

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Instrucciones de uso

Para uso con los sistemas GeneXpert[®] Dx o GeneXpert[®]
Infinity

Este documento es una traducción del documento inglés
302-7085, Rev. E.

CE **IVD**

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2021–2023 Cepheid.

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

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

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

© 2021–2023 Cepheid.

Consulte el Apartado 24, Historial de revisiones para obtener una descripción de los cambios.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

1 Nombre patentado

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

2 Denominación común o habitual

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

3 Indicaciones

La prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*, realizada en el sistema GeneXpert, es una prueba de RT-PCR multiplexada en tiempo real, indicada para la detección cualitativa y diferenciación simultáneas *in vitro* del ARN de los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y virus respiratorio sincitial (RSV) en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores recogidas de personas con signos o síntomas de infección respiratoria de origen vírico.

El ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV identificados en esta prueba generalmente se detecta en muestras de las vías respiratorias superiores durante la fase aguda de la infección. Los resultados positivos indican la presencia del virus identificado, pero no descartan una infección bacteriana ni la coinfección con otros patógenos no detectados por la prueba.

La correlación clínica con los antecedentes del paciente y otra información diagnóstica es necesaria para determinar el estado infectado del paciente. El agente detectado podría no ser la causa definitiva de la enfermedad.

Los resultados negativos no descartan la infección por los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV, y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes ni otras decisiones relacionadas con su atención. Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, los antecedentes del paciente y la información epidemiológica.

4 Resumen y explicación

El 31 de diciembre de 2019 se notificó inicialmente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un brote de enfermedad respiratoria de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. ¹Las autoridades chinas identificaron un nuevo coronavirus (2019-nCoV) que se ha propagado por todo el mundo desde entonces, causando una pandemia de la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19). La COVID-19 se asocia a diversos resultados clínicos, incluidas la infección asintomática, la infección leve de las vías respiratorias altas, la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas (con neumonía e insuficiencia respiratoria) y, en algunos casos, la muerte. El Comité internacional para la taxonomía de virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) cambió en nombre del virus a SARS-CoV-2.²

La gripe es una infección vírica contagiosa de las vías respiratorias. La gripe se transmite principalmente por gotículas aerosolizadas (es decir, a través de la tos o los estornudos) y suele alcanzar los niveles máximos de transmisión en los meses de invierno. Los síntomas incluyen con frecuencia fiebre, escalofríos, cefalea, decaimiento, tos y congestión de los senos paranasales. También pueden presentarse, con menor frecuencia, síntomas gastrointestinales (es decir, náuseas, vómitos o diarrea), sobre todo en los niños. Por lo general, los síntomas aparecen en los dos días posteriores a la exposición a una persona infectada. Una complicación que puede presentarse después de una infección gripal es la neumonía, que causa mayor morbimortalidad en las poblaciones pediátricas, de edad avanzada e inmunodeprimidas.^{3,4}

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

humanos y provocan epidemias con menos frecuencia. ⁵Los virus de la gripe A se dividen, a su vez, en subtipos basados en dos proteínas de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Normalmente, la gripe estacional se debe a los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 del virus de la gripe A.

El virus respiratorio sincitial (RSV), perteneciente a la familia *Pneumoviridae*, (anteriormente *Paramyxoviridae*), compuesto por dos cepas (subgrupos A y B), es también la causa de una enfermedad contagiosa que afecta principalmente a lactantes, a ancianos y a otras personas inmunodeprimidas (p. ej., pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en tratamiento por trastornos que reduzcan la fortaleza de su sistema inmunitario). ⁶ El virus puede causar tanto infecciones de las vías respiratorias altas (p. ej., resfriados), como infecciones de las vías respiratorias bajas que se manifiestan como bronquiolitis y neumonía. ⁶ A la edad de dos años, la mayoría de los niños se han infectado con el RSV y, dado que solo se desarrolla una inmunidad débil, tanto los niños como los adultos pueden volver a infectarse. ⁶ El RSV sigue siendo la principal causa de hospitalizaciones en bebés en todo el mundo. ⁷ Los síntomas aparecen de cuatro a seis días después de la infección y suelen remitir espontáneamente, con una duración aproximada de una a dos semanas en bebés. En los adultos, la infección dura unos 5 días y presenta síntomas coherentes con un resfriado, como rinorrea, fatiga, cefalea y fiebre. La temporada de RSV es parecida a la de la gripe, ya que las infecciones comienzan a aumentar durante el otoño hasta principios de la primavera.^{5,6}

Los virus SARS-CoV-2, de la gripe y RSV pueden causar infecciones que se presentan con síntomas muy similares, lo que dificulta la diferenciación clínica entre ellos. ⁸Los programas de vigilancia activa, junto con las precauciones para la prevención de infecciones, son componentes importantes para prevenir la transmisión de los virus SARS-CoV-2, de la gripe y RSV. El uso de ensayos que arrojen resultados rápidos para identificar a los pacientes con estos virus puede ser un factor importante para el control eficaz, la elección adecuada del tratamiento y la prevención de brotes extendidos.

5 Principio del procedimiento

La prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus es una prueba diagnóstica automatizada *in vitro* para la detección cualitativa y la diferenciación simultáneas del ARN de los virus del SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV utilizando PCR con transcripción inversa (RT-PCR). La prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se realiza en los GeneXpert Instrument Systems (sistemas Dx e Infinity). Los cebadores y las sondas de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus están diseñados para amplificar y detectar secuencias únicas de las siguientes dianas: genes de la nucleocápside (N), de la envoltura (E) y de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP) del genoma del virus del SARS-CoV-2, matriz de la gripe A (M), polimerasa básica de la gripe A (PB2), proteína ácida de la gripe A (PA), matriz de la gripe B (M), proteína no estructural de la gripe B (NS), y genes de la nucleocápside del RSV A y el RSV B.

Los GeneXpert Instrument Systems automatizan e integran la preparación de muestras, la extracción y amplificación de ácidos nucleicos, y la detección de las secuencias diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de PCR en tiempo real y RT-PCR. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador y software precargado para realizar las pruebas y mostrar los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos desechables de un solo uso, que contienen los reactivos para la PCR/RT-PCR y alojan los procesos de la PCR/RT-PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

La prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus incluye los reactivos para la detección de ARN de los virus del SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV en muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores. El cartucho que utiliza el instrumento GeneXpert 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 la muestra y para comprobar la presencia de posibles inhibidores en la reacción RT-PCR. El SPC también garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción de RT-PCR sean adecuadas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la RT-PCR funcionen correctamente. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos y el llenado del tubo de PCR, y confirma la presencia de todos los componentes de la reacción en el cartucho, lo que incluye el seguimiento de la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

La muestra se recoge y se introduce en un tubo de transporte que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT™. La muestra se mezcla brevemente por inversión rápida del tubo de recogida 5 veces. Con la pipeta de transferencia suministrada, se transfiere la muestra a la cámara de muestras del cartucho de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. El cartucho de GeneXpert se carga en la plataforma del sistema GeneXpert, donde la muestra se procesa automáticamente, sin intervención del operador, y se lleva a cabo la RT-PCR en tiempo real para la detección del ARN vírico.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados

El kit de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Cartuchos con tubos de reacción integrados	10
<ul style="list-style-type: none"> • Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas) • Reactivo de lisis • Reactivo de unión • Reactivo de elución • Reactivo de lavado 	1 de cada por cartucho 1,0 ml por cartucho 1,0 ml por cartucho 3,0 ml por cartucho 0,4 ml por cartucho
Pipetas de transferencia desechables	10-12 por kit
Octavilla	1 por kit
<ul style="list-style-type: none"> • Instrucciones para localizar (e importar) el archivo de definición del ensayo (ADF) y la documentación, p. ej., las instrucciones de uso en www.cephheid.com. 	
Instrucciones de consulta rápida	2 por kit
(para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress)	

Nota Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en www.cephheid.com o en www.cephheidinternational.com en la ficha **ASISTENCIA (SUPPORT)**.

