

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Instrucciones de uso

Para uso con el sistema GeneXpert[®] con pantalla táctil que ejecuta Cepheid OS



Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y copyright

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.

© 2022–2025 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.

© 2022–2025 Cepheid.

Consulte el 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 con pantalla táctil que ejecuta Cepheid OS (una configuración de pantalla táctil dentro de la familia GeneXpert Instrument System), es una prueba RT-PCR multiplexada en tiempo real destinada a la detección cualitativa simultánea *in vitro* y a la diferenciación de ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y/o el virus respiratorio sincitial (VRS) en muestras de frotis nasofaríngeo o frotis nasal anterior recogidas de individuos con signos y/o síntomas de infección vírica respiratoria.

El ARN del SARS-CoV-2, la gripe A, la gripe B y el VRS identificado mediante esta prueba suele ser detectable en muestras de las vías respiratorias superiores durante la fase aguda de la infección. Los resultados positivos son indicativos de la presencia del virus identificado, pero no descartan la infección bacteriana o 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 de infección del paciente. El agente detectado puede no ser la causa definitiva de la enfermedad.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus SARS-CoV-2, el virus de la gripe A, el virus de la gripe B y/o el virus VRS, y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención. Los resultados negativos deben combinarse con observaciones clínicas, antecedentes del paciente y/o información epidemiológica.

3.1 Usuario/entorno previsto

La prueba Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* debe ser utilizada por usuarios que hayan recibido formación para la realización de pruebas de laboratorio y ensayos en entornos cercanos al paciente.

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 morbilidad 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.⁵ Los virus de la gripe A se dividen, a su vez, en subtipos basados en dos proteínas de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Normalmente, la gripe estacional se debe a los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 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.⁸ Los 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. 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, una pantalla táctil 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 System with Touchscreen 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 <i>plus</i> Cartuchos con tubos de reacción integrados	10
• Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (lío-filizadas) • Reactivo de lisis • Reactivo de unión • Reactivo de elución • Reactivo de lavado	1 de cada una 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
Folleto	1 por kit
• Instrucciones para localizar (e importar) el ADF y la documentación como el Prospecto del producto en www.cepheid.com.	
Instrucciones de referencia rápida	2 por kit
(Solo para uso con el GeneXpert Xpress System)	

Nota

Las fichas de datos de seguridad (SDS) están disponibles en www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com en la pestaña **SUPPORT** (Asistencia).

Nota

El estabilizador proteico de origen bovino presente en las microesferas de este producto ha sido producido y fabricado exclusivamente a partir de plasma bovino procedente de Estados Unidos. Los animales no fueron alimentados con proteínas de rumiantes ni con otras proteínas animales; los animales superaron las pruebas ante y post mortem. Durante el procesamiento, el material no se mezcló con otros materiales de origen animal.

7 Almacenamiento y manipulación del

- Conserve los cartuchos del Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* a una temperatura entre 2–28 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice un cartucho que esté mojado o que haya presentado 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
- Instrumento GeneXpert, pantalla táctil con escáner de código de barras incorporado, manual del operador.
- Cepheid OS

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 la muestra, mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante su transporte (consulte el 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**
 - Lávese bien las manos tras la manipulación.
 - **Respuesta**
 - Llame a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico si se encuentra mal.
 - En caso de irritación cutánea: Obtenga asesoramiento/atención médica.
 - 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: Obtenga asesoramiento/atención médica.

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.

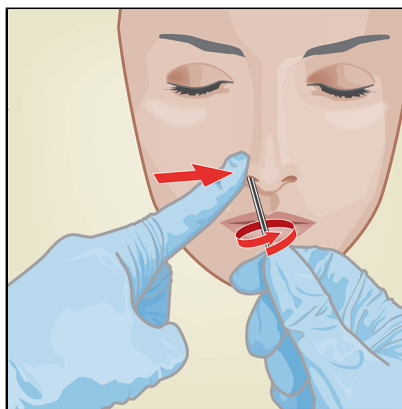


Figura 3. Recogida de hisopo nasal en la segunda fosa nasal

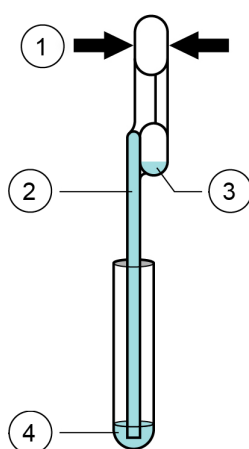
3. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

