RIF Assay. A cada muestra se le hizo un cultivo de complejo MTB empleando medios de cultivo líquidos y sólidos, con la proliferación micobacteriana confirmada para las pruebas de susceptibilidad de fármacos del complejo MTB y de la rifampicina realizadas mediante el método de proporciones con agar Middlebrook. El estudio 2 también se diseñó para evaluar el rendimiento clínico del Xpert MTB/RIF Assay utilizando muestras de esputo recogidas prospectivamente en poblaciones con infección por VIH y sin dicha infección.

Los criterios de inclusión del estudio eran: sujetos mayores de 18 años, con sospecha de tuberculosis pulmonar, que no hubieran recibido tratamiento antituberculosis o hubieran recibido dicho tratamiento menos de 48 horas en los 180 días previos a la recogida de la primera muestra de esputo, y que se hubiera determinado o documentado que tenían o no el VIH. Los sujetos se incluyeron en el análisis si produjeron al menos dos muestras de esputo recogidas en un volumen suficiente para el análisis mediante Xpert MTB/RIF Assay, frotis BAAR y cultivo de MTB, y si se disponía de resultados interpretables de los tres métodos. En algunos lugares se recogió una tercera muestra analítica sobre la base de los protocolos de las normas asistenciales. De los 992 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y de los que se disponía los análisis pertinentes, treinta y dos (3,2 %) fueron excluidos del análisis: 7 por ausencia de resultados de cultivos y 3 por contaminación del cultivo de MTB. Veintidós sujetos (2,2 %) fueron excluidos debido a resultados no determinados del Xpert MTB/RIF Assay (esto es, **INVALID [NO VÁLIDO]**, **ERROR** o **NO RESULT [SIN RESULTADO]**). Por lo tanto, se utilizaron 960 sujetos en el análisis sobre la base del primer resultado del Xpert MTB/RIF Assay. Veinte de los 22 sujetos excluidos del análisis sobre la base del primer resultado del Xpert MTB/RIF Assay obtuvieron resultados válidos con la segunda muestra analítica del Xpert MTB/RIF Assay, por lo que el análisis basado en dos muestras analíticas del Xpert MTB/RIF Assay incluyó un total de 980 sujetos.

El 62 % de los sujetos del estudio eran varones y el 38 % eran mujeres. El 65 % de los sujetos eran de EE. UU. y el 35 % eran de otros lugares. El 45 % de los sujetos del estudio estaban infectados por el VIH y el 55 % no lo estaban. Los esputos expectorados e inducidos representaron el 59,6 % y el 33,6 % de las muestras, respectivamente; el 7 % de las muestras de esputo estaban sin especificar. El 28 % de las muestras eran esputos sin procesar y el 72 % eran sedimentos de esputo concentrados.

### 14.2.2 Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay como predictor de los resultados de frotis BAAR teñidos fluorescentes seriados

De los 215 sujetos del estudio con complejo MTB confirmado mediante cultivo (el 14,2 % [88/618] de los sujetos de EE. UU. y el 37,1 % [127/342] de los sujetos de otros lugares), en el 99 % de los sujetos (el 97 % de los sujetos de EE. UU. y el 100 % de los sujetos de otros lugares) con sospecha de tuberculosis pulmonar en los que se detectó el complejo MTB mediante microscopía de frotis BAAR de dos o tres muestras de esputo seriadas también se detectó dicho complejo mediante el análisis de un solo esputo con el Xpert MTB/RIF Assay. Los resultados de los análisis de dos muestras de esputo con el Xpert MTB/RIF Assay detectaron el complejo MTB en todos los sujetos con frotis BAAR positivo (el 100 % de los sujetos de EE. UU. y el 100 % de los sujetos de otros lugares).

Un solo resultado negativo del Xpert MTB/RIF Assay predijo la ausencia de tuberculosis pulmonar con frotis BAAR positivo con un valor predictivo negativo (VPN) global del 99,7 % (el 99,6 % en EE. UU. y el 100 % en otros lugares). Dos resultados negativo seriados del Xpert MTB/RIF Assay predijeron la ausencia de tuberculosis pulmonar con frotis BAAR positivo con un VPN global del 100 %.

### 14.2.3 Un resultado del Xpert MTB/RIF Assay como predictor de los resultados de frotis BAAR teñidos fluorescentes seriados

La Tabla 13 y la Tabla 14 presentan el rendimiento global de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay comparado con los resultados del cultivo de MTB, estratificado por resultado del frotis BAAR (Tabla 13). La Tabla 14 es una comparación lado a lado del rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente al resultado combinado de dos frotis BAAR en sujetos de EE. UU. y de otros lugares (N=960).

La sensibilidad global de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay en sujetos con frotis BAAR positivo y negativo (sobre la base de dos frotis BAAR) fue del 98,5 % (IC del 95 %: 94,6 %, 99,6 %) y del 54,8 % (IC del 95 %: 44,1 %, 65,0 %) respectivamente, y la especificidad global fue del 98,7 % (IC del 95 %: 97,5 %, 99,3 %). Un resultado de «MTB DETECTED» (MTB NO DETECTADO) del Xpert MTB/RIF Assay se asoció a una probabilidad de resultados positivos en los cultivos de MTB o en los frotis BAAR del 0,4 % en los sujetos de EE. UU. y del 0,0 % en los sujetos de otros lugares.

**Tabla 13. Rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay estratificado por dos frotis BAAR con relación al cultivo de MTB en EE. UU. y otros lugares Sujetos**

		Cultivo						Total
		Positivo			Negativo			
		Frotis BAAR +	Frotis BAAR -	Cultivo global +	Frotis BAAR +	Frotis BAAR -	Cultivo global -	
Xpert MTB/RIF Assay	Positivo	129	46	175	1	9	10 <sup>a</sup>	185
	Negativo	2	38	40	17	718	735	775
	Total	131	84	215	18 <sup>b</sup>	727	745	960

**Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay en los frotis positivos:**

Sensibilidad: 98,5 % (129/131), IC del 95 %: 94,6 %, 99,6 %

Especificidad: 94,4 % (17/18), IC del 95 %: 74,2 %, 99,0 %

**Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay en los frotis negativos:**

Sensibilidad: 54,8 % (46/84), IC del 95 %: 44,1 %, 65,0 %

Especificidad: 98,8 % (718/727), IC del 95 %: 97,7 %, 99,4 %

Prevalencia de cultivo de MTB positivo: 22,4% (215/960)

Prevalencia de cultivo de MTB positivo en sujetos de EE. UU.: 14,2% (88/618)

Prevalencia de cultivo de MTB positivo en sujetos de otros lugares: 37,1% (127/342)

Porcentaje de sujetos con frotis BAAR positivo entre los sujetos con cultivo de MTB positivo: 60,9% (131/215)

Probabilidad global de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con un resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay: 5,2 % (40/775), IC del 95 %: 3,8 %, 7,0 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con un resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de EE. UU.): 2,4 % (13/539), IC del 95 %: 1,4 %, 4,1 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con un resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de otros lugares): 11,4 % (27/236), IC del 95 %: 8,0 %, 16,1 %

Probabilidad global de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con un resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay: 0,3 % (2/775), IC del 95 %: <0,1 %, 0,9 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con un resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de EE. UU.): 0,4 % (2/539), IC del 95 %: 0,1 %, 1,3 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con un resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de otros lugares): 0,0 % (0/236), IC del 95 %: 0,0 %, 1,6 %

<sup>a</sup> De las 10 muestras que dieron negativo en los cultivos de MTB y positivo en el Xpert MTB/RIF Assay, 5 mostraron proliferación de micobacterias no tuberculosas (MNT). El complejo MTB se aisló e identificó utilizando métodos de la norma asistencial no asociados al protocolo del estudio en 4 de las 5 muestras.

<sup>b</sup> De las 18 muestras que dieron negativo en los cultivos de MTB y positivo en los frotis BAAR, 14 mostraron proliferación de MNT.

Un Xpert MTB/RIF Assay se asoció a una sensibilidad del 81,4 % (IC del 95 %: 75,7 %, 86,0 %) para identificar sujetos con cultivo de MTB positivo, frente a una sensibilidad del 60,9 % (IC del 95 %: 54,3 %, 67,2 %) en el caso de dos frotis BAAR.