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

7 Conservación y manipulación

- Conserve los cartuchos de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a 2-28 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice cartuchos húmedos o que presenten fugas.

8 Materiales requeridos pero no suministrados

- Hisopo de microcerdas de nylon (Copan REF 502CS01, 503CS01) o equivalente
- Medio de transporte vírico, 3 ml (Copan REF 330C) o equivalente
- Solución salina al 0,85-0,9 % (p/v), 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (REF de Cepheid SWAB/B-100, REF de Copan 305C) o equivalente
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (REF de Cepheid SWAB/F-100, REF de Copan 346C) o equivalente
- Los sistemas GeneXpert Dx o GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras, manual del operador.
- Para GeneXpert Dx System: software GeneXpert Dx versión 4.7b o superior
- Para los sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: Xpertise software versión 6.4b o superior

9 Materiales disponibles pero no suministrados

Los controles externos en forma de virus inactivados pueden obtenerse de ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Control positivo externo: N.º cat. NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Control negativo externo: N.º cat. NATCV9-6C (Virus de Coxsackie NATrol A9)

Medio de recogida y conservación molecular eNAT de Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- Medio de recogida y conservación molecular eNAT, N.º de catálogo de Copan 6U073S01
- Medio de recogida y conservación molecular eNAT, N.º de catálogo de Copan 6U074S01

10 Advertencias y precauciones

10.1 General

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Los resultados positivos indican la presencia de ARN de los virus de la gripe A, gripe B, RSV o SARS-CoV-2.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como agentes capaces de transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben manipularse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)⁹ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)¹⁰ de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad establecidos por la institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Consulte el prospecto de Copan eNAT® para obtener información de seguridad y manipulación.
- Evite el contacto directo entre el tiocianato de guanidina y el hipoclorito de sodio (lejía) u otros reactivos altamente reactivos, como ácidos y bases. Estas mezclas podrían liberar gases nocivos.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden exhibir características propias de los residuos químicos peligrosos que requieren procedimientos específicos de eliminación. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS [Organización Mundial de la Salud] en cuanto a la manipulación y eliminación de desechos médicos.

10.2 Muestras

- Para asegurar la integridad de las muestras, mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante su transporte (consulte el apartado 12, Recogida, transporte y conservación de las muestras). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.

10.3 Ensayo/reactivo

- No abra la tapa del cartucho de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, excepto cuando vaya a añadir la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados indeterminados.
- No coloque la etiqueta de identificación de la muestra sobre la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras del cartucho.
- No utilice cartuchos con etiquetas de código de barras dañadas.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- No utilice los reactivos después de su fecha de caducidad.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se utiliza para procesar una sola prueba. No reutilice los cartuchos procesados.

- Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes entre la manipulación de una muestra y la de la siguiente.
- En caso de un derrame de muestras o controles, póngase guantes y utilice toallitas de papel para absorber el derrame. A continuación, limpie a fondo la zona contaminada con una solución al 10 % de lejía de uso doméstico recién preparada. Deje un mínimo de dos minutos de tiempo de contacto. Asegúrese de que el área de trabajo esté seca antes de usar etanol desnaturalizado al 70 % para eliminar los residuos de lejía. Espere a que la superficie esté completamente seca antes de continuar. O bien, siga los procedimientos habituales del centro en caso de contaminación o derrame. Siga las recomendaciones del fabricante para la descontaminación de los equipos.

11 Peligros químicos^{11, 12}

- **Palabra de advertencia: Advertencia**
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Nocivo en caso de ingestión
 - Puede ser nocivo en contacto con la piel
 - Provoca irritación ocular
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
 - **Prevención**
 - Lavarse concienzudamente las manos tras la manipulación.
 - **Respuesta**
 - Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
 - En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
 - EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
 - Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.

12 Recogida, transporte y conservación de las muestras

La recogida, conservación y transporte correctos de las muestras son fundamentales para la eficacia diagnóstica de esta prueba. Si las muestras se recogen, manipulan o transportan incorrectamente, es posible que se obtengan resultados falsos. Consulte el procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos en el Apartado 12.1, y el procedimiento de recogida de hisopos nasales anteriores en el Apartado 12.2. Las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores pueden almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) en medio de transporte de virus, solución salina o eNAT durante un máximo de 48 horas antes de realizar la prueba en el GeneXpert Instrument Systems. O bien, las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores pueden almacenarse refrigeradas (2-8 °C) durante un máximo de siete días en medio de transporte de virus o solución salina, y durante un máximo de seis días en eNAT antes de realizar la prueba en el GeneXpert Instrument Systems.

Las muestras recogidas en solución salina no deben congelarse. Consulte la Guía de bioseguridad en el laboratorio de la OMS relacionada con la enfermedad causada por el coronavirus de 2019 (COVID-19).

[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos

1. Introduzca el hisopo en una fosa nasal hasta la nasofaringe posterior (consulte el Figura 1).



Figura 1. Recogida de hisopos nasofaríngeos

2. Gire el hisopo varias veces, frotándolo firmemente contra la nasofaringe.
3. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT.
4. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

12.2 Procedimiento de recogida de hisopos nasales

1. Introduzca un hisopo nasal 1 a 1,5 cm en una fosa nasal. Haga girar el hisopo en contacto con el interior de la fosa nasal durante 3 segundos, al mismo tiempo que aplica presión con un dedo en el exterior de la fosa nasal (consulte la Figura 2).



Figura 2. Recogida de hisopo nasal en la primera fosa nasal

2. Repita el procedimiento en la otra fosa nasal con el mismo hisopo, aplicando presión externa en el exterior de la otra fosa nasal (consulte la Figura 3). Para evitar la contaminación de muestras, no toque con la punta del hisopo nada que no sea el interior de la fosa nasal.

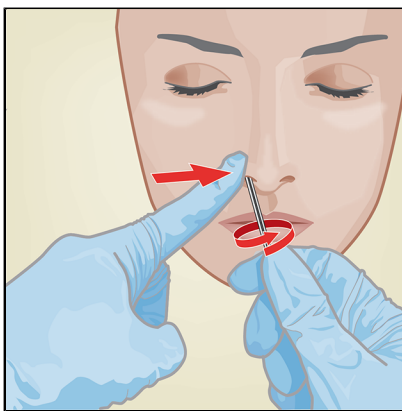


Figura 3. Recogida de hisopo nasal en la segunda fosa nasal

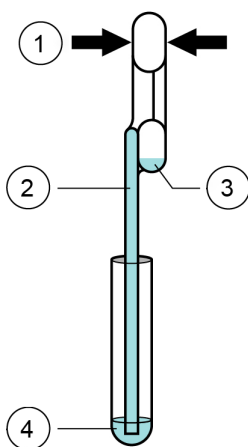
3. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

13 Procedimiento

13.1 Preparación del cartucho

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

1. Saque un cartucho del envase.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestra esté cerrado.
3. Mezcle la muestra invirtiendo rápidamente el tubo de transporte de muestras 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Extraiga la pipeta de transferencia de su envoltura.
6. Apriete completamente el bulbo superior de la pipeta de transferencia **hasta que esté totalmente plano**. Mientras sigue manteniendo el bulbo totalmente plano, introduzca la punta de la pipeta en el tubo de transporte de muestras (consulte la Figura 4).