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 paquete.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestras esté cerrado.
3. Mezcle la muestra invirtiendo rápidamente el tubo de transporte de la muestra 5 veces. Abra el tapón del tubo de transporte de muestras.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Saque la pipeta de transferencia del envoltorio.
6. Apriete el bulbo superior de la pipeta de transferencia **completamente hasta que el bulbo superior quede 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. Manteniendo la pipeta por debajo de la superficie del líquido, suelte lentamente el bulbo superior de la pipeta para llenarla de muestra antes de retirarla del tubo. No hay problema si el líquido pasa al depósito de desbordamiento (consulte la Figura 4). Compruebe que la pipeta no contiene burbujas.

8. Para transferir la muestra al cartucho, apriete de nuevo el bulbo superior de la pipeta completamente hasta que quede totalmente plano para vaciar el contenido de la pipeta (300 µL) en la abertura grande (cámara de muestra) del cartucho mostrado en la Figura 5. Puede quedar algo de líquido en el depósito de desbordamiento. Deseche la pipeta usada.



Figura 5. Cartucho Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Nota Tenga cuidado de dispensar todo el volumen de líquido en la cámara de muestra. Pueden producirse resultados falsos negativos si se añade un volumen insuficiente de muestra al cartucho.

9. 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:

1. Mezcle el control invirtiendo rápidamente el tubo de control externo 5 veces. Abra la tapa del tubo de control externo.
2. Abra la tapa del cartucho.
3. 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.
4. Cierre la tapa del cartucho.

13.3 Inicio de la prueba en Cepheid OS 1.0

Importante Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema contenga módulos con Cepheid OS 1.0, y de que se haya importado el archivo de definición del ensayo adecuado en el software.

Importante En este apartado se describen los pasos predeterminados para utilizar el GeneXpert system with touchscreen. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert con pantalla táctil*.

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 GeneXpert system with touchscreen:
 - a) Encienda el instrumento GeneXpert II o GeneXpert IV. El interruptor de alimentación se encuentra en la parte posterior del instrumento. Ponga el interruptor en la posición de **encendido (I)**.
 - b) Encienda la pantalla táctil. El interruptor de alimentación se encuentra en la parte posterior de la pantalla táctil. Ponga el interruptor en la posición de **encendido (I)**.
2. Inicie una sesión en el software Cepheid OS con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la pantalla INICIO (HOME), toque **NUEVA PRUEBA (NEW TEST)**.
4. Introduzca una Id. paciente (Patient ID).
5. Pulse **CONTINUAR (CONTINUE)** y **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
6. Introduzca la Id. muestra (Sample ID).

7. Pulse **CONTINUAR (CONTINUE)** y **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
8. Escanee el código de barras del cartucho. Mantenga el cartucho a unos 10 cm (4 pulg.) del escáner.

Nota

Si el código de barras del cartucho de Xpert Xpress SARS-CoV-2 no se puede escanear, repita la prueba con un cartucho nuevo.

9. Después de escanear, toque **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
10. Si no ha iniciado sesión, se mostrará la pantalla Introduzca las credenciales para continuar (Enter Credentials to Continue). Introduzca su nombre de usuario y contraseña y haga clic en **Inicio de sesión (Login)**.
11. Aparece la pantalla Preparación del cartucho (Cartridge Preparation). Vea el vídeo (si es necesario) y prepare el cartucho si aún no lo ha hecho. Toque **CONTINUAR (CONTINUE)**.
12. Cargue el cartucho preparado.
13. Abra la puerta del módulo del instrumento situada debajo de la luz verde parpadeante.
14. Coloque el cartucho en la base del compartimento del módulo, con la etiqueta del cartucho hacia fuera.