**Tabla 14. Comparación del rendimiento de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay frente a dos frotis BAAR, y cada uno de estos frente al cultivo de MTB en sujetos de EE. UU. y de otros lugares**

Un resultado del Xpert MTB/RIF Assay		Cultivo			Dos frotis BAAR		Cultivo		
		Positivo	Negativo	Total			Positivo	Negativo	Total
Xpert	Positivo	175	10	185	Frotis BAAR	Positivo	131	18	149
	Negativo	40	735	775		Negativo	84	727	811
	Total	215	745	960		Total	215	745	960
Sensibilidad:		81,4 % (IC del 95 %: 75,7, 86,0)			Sensibilidad:		60,9 % (IC del 95 %: 54,1, 67,5)		
Especificidad:		98,7 % (IC del 95 %: 97,5, 99,3)			Especificidad:		97,6 % (IC del 95 %: 96,2, 98,6)		
Prevalencia en EE. UU.		14,2 % (IC del 95 %: 11,7, 17,2)			Prevalencia en EE. UU.		14,2 % (IC del 95 %: 11,7, 17,2)		
VPP:		94,9 % (IC del 95 %: 87,7, 98,0)			VPP:		77,2 % (IC del 95 %: 66,8, 85,1)		
VPN:		97,6 % (IC del 95 %: 95,9, 98,6)			VPN:		95,0 % (IC del 95 %: 92,8, 96,5)		
Prevalencia en otros lugares:		37,1 % (IC del 95 %: 32,2, 42,4)			Prevalencia en otros lugares:		37,1 % (IC del 95 %: 32,2, 42,4)		
VPP		94,3 % (IC del 95 %: 88,2, 97,4)			VPP		100 % (IC del 95 %: 94,8, 100)		
VPN		88,6 % (IC del 95 %: 83,9, 92,0)			VPN		79,0 % (IC del 95 %: 73,8, 83,5)		

En los sujetos de EE. UU., el VPN de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay fue del 97,6 % (IC del 95 %: 95,9 %, 98,6 %) mientras que el VPN de dos resultados de frotis BAAR fue del 95,0 % (IC del 95 %: 92,8 %, 96,5 %) con una prevalencia de TB del 14,2 % en sujetos de EE. UU. La diferencia en los VPN fue del 2,6 % con un IC del 95 %: 1,2 %, 4,2 %.

#### 14.2.4 Dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay como predictor de los resultados de frotis BAAR teñidos fluorescentes

La Tabla 15 y la Tabla 16 presentan el rendimiento global de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay comparado con los resultados del cultivo de MTB, estratificado por resultado del frotis BAAR (Tabla 15). La Tabla 16 compara el rendimiento de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay frente al resultado combinado de dos frotis BAAR en sujetos de EE. UU. y de otros lugares (N=980).

La sensibilidad global de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay en sujetos con frotis BAAR positivo y negativo (sobre la base de dos frotis BAAR) fue del 100,0 % (IC del 95 %: 97,2 %, 100,0 %) y del 69,4 % (IC del 95 %: 59,0 %, 78,2 %) respectivamente, y la especificidad global fue del 97,9 % (IC del 95 %: 96,6 %, 98,7 %). No se observó ningún resultado positivo en cultivo de MTB y positivo en frotis BAAR en sujetos con dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay negativos seriados.

**Tabla 15. Rendimiento de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay estratificado por dos frotis BAAR con relación al cultivo de MTB en EE. UU. y otros lugares Sujetos**

		Cultivo						Total
		Positivo			Negativo			
		Frotis BAAR +	Frotis BAAR -	Cultivo global +	Frotis BAAR +	Frotis BAAR -	Cultivo global -	
Xpert MTB/RIF Assay	Positivo	133	59	192	1	15	16 <sup>a</sup>	208
	Negativo	0	26	26	17	729	746	772
	Total	133	85	218	18 <sup>b</sup>	744	762	980

**Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay en los frotis positivos:**

Sensibilidad: 100 % (133/133), IC del 95 %: 97,2 %, 100 %

Especificidad: 94,4 % (17/18), IC del 95 %: 74,2 %, 99,0 %

**Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay en los frotis negativos:**

Sensibilidad: 69,4 % (59/85), IC del 95 %: 59,0 %, 78,2 %

Especificidad: 98,0 % (729/744), IC del 95 %: 96,7 %, 98,8 %

Prevalencia de cultivo de MTB positivo:

22,2% (218/980)

Prevalencia de cultivo de MTB positivo en sujetos de EE. UU.:

14,4% (91/633)

Prevalencia de cultivo de MTB positivo en sujetos de otros lugares: 36,6% (127/347)

Porcentaje de sujetos con frotis BAAR positivo entre los sujetos con un resultado de cultivo de MTB positivo: 61,0% (133/218)

Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay: 3,4 % (26/772), IC del 95 %: 2,3 %, 4,9 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de EE. UU.): 1,5 % (8/544), IC del 95 %: 0,7 %, 2,9 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de otros lugares): 7,9 % (18/228), IC del 95 %: 5,1 %, 12,1 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay: 0,0 % (0/772), IC del 95 %: 0,0 %, 0,5 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de EE. UU.): 0,0 % (0/544), IC del 95 %: 0,0 %, 0,7 %

Probabilidad de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay (sujetos de otros lugares): 0,0 % (0/228), IC del 95 %: 0,0 %, 1,7 %

<sup>a</sup> De las 16 muestras que dieron negativo en los cultivos de MTB y positivo en el Xpert MTB/RIF Assay, 6 mostraron proliferación de micobacterias no tuberculosas (MNT). El complejo MTB se aisló e identificó utilizando métodos de la norma asistencial no asociados al protocolo del estudio en 4 de las 6 muestras.

<sup>b</sup> De las 18 muestras que dieron negativo en los cultivos de MTB y positivo en los frotis BAAR, 14 mostraron proliferación de MNT.

La Tabla 16 compara el rendimiento de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay y dos frotis BAAR con el cultivo de MTB. Los resultados del Xpert MTB/RIF Assay identificaron el 88,1 % (IC del 95 %: 83,1 %, 91,7 %) de los sujetos positivos en cultivo de MTB, frente al 61,0 % (IC del 95 %: 54,4 %, 67,2 %) de aquellos con dos frotis BAAR positivos.

**Tabla 16. Comparación del rendimiento de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay frente a dos frotis BAAR, y cada uno de estos frente al cultivo de MTB en sujetos de EE. UU. y de otros lugares**

Un resultado del Xpert MTB/RIF Assay		Cultivo			Dos frotis BAAR		Cultivo		
		Positivo	Negativo	Total			Positivo	Negativo	Total
Xpert	Positivo	192	16	208	Frotis BAAR	Positivo	133	18	151
	Negativo	26	746	772		Negativo	85	744	829
	Total	218	762	980		Total	218	762	980
Sensibilidad:		88,1 % (IC del 95 %: 83,1, 91,7)			Sensibilidad:		61,0 % (IC del 95 %: 54,4, 67,2)		
Especificidad:		97,9 % (IC del 95 %: 96,6, 98,7)			Especificidad:		97,6 % (IC del 95 %: 96,3, 98,5)		
Prevalencia en EE. UU.		14,4 % (IC del 95 %: 11,9, 17,3)			Prevalencia en EE. UU.		14,4 % (IC del 95 %: 11,9, 17,3)		
VPP:		93,3 % (IC del 95 %: 86,1, 96,9)			VPP:		77,8 % (IC del 95 %: 67,6, 85,5)		
VPN:		98,5 % (IC del 95 %: 97,1, 99,3)			VPN:		94,9 % (IC del 95 %: 92,8, 96,5)		
Prevalencia en otros lugares		36,6 % (IC del 95 %: 31,7, 41,8)			Prevalencia en otros lugares:		36,6 % (IC del 95 %: 31,7, 41,8)		
VPP		91,6 % (IC del 95 %: 85,2, 95,4)			VPP		100 % (IC del 95 %: 94,8, 100)		
VPN		92,1 % (IC del 95 %: 87,9, 94,9)			VPN		79,4 % (IC del 95 %: 74,3, 83,8)		

En los sujetos de EE. UU., el VPN de dos resultados del Xpert MTB/RIF Assay fue del 98,5 % (IC del 95 %: 97,1 %, 99,3 %) mientras que el VPN de dos resultados de frotis BAAR fue del 94,9 % (IC del 95 %: 92,8 %, 96,5 %) cuando la prevalencia de TB en sujetos de EE. UU. fue del 14,4 %.

La Tabla 17 presenta información detallada del rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay frente al de los frotis BAAR en relación con el tiempo transcurrido entre la recogida de las muestras de esputo en los sujetos de EE. UU.