Número	Descripción
1	Apriete aquí
2	Pipeta
3	Bulbo con depósito de desbordamiento
4	Muestra

Figura 4. Pipeta de transferencia

7. Mientras mantiene la pipeta por debajo de la superficie del líquido, suelte lentamente el bulbo superior de la pipeta para llenarla de muestra antes de extraerla del tubo. No hay problema si el líquido pasa al depósito de desbordamiento (consulte la Figura 4). Compruebe que la pipeta no tenga burbujas.

- Para transferir la muestra al cartucho, apriete de nuevo el bulbo superior de la pipeta de transferencia por completo hasta que esté totalmente plano para vaciar el contenido de la pipeta (300 µl) en la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la Figura 5. Puede quedar algo de líquido en el depósito de desbordamiento. Deseche la pipeta usada.



Figura 5. Cartucho de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (Vista superior)

Nota Preste atención para dispensar todo el volumen de líquido en la cámara de muestras. Pueden producirse resultados negativos falsos si no se añade suficiente volumen de muestra al cartucho.

- Cierre la tapa del cartucho.

13.2 Controles externos

Los controles externos descritos en el apartado 9 están disponibles, pero no se suministran y deben utilizarse de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, provinciales/estatales y nacionales, según corresponda.

Para analizar un control utilizando la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, lleve a cabo los pasos siguientes:

- Mezcle el control invirtiendo rápidamente el tubo de control externo 5 veces. Abra la tapa del tubo de control externo.
- Abra la tapa del cartucho.
- Con una pipeta de transferencia limpia, transfiera 300 µl (una extracción) de la muestra de control externo a la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la Figura 5.
- Cierre la tapa del cartucho.

13.3 Inicio de la prueba

Nota Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema contenga módulos con la versión 4.7b o superior del software Infinity GeneXpert Dx o la versión 6.4b o superior del software Xpertise, y de que se haya importado el archivo de definición del ensayo del Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus al software.

Este apartado enumera los pasos predeterminados para utilizar el sistema GeneXpert. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, dependiendo del modelo que se esté utilizando.

Nota Los pasos que debe seguir pueden variar si el administrador del sistema ha cambiado el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

- Encienda el sistema GeneXpert:

- **GeneXpert Dx:**

Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. Inicie una sesión en el sistema operativo Windows. El software GeneXpert puede iniciarse automáticamente o puede que sea necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.

- o
- **GeneXpert Infinity System:**

Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, encienda el instrumento girando el interruptor de alimentación en el sentido de las agujas del reloj hasta la posición de **Encendido (ON)**. En el escritorio de Windows, haga doble clic en el icono de acceso directo al software Xpertise para ejecutar el software.
- 2. Inicie una sesión en el software del sistema. Aparecerá la pantalla de inicio de sesión. Introduzca su nombre de usuario y su contraseña.
- 3. En la ventana del sistema GeneXpert, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx) o en **Solicitudes (Orders)** y **Solicitar prueba (Order test)** (Infinity).
- 4. Escanee o escriba la Id. paciente (Patient ID) (opcional). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se muestra en el lado izquierdo de la ventana Ver resultados (View Results) y está asociada a los resultados de la prueba.
- 5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se muestra en el lado izquierdo de la ventana Ver resultados (View Results) y está asociada con el resultado de la prueba.
- 6. Escanee el código de barras del cartucho de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N), Fecha de caducidad (Expiration Date) y Ensayo seleccionado (Selected Assay).

Nota Si el código de barras del cartucho de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus no se escanea, repita el ensayo con un cartucho nuevo.

- 7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o **Enviar (Submit)** (Infinity) si no está activado el Envío automático (Auto-Submit). En el cuadro de diálogo que aparece, introduzca su contraseña, si es necesario.

Para el instrumento GeneXpert Dx:

- a. Localice el módulo con la luz verde intermitente, abra la puerta del módulo del instrumento y cargue el cartucho.
- b. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apagará y la puerta se desbloqueará. Retire el cartucho.
- c. Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados, de acuerdo con las prácticas habituales de la institución.

o

Para el GeneXpert Infinity System:

- a. Tras hacer clic en **Enviar (Submit)**, se le pedirá que ponga el cartucho sobre la cinta transportadora. Tras poner el cartucho, haga clic en Aceptar (OK) para continuar. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el estante de residuos para su eliminación.
- b. Cuando estén cargadas todas las muestras, haga clic en el icono **Finalizar solicitud de prueba (End Order Test)**.

Nota No apague ni desenchufe los instrumentos mientras se está realizando una prueba. Si el ordenador o el instrumento GeneXpert se apaga o se desenchufa, la prueba se detendrá.

14 Visualización e impresión de los resultados

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

15 Control de calidad

15.1 Controles internos

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

Control de procesamiento de muestras (SPC): Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a la muestra del ensayo de PCR en tiempo real, garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean correctas

para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR funcionen correctamente. El SPC debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

Control de comprobación de la sonda (PCC): Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para comprobar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

15.2 Controles externos

Los controles externos deben utilizarse de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, estatales/provinciales y nacionales, según corresponda.

16 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert interpreta automáticamente los resultados y los muestra claramente en la ventana **Ver resultados (View Results)**. La prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus proporciona los resultados de la prueba basándose en la detección de dos dianas génicas respectivas, según los algoritmos.

El formato de los resultados de la prueba variará en función de si el usuario ha elegido utilizar una prueba Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus o Xpress SARS-CoV-2_plus.

La Tabla 1 muestra todos los resultados posibles cuando se selecciona el modo de la prueba Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus.

Tabla 1. Posibles resultados e interpretación de la prueba Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus

Resultado	Interpretación
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado SPC: N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite porque se ha producido la amplificación de la diana del SARS-CoV-2 Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)	<p>Se ha detectado ARN diana de la gripe A.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe A para el ARN diana de la gripe A1 o el ARN diana de la gripe A2, o las señales de ambos ARN diana, tienen un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe A Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
Gripe B POSITIVO (Flu B POSITIVE)	<p>Se ha detectado ARN diana de la gripe B.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe B tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe B Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación

Resultado	Interpretación
RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana de RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal del RSV tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana del RSV Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)	<p>No se detecta el ARN diana del SARS-CoV-2; no se detecta el ARN diana de la gripe A; no se detecta el ARN diana de la gripe B; no se detecta el ARN diana del RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> No se ha detectado ARN diana de los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B ni RSV SPC: SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación y no se detecta ninguna de las dianas. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NO SUPERADO (FAIL); las señales del SPC y del SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV no tienen un Ct dentro del rango válido y su punto extremo está por debajo del valor mínimo configurado Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B o RSV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) RSV: SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)¹; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación <p>¹Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable, a que no se añadió muestra o a que falló un componente del sistema.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B o RSV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) RSV: SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda: NA

Si solo una diana viral es positiva pero se sospecha una coinfección con múltiples dianas, la muestra debe volver a analizarse con otra prueba aprobada o autorizada por la FDA en caso de que la coinfección cambie el manejo clínico.