Nota

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

15. Empuje la puerta del módulo para cerrarla. La puerta se cierra, la luz verde parpadeante se ilumina en verde fijo y aparece la pantalla Carga de la prueba (Test Loading), seguida de la pantalla Ejecución de la prueba (Test Running). Cuando haya finalizado la prueba, aparece la pantalla Prueba finalizada (Test Completed).
16. Retire el cartucho y deséchelo de acuerdo con las directrices de eliminación de residuos peligrosos de su institución.
17. Toque **INFORME (REPORT)** para ver un informe de prueba.

13.4 Visualización de los resultados en Cepheid OS 1.0

En este apartado se describen los pasos básicos para ver e imprimir los resultados en el software Cepheid OS 1.0. Para obtener instrucciones más detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert con pantalla táctil*.

Nota

Si los resultados se notifican mediante un LIS, confirme que los resultados del LIS coinciden con los resultados del sistema para el campo Id. paciente (Patient ID); si no coinciden, notifique solamente los resultados del sistema.

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

13.5 Inicio de la prueba en Cepheid OS 2.1 o posterior

Antes de comenzar la prueba, asegúrese de que:

Importante

- El sistema está ejecutando la versión correcta del Cepheid OS que se muestra en el apartado Materiales requeridos pero no suministrados.
- Se ha importado al software el archivo de definición del ensayo correcto.

Nota

Se muestra el flujo de trabajo predeterminado. El administrador del sistema puede modificar el flujo de trabajo.

1. Encienda el sistema GeneXpert con pantalla táctil
2. Inicie sesión en el software del sistema con su nombre de usuario y contraseña.
3. En la pestaña Módulos (Modules), toque **Iniciar prueba (Start Test)**.
4. Siga las indicaciones en pantalla para crear una nueva prueba e introducir la información del paciente y la muestra.
5. Escanee o introduzca manualmente el número de serie del cartucho. Si está escaneando, mantenga el cartucho a unos 3-7 cm (1-3 pulgadas) del escáner. El escáner proyecta una cruz verde que debe centrar en el código de barras. El escaneado finaliza cuando se oye un pitido audible. Toque **Continuar (Continue)**.
6. Seleccione la prueba deseada y toque **Continuar (Continue)**.
7. Vea el vídeo de preparación del cartucho, si es necesario.
8. En la pantalla Confirmar, revise todos los datos y toque **Confirmar (Confirm)**.

9. Abra la puerta del módulo situada debajo de la luz verde parpadeante e inserte el cartucho.
10. Cierre por completo la puerta del módulo del cartucho presionando hasta que se bloquee. Se inicia la prueba.
11. Cuando haya finalizado una prueba, aparece la pantalla **Resumen de resultados (Results Summary)**. Abra la puerta del módulo y retire el cartucho.
12. Deseche el cartucho usado en el recipiente de residuos adecuado, de acuerdo con las prácticas habituales de la institución.

13.6 Visualización de los resultados en Cepheid OS 2.1 o posterior

La pantalla de resultados de Cepheid OS 2.1 interpretará automáticamente los resultados de las pruebas y los mostrará claramente en la ventana **Ver resultados (View Results)**.

1. Toque **Resultados (Results)**.
2. Toque la prueba que desee ver en la pantalla Resultados (Results).
3. Haga clic en **Aceptar (OK)**.
4. Toque **Ver informe (View Report)** para generar un archivo de informe en formato PDF.
En el manual del operador del sistema encontrará instrucciones más detalladas para ver y cargar los resultados.

14 Control de calidad

14.1 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): garantiza que la muestra se procesó correctamente. El SPC verifica que el procesamiento de las muestras es adecuado. Además de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a la muestra en el ensayo de PCR en tiempo real, garantiza que las condiciones de la reacción de PCR (temperatura y tiempo) sean adecuadas para la reacción de amplificación y que los reactivos de la PCR sean funcionales. 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 supervisar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

14.2 Controles externos

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

15 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 las 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)	Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2. - La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. - SPC: NA (N/A) (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)	Se ha detectado ARN diana de la gripe A. - 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; 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)	Se ha detectado ARN diana de la gripe B. - 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; 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.
RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)	Se ha detectado el ARN diana del RSV. - La señal del RSV tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. - SPC: N/A; 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)	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. - No se ha detectado ARN diana de los virus SARS-CoV-2, de la gripe A, de la gripe B ni del 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)	El SPC u otra configuración de análisis 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 16.2 de las instrucciones de uso. - SPC: FAIL (NO SUPERADO); 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. - La amplificación del SARS-CoV-2 no cumple las especificaciones. - Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.