**Tabla 17. Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay frente a la microscopía de frotis BAAR en relación con el tiempo transcurrido entre la recogida de muestras de esputo**

Resultados de Xpert	Resultados de frotis BAAR
<b>Un resultado de Xpert</b> <b>Sensibilidad = 85,2 % (75/88)</b> Especificidad = 99,2 % (526/530) Prevalencia = 14,2 % (88/618) VPN = 97,6 % (526/539) Probabilidad de sujetos con cultivos de MTB positivos y frotis BAAR positivos entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay = 0,4 % (2/539)	Datos no analizados para un frotis BAAR
<b>Dos resultados del Xpert</b> <b>Sensibilidad = 91,2 % (83/91)</b> Especificidad = 98,9 % (536/542) Prevalencia = 14,4 % (91/633) VPN = 98,5 % (536/544) Probabilidad de sujetos con cultivos de MTB positivos y frotis BAAR positivos entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay = 0,0 % (0/544)	<b>Dos resultados de frotis BAAR</b> <b>Sensibilidad = 69,2 % (63/91)</b> Especificidad = 96,7 % (524/542) Prevalencia = 14,4 % (91/633) VPN = 94,9 % (524/552)

**Tabla 17. Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay frente a la microscopía de frotis BAAR en relación con el tiempo transcurrido entre la recogida de muestras de esputo (continuación)**

Resultados de Xpert	Resultados de frotis BAAR
<p><b>Dos resultados del Xpert con dos muestras de esputo recogidas con 8 o más horas de diferencia<sup>a</sup></b></p> <p><b>Sensibilidad = 92,5 % (49/53)</b>            Especificidad = 98,9 % (342/346)            Prevalencia = 13,3 % (53/399)            VPN = 98,9 % (342/346)</p> <p>Probabilidad de sujetos con cultivos de MTB positivos y frotis BAAR positivos entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay = 0,0 %</p>	<p><b>Dos resultados de frotis BAAR con dos muestras recogidas con 8 o más horas de diferencia<sup>a</sup></b></p> <p><b>Sensibilidad = 71,7 % (38/53)</b>            Especificidad = 98,0 % (339/346)            Prevalencia = 13,3 % (53/399)            VPN = 95,8 % (339/354)</p>
<p><b>Dos resultados del Xpert con dos muestras recogidas con menos de 8 horas de diferencia<sup>b</sup></b></p> <p><b>Sensibilidad = 89,5 % (34/38)</b>            Especificidad = 99,0 % (194/196)            Prevalencia = 16,2 % (38/234)            VPN = 98,0 % (194/198)</p> <p>Probabilidad de pacientes con cultivos de MTB positivos y frotis BAAR positivos entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay = 0,0 %</p>	<p><b>Dos resultados de frotis BAAR con dos muestras recogidas con menos de 8 de diferencia<sup>b</sup></b></p> <p><b>Sensibilidad = 65,8 % (25/38)</b>            Especificidad = 99,4 % (185/196)            Prevalencia = 16,2 % (38/234)            VPN = 93,4 % (185/198)</p>
<p>En ningún sujeto se analizaron tres muestras con el Xpert MTB/RIF Assay</p>	<p><b>Tres resultados de frotis BAAR</b></p> <p><b>Sensibilidad = 60,4 % (29/48)</b>            Especificidad = 96,6 % (284/294)            Prevalencia = 14,0 % (48/342)            VPN = 93,7 % (284/303)</p>
	<p><b>Tres resultados de frotis BAAR con tres muestras recogidas con 8 o más horas de diferencia<sup>c</sup></b></p> <p><b>Sensibilidad = 69,2 % (9/13)</b>            Especificidad = 95,7 % (112/117)            Prevalencia = 10,0 % (13/130)            VPN = 96,6 % (112/116)</p>
	<p><b>Tres resultados de frotis BAAR con tres muestras recogidas con menos de 8 horas de diferencia<sup>d</sup></b></p> <p><b>Sensibilidad = 57,1 % (20/35)</b>            Especificidad = 97,2 % (172/177)            Prevalencia = 16,5 % (35/212)            VPN = 92,0 % (172/187)</p>

<sup>a</sup> El tiempo transcurrido entre la recogida de la primera muestra de esputo y la de la segunda es de 8 horas o más.

<sup>b</sup> El tiempo transcurrido entre la recogida de la primera muestra de esputo y la de la segunda es de menos de 8 horas.

<sup>c</sup> El tiempo transcurrido entre la recogida de la primera muestra de esputo y la de la segunda fue de 8 horas o más, y el tiempo transcurrido entre la recogida de la segunda muestra de esputo y la de la tercera fue de 8 horas o más.

<sup>d</sup> Tres frotis BAAR con menos de 8 horas significa que al menos uno de los intervalos de tiempo entre la recogida de muestras fue de menos de 8 horas.

La Tabla 13, la Tabla 14, la Tabla 15, la Tabla 16 y la Tabla 17 presentan datos en los que los resultados de esputo sin procesar y sedimentos de esputo están combinados. La Tabla 18 es un resumen del VPN exclusivo de los sujetos de EE. UU., categorizado por esputo sin procesar y sedimentos de esputo concentrados.

Tabla 18. Resumen del VPN de esputo sin procesar y sedimentos de esputo concentrados en sujetos de EE. UU.<sup>a, b</sup>

		Esputo sin procesar (%) [IC del 95 %]	Sedimentos de esputo concentrados (%) [IC del 95 %]
Un resultado de Xpert	Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay	3,7 % (9/242) [1,7 %, 6,9 %]	1,3 % (4/297) [0,4 %, 3,4 %]
	Probabilidad de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con un resultado negativo en el Xpert MTB/RIF Assay	0,8 % (2/242) [0,1 %, 3,0 %]	0,0 % (0/297) [0,0 %, 1,2 %]
Dos resultados del Xpert	Probabilidad de cultivo de MTB positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay	2,5 % (6/239) [0,9 %, 5,4 %]	0,7 % (2/283) [0,1 %, 2,5 %]
	Probabilidad de cultivo de MTB positivo y frotis BAAR positivo entre los sujetos con resultados negativos en el Xpert MTB/RIF Assay	0,0 % (0/239) [0,0 %, 1,5 %]	0,0 % (0/283) [0,0 %, 1,3 %]

<sup>a</sup> Valor predictivo negativo (VPN) = (1 – % de probabilidad)

<sup>b</sup> Prevalencia de cultivo de MTB positivo entre sujetos de EE. UU. = 14,3 %

**Nota** En el caso de dos resultados del Xpert, la tabla anterior solo incluye pares de muestras en los que tanto la primera muestra como la segunda fueron del mismo tipo. En 239 muestras, tanto los primeros análisis como los segundos se hicieron con muestras de esputo sin procesar; en 283 muestras, tanto los primeros análisis como los segundos se hicieron con sedimentos de esputo concentrados; en 2 pares, la primera muestra fue de esputo sin procesar y la segunda fue de sedimento de esputo concentrado (los datos no se incluyen en la tabla anterior, pero los pares de muestras mostraron resultados 100 % concordantes); finalmente, en 20 pares, la primera muestra fue un sedimento de esputo concentrado y la segunda fue de esputo sin procesar (los datos no se incluyen en la tabla anterior, pero los pares de muestras mostraron resultados 100 % concordantes).

#### 14.3 Rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay en una población con VIH

Para comparar el rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay en sujetos infectados por VIH y no infectados por VIH, se analizaron datos del estudio 2 por estado de los frotis de las muestras y estado de VIH de la población. La Tabla 19 y la Tabla 20 comparan las sensibilidades y especificidades de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay en muestras obtenidas de sujetos infectados por VIH y no infectados por VIH estratificadas por resultados de frotis BAAR positivo y frotis BAAR negativo, respectivamente. Tanto en sujetos infectados por VIH como en sujetos no infectados por VIH, la sensibilidad del Xpert MTB/RIF Assay para la detección del complejo MTB fue superior en las muestras con frotis BAAR positivo (100,0 % y 97,8 %, respectivamente) que en las muestras con frotis BAAR negativo (52,1 % y 58,3 %, respectivamente). Estos datos se resumen en la Tabla 20.

Tabla 19. Comparación de la sensibilidad y la especificidad de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay en sujetos infectados por VIH y no infectados por VIH, solamente frotis BAAR positivo

Xpert MTB/RIF	Global	Infectados por VIH	No infectados por VIH	Diferencia (IC del 95 %)
<b>Sensibilidad</b>	98,5 % (129/131)	100 % (39/39)	97,8 % (90/92)	2,2 % (-0,8%, 5,2%)
<b>Especificidad</b>	94,4 % (17/18)	100 % (7/7)	90,9 % (10/11)	9,1 % (-7,9%, 26,1%)



**Tabla 20. Comparación de la sensibilidad y la especificidad de un resultado del Xpert MTB/RIF Assay en sujetos infectados por VIH y no infectados por VIH, solamente frotis BAAR negativo**

Xpert MTB/RIF	Global	Infectados por VIH	No infectados por VIH	Diferencia (IC del 95 %)
<b>Sensibilidad</b>	54,8 % (46/84)	52,1 % (25/48)	58,3 % (21/36)	-6,3 % (-27,7%, 15,2%)
<b>Especificidad</b>	98,8 % (718/721)	98,2 % (332/338)	99,2 % (386/389)	-1,0 % (-2,7%, 0,7%)

## 15. Características de rendimiento – Rendimiento clínico

### 15.1 Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica del Xpert MTB/RIF Assay se evaluó frente a 62 aislados de *Mycobacterium tuberculosis* bien caracterizados, representativos de la diversidad geográfica y fenotípica. La Tabla 21 enumera 26 cepas sensibles a la rifampicina y 36 cepas resistentes a la rifampicina según las pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos (DST).