La Tabla 2 muestra todos los resultados posibles cuando se selecciona el modo de la prueba Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

Tabla 2. Posibles resultados e interpretación de la prueba Xpress SARS-CoV-2_Flu plus

Resultado	Interpretación
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado SPC: N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite porque se ha producido la amplificación de la diana del SARS-CoV-2 Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
Gripe A POSITIVO (Flu A POSITIVE)	<p>Se ha detectado ARN diana de la gripe A.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe A para el ARN diana de la gripe A1 o el ARN diana de la gripe A2, o las señales de ambos ARN diana, tienen un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor umbral configurado SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe A Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
Gripe B POSITIVO (Flu B POSITIVE)	<p>Se ha detectado ARN diana de la gripe B.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal de la gripe B tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque tuvo lugar la amplificación de la diana de la gripe B Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)	<p>No se detecta el ARN diana del SARS-CoV-2; no se detecta el ARN diana de la gripe A; no se detecta el ARN diana de la gripe B.</p> <ul style="list-style-type: none"> No se ha detectado ARN diana de los virus SARS-CoV-2, gripe A ni gripe B SPC: SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación y no se detecta ninguna de las dianas. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NO SUPERADO (FAIL); las señales del SPC y del SARS-CoV-2, gripe A y gripe B no tienen un Ct dentro del rango válido y su punto extremo está por debajo del valor mínimo configurado. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación

Resultado	Interpretación
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN de SARS-CoV-2, gripe A y gripe B. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)¹; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación <p>¹ Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable, a que no se añadió muestra o a que falló un componente del sistema.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN de SARS-CoV-2, gripe A y gripe B. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe A: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Gripe B: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: NA

Si el SPC es negativo y los resultados de cualquiera de las dianas son positivos, los resultados de todas las dianas se consideran válidos.

Si solo una diana viral es positiva pero se sospecha una coinfección con múltiples dianas, la muestra debe volver a analizarse con otra prueba aprobada o autorizada por la FDA en caso de que la coinfección cambie el manejo clínico.

La Tabla 3 muestra todos los resultados posibles cuando se selecciona el modo de la prueba Xpress SARS-CoV-2_plus.

Tabla 3. Posibles resultados e interpretación de la prueba Xpress SARS-CoV-2_plus

Resultado	Interpretación
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado SPC: N/A (NA) (no aplicable); el SPC se omite porque se ha producido la amplificación de la diana del SARS-CoV-2 Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>No se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> No se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2 SPC: SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación y no se detecta SARS-CoV-2. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NO SUPERADO (FAIL); las señales del SPC y del SARS-CoV-2 no tienen un Ct dentro del rango válido y su punto extremo está por debajo del valor mínimo configurado Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación
ERROR	<p>La presencia o ausencia de ARN del SARS-CoV-2 no puede determinarse. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)¹; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación <p>¹ Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable, a que no se añadió muestra o a que falló un componente del sistema.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>La presencia o ausencia de ARN del SARS-CoV-2 no puede determinarse. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 17.2 de las instrucciones de uso. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) Comprobación de la sonda: NA

La prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus puede realizarse para detectar los virus del SARS-CoV-2, de la gripe y RSV, seleccionando Xpress SARS-CoV-2 Flu_RSV plus en el menú Seleccionar prueba (Select Test); para detectar solo los virus del SARS-CoV-2 y de la gripe, seleccionando Xpress SARS-CoV-2_Flu plus; o para detectar únicamente el SARS-CoV-2, seleccionando Xpress SARS-CoV-2_plus. El modo de la prueba Xpress SARS-CoV-2_plus incluye una función de terminación precoz del ensayo (EAT), que proporciona resultados en menos tiempo cuando las muestras tienen títulos altos, si la señal de la diana de SARS-CoV-2 alcanza un umbral predeterminado antes de que se hayan completado 45 ciclos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Cuando los títulos de SARS-CoV-2 sean suficientemente altos para iniciar la función de EAT (terminación precoz del ensayo), es posible que la curva de amplificación del SPC no sea visible y que no se notifiquen sus resultados.

17 Repetición de pruebas

17.1 Razones para repetir la prueba

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

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente, la PCR se inhibió o la muestra no se recogió correctamente.
- Un resultado de **ERROR** puede deberse, entre otras cosas, a un fallo del control de comprobación de la sonda, a un fallo de algún componente del sistema, a que no se añadió muestra o a que se excedieron los límites máximos de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el cartucho no superó la prueba de integridad, el usuario detuvo una prueba que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

Si un control externo deja de actuar según lo esperado, repita la prueba con el control externo o póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para recibir asistencia.

17.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba de un resultado indeterminado (**NO VÁLIDO [INVALID], SIN RESULTADO [NO RESULT] o ERROR**), utilice un cartucho nuevo.

Use la muestra sobrante del tubo de medio de transporte de muestras original o un nuevo tubo de control externo.

1. Póngase un par de guantes limpios. Obtenga un cartucho nuevo de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus y una pipeta de transferencia nueva.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestra o el tubo de control externo estén cerrados.
3. Mezcle la muestra, invirtiendo rápidamente el tubo de medio de transporte de muestra o el tubo de control externo 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra o del tubo de control externo.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Con una pipeta de transferencia limpia (suministrada), transfiera la muestra (una extracción) a la cámara de muestras que tiene la abertura grande en el cartucho.
6. Cierre la tapa del cartucho.

18 Limitaciones

- El rendimiento de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus solo se ha determinado con muestras de hisopos nasales anteriores y nasofaríngeos. No se ha evaluado el uso de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus con otros tipos de muestras y se desconoce su eficacia diagnóstica.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se estableció sobre la base de la evaluación de un número limitado de muestras clínicas. La eficacia clínica no se ha establecido en todas las variantes circulantes, pero se prevé que refleje las variantes prevalentes en circulación en el momento y el lugar de la evaluación clínica. La eficacia en el momento de la prueba puede variar según las variantes circulantes, incluidas las nuevas cepas emergentes del SARS-CoV-2 y su prevalencia, que cambia con el tiempo.
- La eficacia de este dispositivo no se ha evaluado en una población vacunada contra la COVID-19.
- Al igual que ocurre con cualquier prueba molecular, las mutaciones en las regiones diana de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus pueden afectar a la unión de los cebadores o las sondas, y hacer que falle la detección de la presencia del virus o que su detección sea menos predecible.
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos víricos o bacterianos.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Se pueden obtener resultados de prueba erróneos como consecuencia de una recogida incorrecta de la muestra; un seguimiento inadecuado de los procedimientos recomendados de recogida, manipulación o conservación de muestras; un error técnico o la confusión de las muestras. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Se pueden obtener falsos negativos si el virus está presente en concentraciones inferiores al límite de detección del análisis.