Resultado	Interpretación
ERROR	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 16.2 de las instrucciones de uso. • 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. 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.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	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 16.2 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. • 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 (N/A)

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 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)	Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2. - La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. - SPC: NA (N/A) (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)	Se ha detectado ARN diana de la gripe A. - 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; 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)	Se ha detectado ARN diana de la gripe B. - 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; 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)	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 ha detectado ARN diana de los virus SARS-CoV-2, de la gripe A ni de la 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)	El SPC u otra configuración de análisis 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 16.2 de las instrucciones de uso. - SPC: FAIL (NO SUPERADO); 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. - La amplificación del SARS-CoV-2 no cumple las especificaciones. - Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.

Resultado	Interpretación
ERROR	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 16.2 de las instrucciones de uso. • 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. 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.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	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 16.2 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. • 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 (N/A)

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 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)	Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2. - La señal del SARS-CoV-2 tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. - SPC: NA (N/A) (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)	No se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2. - 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)	El SPC u otra configuración de análisis no cumple los criterios de aceptación y no se detecta el SARS-CoV-2. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Procedimiento de repetición de la prueba en el Apartado 16.2 de las instrucciones de uso. - SPC: NO SUPERADO; 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. - La amplificación del SARS-CoV-2 no cumple las especificaciones. - Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR	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 16.2 de las instrucciones de uso. - 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. 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.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	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 16.2 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. - SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) - SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) - Comprobación de la sonda: NA (N/A)

La prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus puede realizarse para detectar los virus del SARS-CoV-2, de la gripe y RSV (Virus respiratorio sincitial), seleccionando Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus en el menú Seleccionar prueba (Select Test); para detectar solo los virus 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, es posible que la curva de amplificación del SPC no sea visible y que no se notifiquen sus resultados.

16 Repetición de pruebas

16.1 Razones para repetir la prueba

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba una vez de acuerdo con las instrucciones en Apartado 16.2.

- Un resultado **INVALID** (NO VÁLIDO) indica que el control SPC no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente, la PCR está inhibida o la muestra no se recogió adecuadamente. Alternativamente, otros ajustes de análisis del ensayo destinados a producir un resultado válido de la prueba no se cumplieron.
- Un resultado de **ERROR** (ERROR) puede deberse, entre otras cosas, a un fallo del control de comprobación de la sonda, a un fallo de un componente del sistema, a que no se ha añadido ninguna muestra o a que se han superado los límites máximos de presión.
- **NO RESULT** (SIN RESULTADO) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el cartucho falló en la prueba de integridad, el operador detuvo una prueba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico.
- Dado que la incidencia de coinfección con tres o más virus (gripe A, gripe B, VRS y SARS-CoV-2) es baja, se recomienda repetir el análisis de las muestras si se detectan ácidos nucleicos de tres o más virus en una sola muestra.

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.

16.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para volver a comprobar un resultado no determinado **INVALID** (NO VÁLIDO), **NO RESULT** (SIN RESULTADO) o **ERROR** (ERROR), utilice un nuevo cartucho.

Utilice 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 nuevo cartucho Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* y una nueva pipeta de transferencia.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestras o el tubo de control externo esté cerrado.
3. Mezcle la muestra invirtiendo rápidamente el tubo de medio de transporte de muestras o el tubo de control externo 5 veces. Abra el tapón del tubo de transporte de muestras o del tubo de control externo.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Con una pipeta de transferencia limpia (suministrada), transfiera la muestra (una toma) a la cámara de muestras con la abertura grande del cartucho.
6. Cierre la tapa del cartucho.