Los resultados **MTB DETECTED; Rif Resistance NOT DETECTED (MTB DETECTADO; Rif Resistance NO DETECTADO)** del Xpert, en comparación con las pruebas DST, mostraron una exactitud del 87 % (67/77) en pruebas con réplicas válidas de 26 cepas sensibles a la rifampicina que se analizaron por triplicado. Una réplica en 78 pruebas no fue válida y no se repitió. Tres de las cepas sensibles en las pruebas DST (consulte la nota a pie de página «c» en la Tabla 21) y con resistencia a la rifampicina en el Xpert MTB/RIF Assay tenían mutaciones de resistencia a la rifampicina según el análisis de secuenciación del ADN. Se notificó un resultado **MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE (MTB DETECTADO; Rif Resistance INDETERMINADO)** para una de tres réplicas de la cepa natural TDR 33. Los resultados **MTB DETECTED; Rif Resistance DETECTED (MTB DETECTADO; Rif Resistance DETECTADO)** del Xpert MTB/RIF Assay, en comparación con las pruebas DST, mostraron una exactitud del 100 % (107/107) en pruebas con réplicas válidas de 36 cepas resistentes a la rifampicina que se analizaron por triplicado. Una réplica en 108 pruebas no fue válida y no se repitió. La Tabla 21 muestra los resultados por cepa.

**Tabla 21. Reactividad analítica (inclusividad) del Xpert MTB/RIF Assay**

ID de la cepa	Origen	Sensibilidad mediante DST <sup>a</sup>	Sensibilidad mediante Xpert <sup>b</sup>
TDR 116	Corea del Sur	R	R
TDR 21	RD Congo	R	R
TDR 28 <sup>c</sup>	Bangladesh	R	R
TDR 191 <sup>c</sup>	Perú	R	R
TDR 125	Brasil	R	R
TDR 34	Bangladesh	R	R
TDR 73	Perú	R	R
TDR 35	Bangladesh	R	R
TDR 190 <sup>c</sup>	España	R	R
TDR 117	Corea del Sur	R	R
TDR 129	Brasil	R	R
TDR 186 <sup>c</sup>	Marruecos	R	R
TDR 59 <sup>c</sup>	Burundi	R	R
TDR 185 <sup>c</sup>	Nigeria	R	R
TDR 6	Bangladesh	R	R
TDR 19	Azerbaijan	R	R
TDR 148	Nepal	R	R

Tabla 21. Reactividad analítica (inclusividad) del Xpert MTB/RIF Assay (continuación)

ID de la cepa	Origen	Sensibilidad mediante DST <sup>a</sup>	Sensibilidad mediante Xpert <sup>b</sup>
TDR 13 <sup>c</sup>	Bangladesh	R	R
TDR 12	Bangladesh	R	R
H37Rv <sup>d</sup>	Cepa de laboratorio	S	S
TDR 22	RD Congo	S	S
TDR 29	Azerbaijan	S	S
TDR 33	Bélgica	S	S
CDC 1551 <sup>c</sup>	EE. UU.	S	S
TDR 146 <sup>c</sup>	Nepal	S	S
TDR 78 <sup>c</sup>	Corea del Sur	S	S
TDR 54 <sup>c</sup>	Bangladesh	S	S
TDR 215 <sup>c</sup>	Perú	S	S
TDR 158 <sup>c</sup>	Perú	S	S
TDR 178 <sup>c</sup>	Guinea	S	S
TDR 64 <sup>c</sup>	Sudáfrica	S	S
97-05193	Perú	R	R
97-05201	Perú	R	R
97-06877	Perú	R	R
97-08341	Perú	R	R
97-12004	Perú	R	R
97-17582	Perú	R	R
97-18875	Perú	R	R
97-20784	Perú	R	R
97-20985	Perú	R	R
99-09120	Perú	R	R
99-R396	Perú	R	R
01-R0612	Pekín	R	R
02-R1141	Pekín	R	R
02-R1794	Pekín	R	R
02-R1840	Pekín	R	R
03-R1517	Pekín	R	R
TDR 0116	Corea del Sur	R	R
01-R1403 <sup>e</sup>	Perú	S	R
97-15246 <sup>e</sup>	Perú	S	R
98-R839 <sup>e</sup>	Perú	S	R
99-R460	Perú	S	S
99-R485	Perú	S	S
00-06461	EE. UU.	S	S
00-R0222	Perú	S	S

Tabla 21. Reactividad analítica (inclusividad) del Xpert MTB/RIF Assay (continuación)

ID de la cepa	Origen	Sensibilidad mediante DST <sup>a</sup>	Sensibilidad mediante Xpert <sup>b</sup>
00-R0454	EE. UU.	S	S
00-R0460	Perú	S	S
01-10979	EE. UU.	S	S
01-1118	Perú	S	S
02-02880	EE. UU.	S	S
02-03222	Perú	S	S
02-R0040	Perú	S	S

<sup>a</sup> R=resistente a la RIF, S=sensible a la RIF

<sup>b</sup> R=mutaciones de resistencia a la RIF detectadas, S=mutaciones de resistencia a la RIF no detectadas

<sup>c</sup> Se utilizó ADN; no se dispuso de cepas cultivadas cuantificadas.

<sup>d</sup> La cepa ATCC H37Rv de referencia se analizó como célula y ADN.

<sup>e</sup> Aislado sensible a la rifampicina en la DST, pero resistente a la rifampicina según la secuencia de ADN y el Xpert MTB/RIF Assay.

Otras 5 cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, esto es, *M. africanum* (taxid:33894), *M. bovis* (taxid:1765), *M. canettii* (taxid:78331), *M. caprae* (taxid:115862) y *M. microti* (taxid:1806), no se analizaron en húmedo, sino *in silico*, para determinar la reactividad o la inclusividad analíticas. Los resultados de los análisis *in silico* predicen una probabilidad de amplificación y detección muy alta con el Xpert MTB/RIF Assay. Consulte la Tabla 22.

Tabla 22. Alineación de los cebadores y las sondas con las secuencias *rpoB* de *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. caprae* y *M. microti*

Organismo del complejo MTB	Alineación de secuencias (número de residuos idénticos) del cebador/sonda del Xpert MTB/RIF Assay con los organismos del complejo MTB							
	RpoB For1	RpoB For2	RpoB Rev	RpoB sonda A <sup>a</sup>	RpoB sonda B <sup>a</sup>	RpoB sonda C <sup>a</sup>	RpoB sonda D <sup>a</sup>	RpoB sonda E <sup>a</sup>
<i>Mycobacterium africanum</i> (taxid:33894) <sup>b</sup>	24/24	24/24	23/24	17/17	24/24	17/17	18/18	18/18
<i>Mycobacterium bovis</i> (taxid:1765) <sup>b</sup>	24/24	24/24	23/24	17/17	24/24	17/17	18/18	18/18
<i>Mycobacterium canettii</i> (taxid:78331) <sup>b</sup>	24/24	24/24	23/24	17/17	24/24	17/17	18/18	18/18
<i>Mycobacterium caprae</i> (taxid:115862) <sup>b</sup>	24/24	24/24	23/24	17/17	24/24	17/17	18/18	18/18
<i>Mycobacterium microti</i> (taxid:1806) <sup>b</sup>	24/24	24/24	23/24	17/17	24/24	17/17	18/18	18/18

<sup>a</sup> Alineación de secuencias de sondas hecha sin ninguna secuencia matriz.

<sup>b</sup> taxid: identificador único para un organismo en la base de datos taxonómica del NCBI.

## 15.2 Especificidad analítica (exclusividad)

Se analizaron 132 microorganismos diferentes, que representan patógenos respiratorios habituales en el tubo digestivo y las vías respiratorias, a una concentración mínima de  $10^8$  UFC/ml (o ADN a  $1 \times 10^7$  copias/ml) para bacterias y hongos; una concentración de  $10^5$  TCID50/ml (o ácido nucleico a  $2 \times 10^9$  copias/ml) para virus; una concentración de  $10^6$  cuerpos elementales (CE) por ml para clamidia; y una concentración de  $10^6$  UFC/ml para dos micobacterias no tuberculosas. Consulte la Tabla 23. La especificidad analítica del Xpert MTB/RIF Assay es del 100 % a una concentración de  $10^8$  UFC/ml (o de ADN a  $1 \times 10^7$  copias/ml) para bacterias y hongos; una concentración de  $10^5$  TCID50/ml (o de ácido nucleico a  $2 \times 10^9$  copias/ml) para virus, y una concentración de  $10^6$  cuerpos elementales (CE) por ml para clamidia. La especificidad analítica del Xpert MTB/RIF Assay es del 100 % a una concentración de  $10^8$  UFC/ml para 21 de las 24 micobacterias no tuberculosas (MNT) analizadas. Se observó reactividad cruzada en una de tres réplicas con *M. scrofulaceum* a  $10^8$  UFC/ml; sin embargo, no se observó reactividad cruzada a  $10^7$  UFC/ml. Dos NTM (*M. genavense* y *M. smegmatis*) no se analizaron por encima de  $10^6$  UFC/ml debido a un crecimiento deficiente. La especificidad analítica del Xpert MTB/RIF Assay es del 100 % a una concentración de  $10^6$  UFC/ml para estos 2 organismos. Se incluyeron controles positivos y negativos en el estudio.