- Los resultados negativos no descartan la infección por los virus SARS-CoV-2, de la gripe o RSV, y no deben usarse como único criterio en el cual basarse para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes ni otras decisiones relacionadas con su atención.
- Los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus deben correlacionarse con la historia clínica, los datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico que evalúa al paciente.
- El ácido nucleico vírico puede persistir *in vivo*, independientemente de la infectividad del virus. La detección de los análisis diana no implica que los virus correspondientes sean infecciosos, ni que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- Esta prueba se ha evaluado para uso exclusivo con material de muestras de origen humano.
- La prueba es de carácter cualitativo y no proporciona un valor cuantitativo del microorganismo presente detectado.
- Esta prueba no ha sido evaluada para pacientes sin signos ni síntomas de infección de las vías respiratorias.
- Esta prueba no ha sido evaluada para monitorizar el tratamiento de la infección.
- Esta prueba no ha sido evaluada para la detección de la presencia de los virus SARS-CoV-2, de la gripe o RSV en sangre o hemoderivados.
- Solo se ha evaluado el efecto de las sustancias interferentes enumeradas en la etiqueta. La interferencia de otras sustancias diferentes de las descritas puede dar lugar a resultados erróneos.
- Los resultados de estudios analíticos con muestras artificiales coinfectadas mostraron posibles interferencias competitivas de la gripe B o RSV A a concentraciones bajas (~3x LD) cuando la concentración de gripe A es >1,7e5 copias/ml de ARN o 1,7e6 copias/ml de ARN, respectivamente. Además, existe la posibilidad de una interferencia competitiva de la gripe B a baja concentración (~ 3x el LD) cuando la concentración de SARS-CoV-2 es >1e5 copias/ml de ARN.
- La reactividad cruzada con microorganismos de las vías respiratorias distintos de los que se describen aquí puede dar lugar a resultados erróneos.
- La exposición reciente del paciente a FluMist® o a otras vacunas de la gripe con virus vivos atenuados puede dar lugar a resultados positivos inexactos.
- El Zicam a 15 % (p/v) puede interferir con la detección de niveles bajos de gripe B y RSV A.
- Como la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus no distingue entre las dianas génicas N2, RdRP y E, la presencia de otros coronavirus en el linaje B, género *Betacoronavirus*, incluido el SARS-CoV podrían producir un resultado falso positivo. En la actualidad no se sabe que ninguno de estos coronavirus circule en la población humana.
- Esta prueba no está concebida para distinguir subgrupos del RSV, subtipos del virus de la gripe A ni linajes del virus de la gripe B. Si es necesario diferenciar cepas y subtipos específicos del virus de la gripe o RSV, se necesitarán otras pruebas, tras consultar con los servicios de salud pública regionales o locales.
- No se ha establecido la eficacia diagnóstica con medios que contienen tiocianato de guanidina (GTC) distintos de eNAT.

19 Características de eficacia diagnóstica

19.1 Evaluación clínica

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se evaluó utilizando muestras clínicas archivadas de hisopo nasofaríngeo (NP) e hisopo nasal (NS) en medio de transporte de virus o medio de transporte universal. Las muestras archivadas se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del analito. Se analizó un total de 279 muestras de hisopo nasofaríngeo y 239 muestras de hisopo nasal con Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marcado CE y la prueba RT-PCR de la gripe/RSV con marcado CE, de forma aleatorizada y enmascarada.

El porcentaje de concordancia de positivos (PCP), el porcentaje de concordancia de negativos (PCN) y la tasa de indeterminados se determinaron comparando los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus con respecto a los resultados de la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marcado CE para la diana SARS-CoV-2, y una prueba RT-PCR para las dianas de gripe A, gripe B y RSV con marcado CE, respectivamente.

Para las muestras de hisopo nasofaríngeo, la Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mostró un PCP y un PCN del 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para SARS-CoV-2; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para la gripe A; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para la gripe B; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para el RSV (Tabla 4). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus fue del 0,7 % (2/279). Al repetir la prueba, las dos (2) muestras dieron resultados válidos. La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus fue del 0,0 % (0/279).

Tabla 4. Resultados de rendimiento de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus con muestras de hisopo nasofaríngeo

Diana	Número de muestras	PV	FP	NV	FN	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0 % (94,5 % - 100,0 %)	100,0 % (98,2 % - 100,0 %)
Gripe A	264	51	0	213	0	100,0 % (93,0 % - 100,0 %)	100,0 % (98,2 % - 100,0 %)
Gripe B	264	46	0	218	0	100,0 % (92,3 % - 100,0 %)	100,0 % (98,3 % - 100,0 %)
RSV	264	47	0	217	0	100,0 % (92,4 % - 100,0 %)	100,0 % (98,3 % - 100,0 %)

PV: Positivo verdadero; FP: Falso positivo; NV: Negativo verdadero; FN: Falso negativo; IC: Intervalo de confianza

Para las muestras de hisopo nasal, Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mostró un PCP y un PCN del 100,0 % y del 100,0 %, respectivamente, para SARS-CoV-2; 100,0 % y 99,5 %, respectivamente, para la gripe A; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para la gripe B; 100,0 % y 100,0 %, respectivamente, para el RSV (Tabla 5). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus fue del 1,3 % (3/240). Dos (2) de las tres (3) muestras dieron resultados válidos al repetir la prueba. No se repitió la prueba con una muestra debido a un volumen insuficiente. La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus fue del 0,4 % (1/240).

Tabla 5. Resultados de eficacia diagnóstica de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus con muestras de hisopos nasales

Diana	Número de muestras	PV	FP	NV	FN	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 % - 100,0 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)
Gripe A	239	48	1	191	0	100,0 % (92,6 % - 100,0 %)	99,5 % (97,1 % - 99,9 %)
Gripe B	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6 % - 100,0 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)
RSV	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 % - 100,0 %)	100,0 % (98,0 % - 100,0 %)

PV: Positivo verdadero; FP: Falso positivo; NV: Negativo verdadero; FN: Falso negativo; IC: Intervalo de confianza

19.2 Sensibilidad analítica (límite de detección)

La sensibilidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se calculó en primer lugar con dos lotes de reactivos analizando diluciones limitantes de siete virus respiratorios (NATrol SARS-CoV-2, gripe A H1, gripe A H3, linaje Victoria de la gripe B, linaje Yamagata de la gripe B, RSV A y RSV B) en una matriz combinada de hisopos nasofaríngeos clínicos negativos, siguiendo la guía del documento EP17-A2 del Instituto de Normas de Laboratorio y Clínicas (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). Los valores de LD calculados, determinados por análisis de regresión Probit, se verificaron utilizando dos lotes de reactivos Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Los valores de LD verificados para los virus analizados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Límite de detección

Virus/cepa	Concentración del LD
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 copias/ml
Gripe A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /ml
Gripe A/Hong Kong/45/2019	0,44 UFF/ml
Gripe B/Washington/2/2019	12,9 CEID ₅₀ /ml
Gripe B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australia/61	0,33 TCID ₅₀ /ml
RSV B/9320/MA/77	0,37 TCID ₅₀ /ml

19.3 Reactividad analítica (inclusividad)

La inclusividad de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se evaluó el 27 de septiembre de 2021 utilizando análisis *in silico* de los amplicones del ensayo en relación con 2 685 478 secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en la base de datos de genes GISAID para tres dianas, E, N2 y RdRP.