17 Limitaciones

- La eficacia de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* solo se ha establecido en muestras de hisopados nasofaríngeos y nasales anteriores. El uso de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* con otros tipos de muestras no ha sido evaluado y se desconocen sus características de eficacia.
- La eficacia de esta prueba se estableció a partir 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 en función de las variantes circulantes, incluidas las nuevas cepas emergentes de SARS-CoV-2 y su prevalencia, que cambian con el tiempo.
- No se ha evaluado la eficacia de este dispositivo en una población vacunada contra la COVID-19.
- Como ocurre con cualquier prueba molecular, las mutaciones en las regiones diana de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* podrían afectar la unión del cebador y/o la sonda, lo que provocaría que no se detectara la presencia del virus o que la detección del virus fuera menos predecible.
- En algunas muestras con concentraciones virales de SARS-CoV-2 muy elevadas, los ajustes de análisis destinados a reducir los riesgos de resultados falsos positivos causados por una detección de fluorescencia inespecífica o irregular pueden desencadenar un resultado de prueba **INVALID** (NO VÁLIDO).
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos bacterianos o víricos.
- La realización de esta prueba se ha validado utilizando únicamente los procedimientos proporcionados en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden alterar la eficacia de la prueba.

- Se pueden obtener resultados de prueba erróneos como consecuencia de una recogida incorrecta de la muestra; el incumplimiento de los procedimientos recomendados de recogida, manipulación y 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 producir resultados falsos negativos si el virus está presente en niveles inferiores al límite analítico de detección.
- Los resultados negativos no descartan la infección por SARS-CoV-2, gripe o VRS y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones de gestión del paciente.
- Los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus deben correlacionarse con los antecedentes clínicos, los datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico que evalúa al paciente.
- El ácido nucleico viral puede persistir *in vivo*, independientemente de la infectividad del virus. La detección de la(s) diana(s) analítica(s) no implica que los virus correspondientes sean infecciosos o que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- Esta prueba ha sido evaluada para su uso con material de muestras humanas únicamente.
- Esta prueba es cualitativa y no proporciona el valor cuantitativo del organismo presente detectado.
- Esta prueba no se ha evaluado en pacientes sin signos ni síntomas de infección de las vías respiratorias.
- Esta prueba no ha sido evaluada para el seguimiento del tratamiento de la infección.
- Esta prueba no ha sido evaluada para detectar la presencia de SARS-CoV-2, gripe o VRS en la sangre o en los hemoderivados.
- El efecto de las sustancias interferentes se ha evaluado únicamente para las enumeradas en el etiquetado. La interferencia de sustancias distintas de las descritas puede dar lugar a resultados erróneos.
- Los resultados de los estudios analíticos con muestras co-infectadas artificiales mostraron un potencial de interferencia competitiva de la gripe B o VRS A a bajas concentraciones (~3X LD) cuando la concentración de gripe A es >1,7e5 copias de ARN/ml o 1,7e6 copias de ARN/ml, respectivamente. Además, existe un potencial de interferencia competitiva de la gripe B a baja concentración (~3X LD) cuando la concentración de SARS-CoV-2 es >1e5 copias de ARN/ml.
- La reactividad cruzada con organismos de las vías respiratorias distintos de los aquí descritos puede dar lugar a resultados erróneos.
- La exposición reciente del paciente a FluMist® o a otras vacunas antigripales vivas atenuadas puede causar resultados positivos inexactos.
- Zicam al 15 % (p/v) puede interferir en la detección de niveles bajos de gripe B y VRS A.
- Dado que la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus no diferencia entre las dianas de los genes N2, RdRP y E, la presencia de otros coronavirus del linaje B, género *Betacoronavirus*, incluido el SARS-CoV, puede causar un resultado falso positivo. Actualmente, no se sabe que ninguno de estos otros coronavirus circule en la población humana.
- Esta prueba no está pensada para diferenciar subgrupos de VRS, subtipos de gripe A o linajes de gripe B. Si se necesita diferenciar subtipos y cepas específicos del VRS o de la gripe, se requieren pruebas adicionales, en consulta con los departamentos de salud pública estatales o locales.
- No se ha establecido la eficacia con medios que contengan tiocianato de guanidina (GTC) distintos de eNAT.