Tabla 23. Microorganismos analizados en relación con la especificidad analítica

<i>Acinetobacter baumannii</i>	Virus gripal humano B <sup>a</sup>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Metapneumovirus humano	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Actinomyces israelii</i> <sup>b</sup>	Virus paragripales humanos tipo 1	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	Virus paragripales humanos tipo 2	<i>Neisseria sicca</i>
Adenovirus	Virus paragripales humanos tipo 3	<i>Nocardia asteroides</i> <sup>b</sup>
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>c</sup>	Virus respiratorio sincitial humano A <sup>a</sup>	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i> <sup>b</sup>
<i>Bacillus cereus</i>	Virus respiratorio sincitial humano B <sup>a</sup>	<i>Pasteurella multocida</i> subsp. <i>tigris</i>
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i> <sup>b</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Bordetella parapertussis</i> <sup>b</sup>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa KPC-3	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i> <sup>b</sup>	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i> subsp. <i>pneumophila</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>mesenteroides</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Rinovirus cepa 1A
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i> subsp. <i>morganii</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Dublín</i>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <sup>b</sup>	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>typhimurium</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i>	<i>Serratia marcescens</i> subsp. <i>marcescens</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <sup>b</sup>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Shigella sonnei</i>

Tabla 23. Microorganismos analizados en relación con la especificidad analítica (continuación)

<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i>	<i>Staphylococcus capitis</i> subsp. <i>capitis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Cytomegalovirus	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Staphylococcus hominis</i> subsp. <i>hominis</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Streptococcus constellatus</i> subsp. <i>constellatus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
Enterovirus tipo 71/NY	<i>Mycobacterium simiae</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>
<i>Escherichia coli</i> productora de CTX-M-15 ESBL	<i>Mycobacterium szulgai</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i>
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
Virus del herpes simple tipo 1 <sup>a</sup>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Virus del herpes simple tipo 2 <sup>a</sup>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>b</sup>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
Virus gripal humano A <sup>a</sup>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> subsp. <i>enterocolitica</i>

<sup>a</sup> Se utilizó ARN o ADN genómico; las concentraciones analizadas variaron de  $3,1 \times 10^9$  a  $1,2 \times 10^{11}$  copias/ml.

<sup>b</sup> Se utilizó ADN genómico; las concentraciones analizadas variaron de  $1 \times 10^7$  a  $1 \times 10^{10}$  copias/ml.

<sup>c</sup> Se utilizó ADN genómico; concentración analizada a  $3,2 \times 10^8$  copias/ml.

La posible reactividad cruzada de 25 microorganismos que no pudieron analizarse en húmedo usando organismos enteros o ácido nucleico se evaluó mediante análisis *in silico*. Veinte de los 25 microorganismos analizados no revelaron ningún potencial de reactividad cruzada. Consulte la Tabla 24, la Tabla 25 y la Tabla 26.

Cinco aislados demostraron un leve potencial de reactividad cruzada que podría dar lugar a resultados positivos falsos con el Xpert MTB/RIF Assay. Consulte la Tabla 27.

**Tabla 24. Microorganismos sin reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico* (RpoB For1 + RpoB Rev sonda)**

Microorganismo	Acceso	Puntuación máx.	Cob. de solicitud	Valor E	Identidad
<i>Kingella oralis</i> Taxid:505	GU561427.1	16,4	69 %	20	100 %
<i>Legionella micdadei</i> Taxid:451	NR_041791.1	18,3	34 %	3,6	100 %
<i>Nocardia brasiliensis</i> Taxid:37326	JN215639.1	40,1	73 %	0,000003	100 %
<i>Streptomyces anulatus</i> Taxid:1892	AB431435.1	28,2	61 %	0,026	100 %
<i>Histoplasma capsulatum</i> Taxid:339724	XM_001536322.1	28,2	28 %	1,5	100 %
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ( <i>Ajellomyces dermatitidis</i> ) Taxid:559298	XM_002624017.1	28,2	48 %	1,5	100 %
<i>Penicillium</i> spp. Taxid:500485	XM_002566094.1	30,2	38 %	2	95 %
<i>Rhizopus</i> spp. Taxid:4847	AY847625.1	22,3	28 %	8,1	93 %
<i>Scedosporium</i> spp. Taxid:563467	HQ231813.1	18,3	57 %	23	100 %
Virus de la rubéola Taxid:111041	AB588191.1	24,3	97 %	2,4	100 %
Virus del sarampión Taxid:884098	JN635408.1	22,3	22 %	36	100 %
Rubulavirus Taxid:11164	EU606317.1	22,3	22 %	13	100 %
Virus varicela-zóster Taxid:10335	JQ972914.1	22,3	89 %	45	100 %
<i>Mycobacterium franklinii</i> Taxid:948102	HQ662080.1	22,3	83 %	0,36	100 %
<i>M. massiliense</i> , <i>M. bolletii</i> , <i>M. abscessus</i> <i>subsp. bolletii</i> Taxid:319705	NC_018150.2	32,2	100 %	0,21	95 %

**Tabla 24. Microorganismos sin reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico* (RpoB For1 + RpoB Rev sonda) (continuación)**

Microorganismo	Acceso	Puntuación máx.	Cob. de solicitud	Valor E	Identidad
<i>Mycobacterium chimaera</i> Taxid:222805	AY943187.1	26,3	83 %	0,016	90 %
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> Taxid:1770	AF057479.1	36,2	85 %	0,005	100 %
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>silvaticum</i> Taxid:44282	AY544889.1	28,2	85 %	0,004	94 %
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>hominissuis</i> Taxid:439334	AP012555.1	30,2	100 %	0,15	100 %
<i>Mycobacterium immunogenum</i> Taxid:83262	HM454251.1	32,2	48 %	5E-04	95 %

**Tabla 25. Microorganismos sin reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico* (RpoB For2 + RpoB Rev sonda)**

Microorganismo	Acceso	Puntuación máx.	Cob. de solicitud	Valor E	Identidad
<i>Kingella oralis</i> Taxid:505	GU561427.1	14,4	57 %	79	100 %
<i>Legionella micdadei</i> Taxid:451	X57520.1	18,3	55 %	3,6	100 %
<i>Nocardia brasiliensis</i> Taxid:37326	DQ085110.1	38,2	46 %	0,00001	100 %
<i>Streptomyces anulatus</i> Taxid:1892	AB431435.1	28,2	71 %	0,026	100 %
<i>Histoplasma capsulatum</i> Taxid:339724	XM_001536322.1	28,2	28 %	1,5	100 %
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ( <i>Ajellomyces dermatitidis</i> ) Taxid:559298	XM_002625196.1	30,2	30 %	0,38	100 %
<i>Penicillium</i> spp. Taxid:500485	XM_002565312.1	30,2	44 %	2	91 %
<i>Rhizopus</i> spp. Taxid:4847	HM130700.1	20,3	73 %	32	100 %
<i>Scedosporium</i> spp. Taxid:563467	AY625497.1	20,3	44 %	5,7	100 %

**Tabla 25. Microorganismos sin reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico* (RpoB For2 + RpoB Rev sonda) (continuación)**

Microorganismo	Acceso	Puntuación máx.	Cob. de solicitud	Valor E	Identidad
Virus de la rubéola Taxid:111041	AB588191.1	24,3	81 %	2,4	100 %
Virus del sarampión Taxid:884098	JN635410.1	24,3	38 %	9,1	100 %
Rubulavirus Taxid:11161	BK005918.1	24,3	85 %	3,2	100 %
Virus varicela-zóster Taxid:10335	JQ972914.1	20,3	91 %	177	100 %
<i>Mycobacterium franklinii</i> Taxid:948102	HQ662038.1	22,3	83 %	0,36	100 %
<i>M. massiliense</i> , <i>M. bolletii</i> , <i>M. abscessus</i> <i>subsp. bolletii</i> Taxid:319705	NC_018150.2	32,2	100 %	0,21	100 %
<i>Mycobacterium chimaera</i> Taxid:222805	AY943187.1	40,1	91 %	1E-06	96 %
<i>Mycobacterium avium</i> <i>subsp. paratuberculosis</i> Taxid:1770	AF057479.1	36,2	59 %	0,005	100 %
<i>Mycobacterium avium</i> <i>subsp. silvaticum</i> Taxid:44282	AY544889.1	28,2	79 %	0,004	94 %
<i>Mycobacterium avium</i> <i>subsp. hominissuis</i> Taxid:439334	AF012555.1	32,2	100 %	0,38	100 %
<i>Mycobacterium immunogenum</i> Taxid:83262	HQ662101.1	24,3	36 %	0,13	100 %