Para el análisis de la diana E, se excluyeron 3818 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total a 2 681 660 secuencias. De las 2 681 660 secuencias GISAID, 2 667 594 (99,48 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana E del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Se observó discrepancia de un solo nucleótido en 13 990 secuencias y dos o más discrepancias en 76 secuencias. De las 76 secuencias con dos o más discrepancias, 43 secuencias contenían 2 o 3 discrepancias en la región del cebador directo, una secuencia contenía 3 discrepancias en la región del cebador inverso, y una secuencia contenía 2 discrepancias en el cebador directo y 2 discrepancias en el cebador inverso. Estas discrepancias dobles y triples podrían tener un impacto negativo en la eficacia del ensayo.

Para el análisis de la diana N2, se excluyeron 4110 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total utilizado en la evaluación a 2 681 368 secuencias. De las 2 681 368 secuencias GISAID, 2 608 487 (97,3 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana N2 del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 70 212 secuencias. Se observaron dos o tres discrepancias en 2669 secuencias. Para las 31 secuencias con tres posiciones variantes, 5 secuencias tienen dos de los nucleótidos no coincidentes en la región de la sonda, y 5 de las secuencias tienen dos de los nucleótidos no coincidentes en la región del cebador inverso. Estas discrepancias dobles podrían tener un impacto en la unión de los cebadores inversos o las sondas. No se espera que ninguna de las otras discrepancias tenga un efecto negativo en el rendimiento del ensayo.

El RdRP se amplifica usando un conjunto de cebador/sonda semianidado; solo el amplicón interno se utiliza para el análisis *in silico*. Para el análisis de la diana RdRP, se excluyeron 1374 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total a 2 684 104 secuencias. De las 2 684 104 secuencias GISAID, 2 657 136 (99,0 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana RdRP del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 26 864 secuencias y dos o más discrepancias en 77 secuencias. Dos secuencias tienen 5 discrepancias: tres localizadas en la región de la sonda y dos en la región del cebador inverso; y 20 secuencias tienen dos discrepancias de nucleótidos en la región del cebador directo o de la sonda. Estas discrepancias podrían tener un impacto en la unión de los cebadores inversos o las sondas. No se espera que ninguna de las otras discrepancias tenga un efecto negativo en el rendimiento del ensayo.

Además del análisis *in silico* de la inclusividad de los cebadores y las sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la inclusividad de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mediante un banco de ensayos frente a múltiples cepas del SARS-CoV-2, gripe A H1N1 (estacional antes de 2009), gripe A H1N1 (pandemia de 2009), gripe A H3N2 (estacional), gripe A aviar (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 y H9N2), gripe B (con cepas de los linajes Victoria y Yamagata), y virus respiratorio sincitial subgrupos A y B (RSV A y RSV B) a concentraciones cercanas al LD analítico. En este estudio se analizó un total de 84 cepas constituidas por 5 cepas del virus SARS-CoV-2, 4 transcritos de ARN *in vitro* del SARS-CoV-2 que representan cepas variantes, 69 virus de la gripe (48 de la gripe A y 21 de la gripe B) y 6 cepas del RSV (4 RSV A y 2 RSV B) con la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Se analizaron tres réplicas para cada cepa. Todas las cepas de SARS-CoV-2, gripe y RSV tuvieron un resultado positivo en las tres réplicas. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Reactividad analítica (inclusividad) de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Virus	Cepa	Título analizado	SARS-CoV-2	Gripe A	Gripe B	RSV
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 copias/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a	100 copias/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 copias/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 copias/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 copias/ml	POS	NEG	NEG	NEG
Gripe A H1N1 (antes de 2009)	A/cerdo/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,156 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
A/cerdo/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
Gripe A H1N1 (pdm2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	

Virus	Cepa	Título analizado	SARS-CoV-2	Gripe A	Gripe B	RSV
	A/Indiana/02/2020	NA ^b	NEG	POS	NEG	NEG
Gripe A H3N2 (estacional)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/71/2017	1,0 UFF/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Kansas/14/2017	1,0 UFF/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 UFF/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Arizona/45/2018	2,0 UFF/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/45/2019	2,0 UFF/ml	NEG	POS	NEG	NEG
Gripe A aviar ^d	A/ánade/NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/pato/Hunan/795/2002 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/ojiblanco japonés/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/ánade/WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/pollo/CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/pato/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/pollo/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	NA ^e	NEG	POS	NEG	NEG
A/pollo/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG	
Gripe B	B/Lee/40	1,0 UFP/ml	NEG	NEG	POS	NEG

Virus	Cepa	Título analizado	SARS-CoV-2	Gripe A	Gripe B	RSV
	B/Allen/45	0,25 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Taiwán/2/62	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
Linaje Victoria de la gripe B	B/Panama/45/90	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Malasia/2506/04	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
Linaje Yamagata de la gripe B	B/Florida/07/2004	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
RSV A	RSV-A/NY	0,386 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A, cepa: 4/2015 Aislado 1	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS

^a Transcritos de ARN *in vitro*

^b El virus del título A/Indiana/02/2020 no tenía título y se diluyó a una concentración 1:100 000 en matriz de fondo simulada para su análisis.

^c En una de las tres réplicas se notificó un ERROR. La ciclo se repitió con éxito para obtener tres réplicas válidas.

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

^e Debido a la normativa de bioseguridad, se diluyeron y analizaron virus de gripe A aviar inactivados (H7N9) sin título vírico a una concentración 1:100 000 en matriz de fondo simulada.

19.4 Especificidad analítica (exclusividad)

Se llevó a cabo un análisis *in silico* para detectar posibles reacciones cruzadas con todos los microorganismos indicados en lista de la Tabla 8, asignando las sondas y los cebadores del SARS-CoV-2 en la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus individualmente a las secuencias descargadas de la base de datos GISAID. Las sondas y cebadores E no son específicas para el SARS-CoV-2 y detectan el SARS-coronavirus tanto de humanos como de murciélagos. No se prevé reactividad cruzada inesperada con otros microorganismos indicados en la lista de la Tabla 8, de acuerdo con el análisis *in silico*.

Tabla 8. Microorganismos analizados en el análisis *in silico* de la diana del SARS-CoV-2

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
Coronavirus humano 229E	Adenovirus (p. ej., C1 Ad. 71)
Coronavirus humano OC43	Metaneumovirus humano (hMPV)
Coronavirus humano HKU1	Virus paragripales 1-4
Coronavirus humano NL63	Gripe A
SARS-coronavirus	Gripe B
MERS-coronavirus	Gripe C
Coronavirus de murciélago	Enterovirus (p. ej., EV68)
	Virus respiratorio sincitial
	Rinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> y <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Además del análisis *in silico* de la reactividad cruzada de los cebadores y sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mediante un banco de ensayos del grupo de 48 microorganismos que comprenden 4 coronavirus humanos, 1 coronavirus MERS y 43 patógenos respiratorios comunes o aquellos que pueden encontrarse en la nasofaringe. El grupo se analizó en diferentes mezclas de microorganismos; si una mezcla tuvo un resultado positivo, entonces cada miembro de la mezcla se habría evaluado individualmente. Se analizaron tres réplicas de cada mezcla. Una muestra se consideraba negativa si las tres réplicas eran negativas. Las cepas bacterianas y de levaduras se analizaron en concentraciones $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml, con excepción de *Chlamydia pneumoniae*, que se analizó a $1,2 \times 10^6$ UIF/ml y *Lactobacillus reuteri*, que se analizó a 5×10^7 copias/ml de ADN genómico. Se analizaron los virus a concentraciones $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Microorganismos respiratorios y coronavirus humano analizados, concentraciones y resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Cepa	Concentración analizada	SARS-CoV-2	Gripe A	Gripe B	RSV
Control negativo	NA	NEG	NEG	NEG	NEG
Control positivo	NA	POS	POS	POS	POS
Coronavirus humano NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-coronavirus	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano 229E	1,21e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano OC43	1,02e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano HKU1	1,23e6 copias/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 1	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 7	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Citomegalovirus	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Ecovirus	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2,80e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus de Epstein-Barr	5,60e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
VHS	1,97e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Metaneumovirus humano	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 1	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 2	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 3	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus paragripales humanos tipo 4	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus del sarampión	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus de las paperas	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Rinovirus tipo 1A	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Cepa	Concentración analizada	SARS-CoV-2	Gripe A	Gripe B	RSV
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 copias/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no virulenta)	1,20e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