**Tabla 26. Microorganismos sin reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico* (Todas las sondas RpoB sin ninguna secuencia matriz)**

Microorganismo	Acceso	Puntuación máx.	Cob. de solicitud	Valor E	Identidad
<i>Kingella oralis</i> Taxid:505	0	0	0 %		0
<i>Legionella micdadei</i> Taxid:451	AF367743.1	33,7	72 %	0,0001	72 %
<i>Norcardia brasiliensis</i> Taxid:37326	DQ085110.1	77	100 %	4E-17	81 %



**Tabla 26. Microorganismos sin reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico***  
**(Todas las sondas RpoB sin ninguna secuencia matriz) (continuación)**

Microorganismo	Acceso	Puntuación máx.	Cob. de solicitud	Valor E	Identidad
<i>Streptomyces anulatus</i> Taxid:1892	U64692.1	26,5	27 %	0,14	86 %
<i>Histoplasma capsulatum</i> Taxid:339724	XM_001538897.1	30,1	27 %	0,63	91 %
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ( <i>Ajellomyces dermatitidis</i> ) Taxid:559298	XM_002623914.1	28,3	18 %	2,3	100 %
<i>Penicillium</i> spp. Taxid:500485	XM_002557696.1	30,1	20 %	3,5	100 %
<i>Rhizopus</i> spp. Taxid:4847	AY147870.1	22,9	15 %	8,8	0
<i>Scedosporium</i> spp. Taxid:563467	0	0	0 %		0
Virus de la rubéola Taxid:111041	0	0	0 %		0
Virus del sarampión Taxid:884098	0	0	0 %		0
Rubulavirus Taxid:11161	0	0	0 %		0
Virus varicela-zóster Taxid:10335	0	0	0 %		0
<i>Mycobacterium franklinii</i> Taxid:948102	HQ662092.1	24,3	88 %	0,16	100 %
<i>M. massiliense,</i> <i>M. bolletii, M.</i> <i>abscessus</i> <i>subsp. bolletii</i> Taxid:319705	DQ987717.1	75,8	75 %	3E-14	92 %
<i>Mycobacterium chimaera</i> Taxid:222805	AY943187.1	91,7	100 %	6E-22	90 %
<i>Mycobacterium avium</i> <i>subsp.</i> <i>paratuberculosis</i> Taxid:1770	CP005928.1	83,8	100 %	4E-17	89 %
<i>Mycobacterium avium</i> <i>subsp. silvaticum</i> Taxid:44282	AY544889.1	107	100 %	8E-27	90 %
<i>Mycobacterium avium</i> <i>subsp. hominissuis</i> Taxid:439334	AP012555.1	107	100 %	1E-24	90 %

**Tabla 26. Microorganismos sin reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico***  
(Todas las sondas RpoB sin ninguna secuencia matriz) (continuación)

Microorganismo	Acceso	Puntuación máx.	Cob. de solicitud	Valor E	Identidad
<i>Mycobacterium immunogenum</i> Taxid:83262	HM454251.1	95,1	97 %	1E-22	87 %

**Tabla 27. Microorganismos con posible reactividad cruzada predicha mediante análisis *in silico***

<i>Mycobacterium kumamontonense</i>
<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Tsukamurella spp.</i>
<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>

### 15.3 Sensibilidad analítica (límite de detección)

Se realizaron estudios para determinar el límite de detección (LD) de aislados humanos de *Mycobacterium tuberculosis* y el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) de *Mycobacterium bovis*, diluidos en esputo humano y en sedimento de esputo humano. El LD es la concentración más baja notificada en UFC/ml que puede distinguirse de forma reproducible de las muestras negativas con una confianza del 95 %. Se evaluaron 20 réplicas a entre cinco y ocho concentraciones y se determinó el límite de detección mediante análisis probit, con la excepción del análisis realizado con células de la cepa mutante de *M. tuberculosis* TDR125 resistente a la rifampicina en sedimento de esputo, que solo se analizó a una concentración, en 40 réplicas. Consulte la Tabla 28.

**Tabla 28. Datos del análisis probit y LD asumido en UFC/ml**

Microorganismo (cepa)	Tipo de muestra	LD estimado	LD asumido
<i>M. bovis</i> (BCG)	Espudo	486	525
	Sedimento de esputo	703	700
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Espudo	414	600
	Sedimento de esputo	2046	3000
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Espudo	872	1000
	Sedimento de esputo	ND (No determinado) <sup>a</sup>	4000

<sup>a</sup> Sin determinar (S/D) por análisis probit.

#### 15.4 Estudio de sustancias interferentes

El rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay se evaluó en presencia de 32 sustancias potencialmente interferentes. Las sustancias endógenas potencialmente interferentes podían incluir, entre otras, sangre, pus (leucocitos), células de las vías respiratorias, mucina, ADN humano y ácido gástrico del estómago. Otras sustancias potencialmente interferentes podían ser anestésicos, antibióticos, antibacterianos, antituberculosos, antivirales, broncodilatadores, broncodilatadores inhalados, vacunas antigripales intranasales con virus vivo, colutorios germicidas, reactivos para el procesamiento de muestras, medicamentos con *Pneumocystis jirovecii*, medicamentos antialérgicos homeopáticos, corticosteroides nasales, geles nasales, nebulizadores nasales, anestésicos orales, expectorantes orales, tampones neutralizantes y tabaco. Estas sustancias se indican en la Tabla 29 junto con los principios activos y las concentraciones analizadas. Se incluyeron muestras positivas y negativas en este estudio. Las muestras positivas se analizaron cerca del límite de detección analítico usando una cepa H37Rv sensible a rifampicina inactivada y una cepa TDR6 resistente a la rifampicina inactivada (mutante de sonda E). Ambas cepas se analizaron en 8 réplicas. Las muestras negativas, constituidas por la sustancia sin la cepa de MTB, se analizaron por sustancia en 8 réplicas para determinar el efecto del control de procesamiento de muestras (SPC) sobre el rendimiento. Se observó inhibición del Xpert MTB/RIF Assay en presencia de lidocaína al 30 %; mucina al 5 % y 2,5 %; etambutol a concentraciones de 50 µg/ml, 25 µg/ml y 10 µg/ml; guaifenesina a una concentración de 5 mg/ml; fenilefrina al 100 % y al 50 %; y aceite del árbol del té del 0,5 % al 0,015 %, y se obtuvo un resultado **MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)** negativo falso o un resultado **Rif Resistance INDETERMINATE (Rif Resistance INDETERMINADO)**.

Tabla 29. Sustancias potencialmente interferentes en el Xpert MTB/RIF Assay

Sustancia	Descripción/Principio activo	Concentración analizada
Sangre (humana)		5 % (v/v)
Colutorio germicida	Gluconato de clorhexidina (0,12 %), solución al 20 %	20 % (v/v)
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NaCl al 2 %	0,5 % (v/v) en NaCl al 1 %
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NaCl al 2 %	0,5 % (v/v) en NaCl al 1 %
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NaCl al 2 % más citrato 25 mM	0,5% (v/v) en NALC al 1 % NaCl más citrato 12,5 mM
Ácido gástrico	Solución de pH 3 a 4 en agua, neutralizada con bicarbonato de sodio	100 % (v/v)
ADN/células humanas	HELA 229	10 <sup>6</sup> células/ml
Antimicótico; Antibiótico	Suspensión oral de nistatina, 20 %	20 % (v/v)
Leucocitos (humanos)	Matriz de leucocitos/pus (30 % de capa leucocitaria, 30 % de plasma, 40 % de PBS)	100 % (v/v)
Anestésicos (intubación endotraqueal)	Lidocaína HCl al 4 %	20 % a 30 % (v/v)
Soluciones nebulizadoras	NaCl al 5 % (p/v)	5 % (p/v)
Mucina	Mucina al 5 % (p/v)	1,5 % a 5 % (p/v)
Antibacteriano sistémico	Levofloxacino 25 mg/ml	5 mg/ml
Corticosteroides nasales	Fluticasona 500 mcg/nebulización	5 µg/ml
Broncodilatadores inhalados	Sulfato de albuterol 2,5 mg/3 ml	50 µg/ml; 100 µg/ml
Anestésicos orales	Orajel (benzocaína al 20 %)	5 % (p/v)
Antivirales	Aciclovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml
Antibiótico en forma de pomada nasal	Neosporina (bacitracina 400 U, neomicina 3,5 mg, polimixina B 5000 U)	5 % (p/v)
Tabaco	Nicogel (extracto de tabaco al 40 %)	0,5 % (p/v)
Antituberculosos	Estreptomina 1 mg/ml	25 µg/ml

Tabla 29. Sustancias potencialmente interferentes en el Xpert MTB/RIF Assay (continuación)