19.5 Interferencia microbiana

Se evaluó la interferencia microbiana de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus causada por la presencia de cepas bacterianas o víricas que podrían encontrarse en muestras de las vías respiratorias superiores humanas analizando un grupo de 10 microorganismos comensales, compuesto de 7 cepas víricas y 3 cepas bacterianas. Las muestras artificiales consistieron en virus de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B, RSV A o RSV B insemidados a 3x el límite de detección (LD) en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS) en presencia de adenovirus tipo 1C, coronavirus humano OC43, rinovirus tipo 1A, metaneumovirus humanos, virus paragripales humanos tipos 1, 2 y 3 (cada uno insemidado a 1x10⁵ unidades/ml), *Hemophilus influenzae* (insemidado a 1x10⁶ UFC/ml), *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* (cada uno insemidado a 1x10⁷ UFC/ml).

Se analizaron réplicas de 8 muestras positivas para cada virus diana (SARS-CoV-2, gripe A, gripe B, RSV A o RSV B) y cada combinación de cepas de interferencia microbiana potencial. Para cada diana, las 8 de las 8 muestras replicadas se identificaron correctamente utilizando la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. No se notificó ninguna interferencia de las cepas bacterianas o víricas comensales.

19.6 Interferencia competitiva

La interferencia competitiva de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus causada por coinfecciones se evaluó analizando muestras artificiales de cepas individuales de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B o RSV a una concentración de 3x LD en presencia de diferentes cepas diana a mayor concentración, en una matriz de fondo simulada. La concentración a 3X LD fue de 414 copias/ml para SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 inactivado); 0,021 TCID₅₀/ml para Gripe A/Idaho/072018, 38,7 CEID₅₀/ml para Gripe B/Washington/2/2019; 0,99 TCID₅₀/ml para RSV A/2/Australia/61), y 1,11 TCID₅₀/ml para RSV B/9320/MA/77. Las cepas competitivas se evaluaron a 10⁴ unidades de titulación o más altas (copias/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml o UFP/ml). La concentración correspondiente de ARN (copias/ml) para las cepas de la gripe y el RSV se determinó mediante PCR digital en gotas (ddPCR). Se analizaron réplicas de 3 de cada combinación de cepa diana y de cepa competitiva. El virus a alta concentración no muestra efectos inhibidores competitivos si 3 de 3 réplicas de la cepa diana notifican resultados positivos. Si los resultados notificaron menos de 3 de 3 réplicas positivas, la concentración del virus competidor se redujo en incrementos de 10 veces hasta que no se observó ninguna interferencia. A continuación se resumen los resultados:

Tabla 10. Resumen del estudio de interferencia competitiva con gripe A a alta concentración

Virus de prueba a 3x LD	Virus interferente	Determinaciones correctas (n/3)			
		a 1,7e8 copias/ml de ARN	a 1,7e7 copias/ml de ARN	a 1,7e6 copias/ml de ARN	a 1,7e5 copias/ml de ARN
Gripe B	Gripe A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Sin analizar
RSV B		3/3	Sin analizar	Sin analizar	Sin analizar
SARS-CoV-2		3/3	Sin analizar	Sin analizar	Sin analizar

Tabla 11. Resumen del estudio de interferencia competitiva con gripe B a alta concentración

Virus de prueba a 3x LD	Virus interferente	Determinaciones correctas (n/3) a 1,4e5 copias/ml de ARN
Gripe A	Gripe B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabla 12. Resumen del estudio de interferencia competitiva con RSV A a alta concentración

Virus de prueba a 3x LD	Virus interferente	Determinaciones correctas (n/3) a 4,6e6 copias/ml de ARN
Gripe A	RSV A	3/3
Gripe B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabla 13. Resumen del estudio de interferencia competitiva con RSV B a alta concentración

Virus de prueba a 3x LD	Virus interferente	Determinaciones correctas (n/3) a 1,9e5 copias/ml de ARN
Gripe A	RSV B	3/3
Gripe B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabla 14. Resumen del estudio de interferencia competitiva con SARS-CoV-2 a alta concentración

Virus de prueba a 3x LD	Virus interferente	Determinaciones correctas (n/3)	
		a 1e6 copias/ml de ARN	a 1e5 copias/ml de ARN
Gripe A	SARS-CoV-2	3/3	Sin analizar
Gripe B		1/3	3/3
RSV A		3/3	Sin analizar
RSV B		3/3	Sin analizar

El estudio mostró que la gripe A/Idaho/07/2018 a concentraciones superiores a 1,7e5 copias/ml de ARN inhibió la detección de gripe B a 3x LD, y a concentraciones superiores a 1,7e6 copias/ml de ARN inhibió la detección de RSV A a 3x LD (Tabla 10). Además, el SARS-CoV-2 a concentraciones superiores a 1e5 copias/ml de ARN inhibió la detección de la gripe B a 3x LD (Tabla 14). No se observó ninguna otra interferencia competitiva para las posibles coinfecciones analizadas en el estudio a las concentraciones analizadas.

19.7 Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluaron sustancias que podrían estar presentes en la nasofaringe (o introducirse durante la recogida y manipulación de las muestras) y que podían interferir potencialmente con la detección precisa de los virus SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV, mediante pruebas directas con el Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Las sustancias potencialmente interferentes en las fosas nasales y en la nasofaringe pueden incluir, entre otras: sangre, mucosidad o secreciones nasales, y medicamentos nasales o faríngeos utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal, la irritación, o los síntomas del asma y la alergia, así como antibióticos y antivirales. Se prepararon muestras positivas y negativas en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS). Se analizaron muestras negativas (n=8) en presencia de cada sustancia para determinar el efecto en el rendimiento del control de procesamiento de muestras (SPC). Para cada sustancia, se analizaron muestras positivas (N = 8) con virus añadidos a una concentración de 3x el LD determinado para cada cepa. Las muestras positivas analizadas con Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus incluyeron una cepa de SARS-CoV-2, una de gripe A H1N1, una de gripe A H3N2, una de gripe B y dos de RSV (RSV A y RSV B). Los controles eran muestras con virus añadidos a 3x el LD en una matriz NPS/NS simulada que no contenía ninguna sustancia potencialmente interferente. Las sustancias con ingredientes activos que se evaluaron se indican en la Tabla 15.