Sustancia	Descripción/Principio activo	Concentración analizada
Antituberculosos	Etambutol 1 mg/ml	5 µg/ml a 50 µg/ml
Antituberculosos	Isoniacida 1 mg/ml	50 µg/ml
Expectorantes orales	Guaifenesina (400 mg/comprimido)	2,5 mg/ml; 5 mg/ml
Antituberculosos	Pirazinamida 10 mg/ml	100 µg/ml
Gel nasal (homeopático)	Gel Zicam	50 % (p/v)
Spray nasal	Fenilefrina 0,5 %	25 % a 100 % (v/v)
Antituberculosos	Rifampicina 1 mg/ml	25 µg/ml
Medicamento antialérgico (homeopático)	Aceite de árbol del té (<5 % cineola, >35 % terpineno-4-01)	0,008 % a 0,5 % (v/v)
Vacuna antigripal intranasal con virus vivo	Vacuna antigripal con virus vivo	5 % (v/v)
Medicamentos para <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pentamidina	300 ng/ml
Broncodilatador	Epinefrina (formulación inyectable)	1 mg/ml
Tampón neutralizante	Tampón neutralizante XPR-plus™	Fosfato >67 mM

### 15.5 Estudio de contaminación por arrastre

Se llevó a cabo un estudio para demostrar que el posible arrastre y contaminación cruzada no se produce cuando se utilizan cartuchos autónomos de un solo uso del Xpert MTB/RIF Assay. El estudio consistió en una muestra negativa procesada en el mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra muy positiva que contenía BCG de *M. bovis* a una concentración de aproximadamente  $1 \times 10^6$  UFC/ml añadida a tampón TET. Esto se repitió 20 veces en cuatro módulos GeneXpert, para un total de 42 ciclos que arrojaron 20 muestras positivas y 22 negativas. Las 20 muestras positivas se notificaron correctamente como **MTB DETECTED; Rif Resistance NOT DETECTED (MTB DETECTADO; Rif Resistance NO DETECTADO)** y las 22 muestras negativas se notificaron correctamente como **MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)**.

### 15.6 Estudio de resistencia a la RIF

Debido a la baja prevalencia de resistencia a la rifampicina, se llevó a cabo un ensayo no clínico adicional para valorar el rendimiento del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de mutaciones genéticas asociadas a la resistencia a la RIF en aislados clínicos sensibles y resistentes a la RIF bien caracterizados, añadidos a una mezcla de esputo MTB negativo conocido. Cincuenta alícuotas de mezclas de esputo humano negativas para MTB se mezclaron aleatoriamente entre las positivas para el análisis. La sensibilidad y la especificidad del Xpert MTB/RIF Assay para la detección de mutaciones asociadas a resistencia a la RIF, en comparación con pruebas de sensibilidad a fármacos usando métodos Middlebrook de proporciones en agar, fueron 97,7 % (85/87) con IC del 95 %: 92,0 %-99,4 %; y 90,8 % (89/98) con IC del 95 %: 83,5 %-95,1 %, respectivamente.

De las 11 muestras con resultados discordantes para la RIF, la secuenciación bidireccional fue concordante con el resultado del Xpert MTB/RIF Assay en 10 de las 11 muestras y fue discordante en 1 de las 11 muestras.

## 16. Reproducibilidad

La reproducibilidad del Xpert MTB/RIF Assay se evaluó en tres centros con muestras constituidas por cepas cultivadas de *M. tuberculosis* añadidas a una mezcla de esputo humano negativo para MTB. Las muestras se prepararon a niveles de concentración que representaban positivos bajos (~1X LD) y positivos moderados (2-3X LD) de cepas sensibles a RIF y para cepas resistentes a la RIF. También se incluyeron miembros negativos en el grupo de muestras, constituidos por una mezcla de esputos humanos negativos para MTB. Se analizó un grupo de cinco muestras en cinco días diferentes por dos usuarios distintos tres veces al día en tres centros (30 pruebas en cada centro = 2 usuarios x 5 días x 3 réplicas por día). Para el estudio se utilizó un lote de kit de reactivos del Xpert MTB/RIF Assay. El porcentaje de concordancia correspondiente a cada miembro del grupo de muestras se presenta por centro en la Tabla 30.

Tabla 30. Resumen de datos de reproducibilidad – Concordancia por centro del estudio/instrumento

Muestra	Centro 1 (Infinity-80)	Centro 2 (GeneXpert Dx)	Centro 3 (Infinity-48)	% de concordancia total por muestra
MTB/resistente a la RIF 2-3X LD	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)
MTB/resistente a la RIF 1X LD	93,3 % (28/30)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	95,6 % (86/90)
MTB/sensible a la RIF 2-3X LD	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)
MTB/sensible a la RIF 1X LD	96,7 % (29/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	98,9 % (89/90)
Negativo	100,0 % (30/30)	100,0 % (29/29)	100,0 % (30/30)	100,0 % (89/89) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Una muestra tuvo un resultado «sin determinar» después de la prueba inicial y tras la repetición de la prueba.

La reproducibilidad del Xpert MTB/RIF Assay también se evaluó en términos de la señal fluorescente expresada en valores de umbral del ciclo (Ct) para cada diana detectada. La media, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de los componentes entre centros, entre días, entre usuarios y entre análisis de cada miembro del grupo de muestras se presentan en la Tabla 31. Un análisis se define como el análisis de las tres muestras de cada miembro del grupo de muestras realizado por un usuario en un centro y en un día determinados.

Tabla 31. Resumen de los datos de reproducibilidad<sup>a</sup>

Sonda	Diana		Concordancia/ número total (%)	Ct medio	Entre centros		Entre días		Entre usuarios		Entre ciclos		Total	
	MTB/ RIF	Conc (LD)			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
A	POS/R	2-3X	90/90 (100)	26,23	0,19	0,7	0,09	0,4	0,00	0,0	1,36	5,2	1,37	5,2
	POS/R	1X	86/90 (95,6)	27,13	0,00	0,0	0,78	2,9	0,00	0,0	1,74	6,4	1,91	7,0
	POS/S	2-3X	90/90 (100)	25,89	0,00	0,0	0,38	1,5	0,00	0,0	1,43	5,5	1,48	5,7
	POS/S	1X	89/90 (89,9)	27,25	0,00	0,0	0,00	0,0	0,36	1,3	1,28	4,7	1,33	4,9
	Neg.	Neg.	89/89 (100)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
B	POS/R	2-3X	90/90 (100)	38,41	0,26	0,7	0,72	1,9	0,00	0,0	1,59	4,1	1,76	4,6
	POS/R	1X	86/90 (95,6)	38,47	0,00	0,0	0,82	2,1	0,16	0,4	1,68	4,4	1,88	4,9
	POS/S	2-3X	90/90 (100)	27,01	0,00	0,0	0,33	1,2	0,00	0,0	1,42	5,3	1,46	5,4
	POS/S	1X	89/90 (89,9)	28,21	0,03	0,1	0,00	0,0	0,34	1,2	1,25	4,4	1,29	4,6
	Neg.	Neg.	89/89 (100)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C

Tabla 31. Resumen de los datos de reproducibilidad<sup>a</sup> (continuación)

Sonda	Diana		Concordancia/ número total (%)	Ct medio	Entre centros		Entre días		Entre usuarios		Entre ciclos		Total	
	MTB/ RIF	Conc (LD)			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
C	POS/R	2-3X	90/90 (100)	26,52	0,21	0,8	0,00	0,0	0,00	0,0	1,30	4,9	1,31	4,9
	POS/R	1X	86/90 (95,6)	27,37	0,00	0,0	0,79	2,9	0,00	0,0	1,66	6,1	1,84	6,7
	POS/S	2-3X	90/90 (100)	26,13	0,00	0,0	0,36	1,4	0,00	0,0	1,44	5,5	1,49	5,7
	POS/S	1X	89/90 (89,9)	27,44	0,00	0,0	0,00	0,0	0,35	1,3	1,25	4,6	1,30	4,7
	Neg.	Neg.	89/89 (100)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
D	POS/R	2-3X	90/90 (100)	27,65	0,18	0,6	0,00	0,0	0,00	0,0	1,33	4,8	1,35	4,9
	POS/R	1X	86/90 (95,6)	28,51	0,00	0,0	0,81	2,9	0,00	0,0	1,63	5,7	1,82	6,4
	POS/S	2-3X	90/90 (100)	27,35	0,00	0,0	0,36	1,3	0,00	0,0	1,36	5,0	1,41	5,2
	POS/S	1X	89/90 (89,9)	28,62	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	0,9	1,16	4,1	1,19	4,2
	Neg.	Neg.	89/89 (100)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
E	POS/R	2-3X	90/90 (100)	27,77	0,27	1,0	0,13	0,5	0,00	0,0	1,50	5,4	1,53	5,5
	POS/R	1X	86/90 (95,6)	28,72	0,22	0,8	0,79	2,8	0,00	0,0	1,84	6,4	2,01	7,0
	POS/S	2-3X	90/90 (100)	27,47	0,23	0,8	0,34	1,2	0,00	0,0	1,52	5,5	1,57	5,7
	POS/S	1X	89/90 (89,9)	28,86	0,00	0,0	0,00	0,0	0,51	1,8	1,37	4,8	1,46	5,1
	Neg.	Neg.	89/89 (100)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C

<sup>a</sup> Conc=concentración, Ct=umbral del ciclo, CV=coeficiente de variación, LD=límite de detección, N=número, N/C=no corresponde para muestras negativas, SD=desviación estándar; R=resistente a la RIF; S=sensible a la RIF

## 17. Precisión del sistema del instrumento

Se realizó un estudio de precisión en el laboratorio para comparar el rendimiento de los sistemas de instrumento GeneXpert Dx e Infinity-80 con muestras compuestas por cepas cultivadas de *M. tuberculosis* añadidas a una mezcla de esputo humano negativo para MTB. Las muestras se prepararon a niveles de concentración que representaban positivos bajos (~1X LD) y positivos moderados (2-3X LD) de cepas sensibles a RIF y para cepas resistentes a la RIF. También se incluyeron miembros negativos en el grupo de muestras, constituidos por esputo humano negativo para MTB. Dos usuarios analizaron un grupo de cinco muestras en 12 días diferentes. Cada usuario realizó cuatro análisis de cada muestra del grupo de muestras por día en cada uno de los dos sistemas de instrumento (96 pruebas en cada instrumento = 4 pruebas x 12 días x 2 usuarios). Para el estudio se utilizó un lote de kit de reactivos del Xpert MTB/RIF Assay. El porcentaje de concordancia correspondiente a cada miembro del grupo de muestras se presenta por instrumento en la Tabla 32.

**Tabla 32. Resumen de resultados de precisión del instrumento; porcentaje de concordancia**

Muestra	GeneXpert Dx	Infinity-80	% de concordancia total por muestra
MTB/resistente a la RIF 2-3X LD	100,0 % (94/94)	99,0 % (95/96)	99,5 % (189/190) <sup>a,b</sup>
MTB/resistente a la RIF 1X LD	97,9 % (94/96)	99,0 % (95/96)	98,4 % (189/192) <sup>c</sup>
MTB/sensible a la RIF 2-3X LD	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (192/192)
MTB/sensible a la RIF 1X LD	91,6 % (87/95)	86,5 % (83/96)	89,0 % (170/191) <sup>a,d</sup>
Negativo	99,0 % (95/96)	97,9 % (94/96)	98,4 % (189/192) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> 2 muestras positivas moderadas resistentes a MTB/RIF y 1 muestra positiva baja sensible a MTB/RIF dieron indeterminado en el Xpert MTB/RIF Assay, tanto en la prueba inicial como en la repetición de la prueba.

<sup>b</sup> 1 muestra **MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)**.

<sup>c</sup> 2 muestras **MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)** y 1 muestra **MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE (MTB DETECTADO; Rif Resistance INDETERMINADO)**.

<sup>d</sup> 17 muestras **MTB NOT DETECTED (MTB NO DETECTADO)** y 4 muestras **MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE (MTB DETECTADO; Rif Resistance INDETERMINADO)**.

<sup>e</sup> 3 muestras **MTB DETECTED; Rif Resistance NOT DETECTED (MTB DETECTADO; Rif Resistance NO DETECTADO)**.

La precisión del Xpert MTB/RIF Assay también se evaluó en términos de la señal fluorescente expresada en valores de Ct para cada diana detectada. La media, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de los componentes entre instrumentos, entre días, entre usuarios y entre análisis de cada miembro del grupo de muestras se presentan en la Tabla 33. Un análisis se define como el análisis de las cuatro muestras de cada miembro del grupo de muestras realizado por un usuario en un instrumento y en un día determinados.

Tabla 33. Resumen de los datos de precisión del instrumento<sup>a</sup>

Sonda	Diana		Concordancia/ número total (%)	Ct medio	Entre instrumentos		Entre días		Entre usuarios		Entre ciclos		Total	
	MTB/ RIF	Conc (LD)			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
A	POS/R	2-3X	189/190 (99,5)	25,52	0,00	0,0	0,62	2,4	0,00	0,0	1,23	4,8	1,37	5,4
	POS/R	1X	189/192 (98,4)	27,03	0,00	0,0	0,00	0,0	0,59	2,2	1,36	5,0	1,48	5,5
	POS/S	2-3X	192/192 (100)	25,43	0,23	0,9	0,41	1,6	0,00	0,0	1,28	5,0	1,36	5,4
	POS/S	1X	170/191 (89,0)	27,44	0,00	0,0	1,24	4,5	1,16	4,2	1,79	6,5	2,46	9,0
	Neg.	Neg.	189/192 (98,4)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
B	POS/R	2-3X	189/190 (99,5)	37,45	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	2,00	5,3	2,00	5,3
	POS/R	1X	189/192 (98,4)	38,06	0,00	0,0	0,00	0,0	0,66	1,7	1,76	4,6	1,88	4,9
	POS/S	2-3X	192/192 (100)	26,44	0,30	1,1	0,25	0,9	0,00	0,0	1,31	5,0	1,37	5,2
	POS/S	1X	170/191 (89,0)	28,16	0,00	0,0	0,96	3,4	1,01	3,6	1,79	6,4	2,26	8,0
	Neg.	Neg.	189/192 (98,4)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
C	POS/R	2-3X	189/190 (99,5)	25,77	0,00	0,0	0,62	2,4	0,00	0,0	1,19	4,6	1,34	5,2
	POS/R	1X	189/192 (98,4)	27,27	0,00	0,0	0,00	0,0	0,54	2,0	1,32	4,8	1,42	5,2
	POS/S	2-3X	192/192 (100)	25,63	0,23	0,9	0,36	1,4	0,00	0,0	1,29	5,0	1,36	5,3
	POS/S	1X	170/191 (89,0)	27,62	0,00	0,0	1,01	3,6	1,09	4,0	2,06	7,4	2,54	9,2
	Neg.	Neg.	189/192 (98,4)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
D	POS/R	2-3X	189/190 (99,5)	27,00	0,00	0,0	0,57	2,1	0,00	0,0	1,17	4,3	1,30	4,8
	POS/R	1X	189/192 (98,4)	28,44	0,10	0,3	0,00	0,0	0,53	1,9	1,31	4,6	1,42	5,0
	POS/S	2-3X	192/192 (100)	26,98	0,24	0,9	0,34	1,3	0,00	0,0	1,26	4,7	1,33	4,9
	POS/S	1X	170/191 (89,0)	28,79	0,00	0,0	1,22	4,2	1,11	3,8	1,64	5,7	2,33	8,1
	Neg.	Neg.	189/192 (98,4)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
E	POS/R	2-3X	189/190 (99,5)	28,84	0,00	0,0	0,61	2,3	0,00	0,0	1,20	4,5	1,35	5,0
	POS/R	1X	189/192 (98,4)	28,44	0,00	0,0	0,00	0,0	0,63	2,2	1,38	4,8	1,52	5,3
	POS/S	2-3X	192/192 (100)	26,89	0,18	0,7	0,42	1,6	0,00	0,0	1,31	4,9	1,39	5,2
	POS/S	1X	170/191 (89,0)	28,86	0,00	0,0	1,41	4,9	0,81	2,8	1,74	6,0	2,38	8,2
	Neg.	Neg.	189/192 (98,4)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C

<sup>a</sup> Conc=concentración, Ct=umbral del ciclo, CV=coeficiente de variación, LD=límite de detección, N=número, N/C=no corresponde para muestras negativas, SD=desviación estándar; R=resistente a la RIF; S=sensible a la RIF



## 18. Bibliografía

1. WHO report 2008. Tuberculosis (TB). [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/en/index.html)
2. WHO report 2011. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
3. Center for Disease Control and Prevention. Trends in Tuberculosis, 2012. <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/statistics/Trends.pdf>.
4. Hoyert DL, Xu J. Deaths: Preliminary data for 2011. National Vital Statistics Reports. 2012;61(6):p. 16.
5. Reported Tuberculosis in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, October 2012.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. MMWR 2005;54(No. RR-17).
7. 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.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
9. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. 2009. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Edition HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Available from: <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bml15/BMBL.pdf>. Accessed December 14, 2012.
10. Kent, PT, Kubica, GP, 1985. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. U.S. Department of Public Health and Human Services, Atlanta, GA.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of Notifiable Diseases. MMWR. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm6153.pdf>
12. Council to Improve Foodborne Outbreak Response. Analysis of State Legal Authorities. <http://www.cifor.us/documents/CIFORAnalysisStateLegalAuthorities.pdf>.

## 19. 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

## 20. 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).

### 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).

## 21. Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	No volver a utilizar
	Código de lote
	Consulte las instrucciones de uso
	Precaución
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene una cantidad suficiente para <n> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Inflamable en estado líquido y gaseoso
	Provoca daño ocular y quemaduras cutáneas graves



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

Teléfono: +1 408 541 4191  
Fax: +1 408 541 4192



For Information Only - Not a Controlled Copy