Tabla 15. Sustancias potencialmente interferentes analizadas

ID de la sustancia	Sustancia/clase	Sustancia/ingrediente activo
Sulfato de albuterol	Broncodilatador beta adrenérgico	Sulfato de albuterol (5 mg/ml)
Afrin	Aerosol nasal	Oximetazolina, 0,05 %
Medio de transporte universal BD	Medio de transporte	Medio de transporte universal BD
Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)	Medio de transporte	Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)
Sangre	Sangre	Sangre (humana)
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona
Mentol	Pastillas para la garganta, anestesia bucal y analgésico	Benzocaína, mentol
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina o porcina)
Mupirocina	Antibiótico en forma de pomada nasal	Mupirocina (20 mg/g=2 %)

ID de la sustancia	Sustancia/clase	Sustancia/ingrediente activo
PHNY	Gotas nasales	Fenilefrina, 1 %
Solución salina	Aerosol nasal salino	Cloruro sódico (0,65 %)
Remel M4RT	Medio de transporte	Remel M4RT
Remel M5	Medio de transporte	Remel M5
Tamiflu	Antivirales	Zanamivir
Tobramicina	Antibacteriano sistémico	Tobramicina
Zicam	Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, azufre (0,05 %)
Zinc	Suplemento de zinc	Gluconato de zinc

Los resultados del estudio (Tabla 16) muestran que en la mayoría de los casos, 8 de cada 8 réplicas notificaron resultados positivos para cada combinación de virus y sustancia analizada y no se observaron interferencias. Cuando se analizó Zicam inicialmente al 15 % p/v, se observó interferencia en la detección de la gripe B y RSV A. Sin embargo, no se observó interferencia cuando se analizó Zicam al 7,5% p/v.

Tabla 16. Valores de Ct medios para las dianas de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus analizadas en presencia de sustancias potencialmente interferentes

Sustancia	Concentración analizada	Número de resultados correctos/Número analizado					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Gripe A/ Idaho/07/ 2018	H3N2 gripe A/ Hong Kong 45/2019	Gripe B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Matriz de NPS/ NS simulada de control (sin sustancia)	100 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Sulfato de albuterol	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Medio de transporte universal BD	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Sangre	2 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Hisopo Copan M	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	0,1 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocina	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Solución salina	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Sustancia	Concentración analizada	Número de resultados correctos/Número analizado					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Gripe A/ Idaho/07/ 2018	H3N2 gripe A/ Hong Kong 45/2019	Gripe B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramicina	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8
Zinc	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Con 15 % (p/v) de Zicam, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el Ct medio de control y el Ct medio de la prueba. La prueba se repitió con 7,5 % (p/v) de Zicam y no se observaron diferencias clínicamente significativas entre el Ct medio de control de la gripe B y el Ct medio de la prueba de la gripe B.

^b Con 15 % (p/v) de Zicam, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el Ct medio de control y el Ct medio de la prueba. La prueba se repitió con 7,5 % (p/v) de Zicam y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el Ct medio de control de RSV A y el Ct medio de la prueba de RSV A.

19.8 Contaminación por arrastre

Se realizó un estudio para evaluar si el cartucho de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus autónomo de un solo uso previene el arrastre de muestras y amplicones analizando una muestra negativa inmediatamente después de analizar una muestra positiva muy alta en el mismo módulo del GeneXpert. La muestra negativa utilizada en este estudio consistió en una matriz NPS/NS simulada, y la muestra positiva consistió en concentraciones altas de virus de la gripe B y del virus del SARS-CoV-2 (gripe B/Wisconsin/10/2016 a 1,0e6 TCID₅₀/ml y SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inactivado a 1e4 copias/ml) inseminado en una matriz NPS/NS negativa. La muestra negativa se analizó en un módulo GeneXpert al inicio del estudio. Tras el análisis de la muestra negativa inicial, se procesó la muestra altamente positiva en el mismo módulo GeneXpert, tras lo que se procesó inmediatamente otra muestra negativa. Este proceso se repitió 20 veces en el mismo módulo, produciendo 20 muestras positivas y 21 muestras negativas para el módulo. El estudio se repitió utilizando un segundo módulo GeneXpert para un total de 40 muestras positivas y 42 muestras negativas. Las 40 muestras positivas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE); Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B POSITIVO (Flu B POSITIVE)** o **RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)**. Las 42 muestras negativas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Gripe A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Gripe B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)** con la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. No se observó contaminación por arrastre de muestras o amplicones en este estudio.

19.9 Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se determinó en tres centros con un grupo de 9 muestras, que incluía una muestra negativa, cuatro positivas bajas (~1,5x LD) y cuatro positivas moderadas (~3x LD). La muestra negativa consistía en una matriz simulada sin microorganismos diana ni ARN diana. Las muestras positivas eran muestras artificiales en una matriz simulada con NATrol SARS-CoV-2 inactivado (ZeptoMetrix), virus cultivados de gripe A/Idaho/07/2018, gripe B/Wisconsin/10/2016 y RSV B/Wash/18537/62.

Las pruebas se realizaron durante seis (6) días, utilizando tres (3) lotes de cartuchos de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus en tres (3) centros participantes, con (2) operadores, para obtener un total de 144 observaciones por cada miembro del grupo de muestras (3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 días/lote x 2 ciclos x 2 repeticiones = 144 observaciones/miembro del grupo de muestras). Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17. Resumen de los resultados de reproducibilidad, % de concordancia

Muestra	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordancia total [95% IC del]
	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	
Negativo	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2 Pos. bajo	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2 Pos. mod	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4-100,0]
Gripe A Pos. bajo	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4-100,0]
Gripe A Pos. mod	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4-100,0]
Gripe B Pos. bajo	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	95,8 % 23/24	95,8 % 46/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	98,6 % (142/144) [95,1-99,6]
Gripe B Pos. mod	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 23/23	95,8 % 23/24	97,9 % 46/47	99,3 % (142/143) [96,1-99,9]
RSV Pos. bajo	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	100 % 24/24	97,9 % 47/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	99,3 % (143/144) [96,2-99,9]
RSV Pos. mod	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4-100,0]

20 Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Acceso el 9 de febrero de 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Acceso el 3 de marzo de 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Acceso el 19 de mayo de 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Acceso el 14 de marzo de 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar la última edición). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar la última edición).
11. REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas que modifica y anula la Lista de Declaraciones de Precaución, Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE (que modifica la normativa (CE) N.º 1907/2006).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Oficinas centrales de Cepheid

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Asistencia técnica

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

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

Servicio técnico en los Estados Unidos



















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

Servicio técnico en Francia

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

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

23 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Marca CE – Conformidad europea
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	No volver a utilizar
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Precaución
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene una cantidad suficiente para <i>n</i> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Para uso exclusivo con receta
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Representante autorizado en Suiza
	Importador



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Teléfono: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



24 Historial de revisiones

Descripción de los cambios: 302-7085-ES, Rev. E a Rev. F

Propósito: Actualización de las instrucciones de uso debido al cambio en el algoritmo del ADF

Apartado	Descripción del cambio
16	Interpretación de los resultados: Las tablas 1 y 2 se actualizaron para alinear la interpretación de los resultados con el cambio en el algoritmo del ADF.
19.1	Se ha especificado la tasa inicial de indeterminados y se ha añadido la tasa final de indeterminados.
19.7	Se actualizaron las sustancias potencialmente interferentes para realizar una corrección: Afrin de Anefrin.
24	Se ha actualizado el apartado Historial de revisiones.