18 Características de eficacia diagnóstica

18.1 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							

18.2 Sensibilidad analítica (límite de detección)

La sensibilidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se estimó inicialmente utilizando dos lotes de reactivos mediante pruebas con diluciones limitantes de siete virus respiratorios (NATrol SARS-CoV-2, gripe A H1, gripe A H3, gripe B linaje Victoria, gripe B linaje Yamagata, VRS A y VRS B) en una matriz de hisopos clínicos NP negativos agrupados, siguiendo las directrices del documento EP17-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los valores estimados de LD, según el 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 probados se resumen en la Tabla 6.

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

Virus/cepa	Concentración de LD
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 copias/ml
Gripe A/Idaho/07/2018	0,007 DICT 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 DICT ₅₀ /ml
VRS A/2/Australia/61	0,33 DICT ₅₀ /ml
VRS B/9320/MA/77	0,37 DICT ₅₀ /ml

18.3 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	NATtrol 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/Hawái/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.

18.4 Especificidad analítica (exclusividad)

Se llevó a cabo un análisis *in silico* de posibles reacciones cruzadas con todos los organismos enumerados en la Tabla 8 mediante el mapeo individual de los cebadores y sondas del SARS-CoV-2 en la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a las secuencias descargadas de la base de datos GISAID. Los cebadores y sondas E no son específicos para el SARS-CoV-2 y detectarán el SARS-coronavirus humano y el de murciélago. No se espera ninguna reactividad cruzada potencial no intencionada con otros organismos enumerados en la Tabla 8 según el análisis *in silico*.

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

Microorganismos de la misma familia genética	Organismos de alta prioridad
Coronavirus humano 229E	Adenovirus (por ejemplo, Ad C1. 71)
Coronavirus humano OC43	Metapneumovirus humano (hMPV)
Coronavirus humano HKU1	Virus de la parainfluenza tipos 1-4
Coronavirus humano NL63	Gripe A
SARS-coronavirus	Gripe B
MERS-coronavirus	Gripe C
Coronavirus de murciélago	Enterovirus (por ejemplo, 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>Parvovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (ántrax)
	<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	Organismos de alta prioridad
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Además del análisis *in silico* de los cebadores y sondas del SARS-CoV-2 para detectar la reactividad cruzada, la especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se evaluó mediante pruebas de banco con un grupo de 48 microorganismos que incluía 4 coronavirus humanos, 1 coronavirus MERS y 43 patógenos respiratorios comunes o potencialmente presentes en la nasofaringe. El grupo se probó en diferentes agrupamientos de microorganismos; si un agrupamiento daba un resultado positivo, entonces se probaba a cada miembro del agrupamiento por separado. Se probaron tres réplicas de cada agrupamiento. Una muestra se consideró negativa si las tres réplicas eran negativas. Las cepas bacterianas y de levadura se probaron a concentraciones de $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml con la excepción de *Chlamydia pneumoniae* que se probó a $1,2 \times 10^6$ UIF/ml y *Lactobacillus reuteri* que se probó a 5×10^7 copias/ml de ADN genómico. Los virus se analizaron a concentraciones de $\geq 1 \times 10^5$ DICT₅₀/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 probada	SARS-CoV-2	Gripe A	Gripe B	VRS
Control negativo	NA	NEG	NEG	NEG	NEG
Control positivo	NA	POS	POS	POS	POS
Coronavirus humano NL63	1,17e5 DICT ₅₀ /m,	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-coronavirus	1,17e5 DICT ₅₀ /m,	NEG	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano 229E	1,21e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano OC43	1,02e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Coronavirus humano HKU1	1,23e6 copias/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus de tipo 1	4,07e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 7	1,14e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Citomegalovirus	1,0e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Echovirus	1,14e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2,80e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus de Epstein-Barr	5,60e6 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
VHS	1,97e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Metapneumovirus humano	4,07e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Parainfluenza humana de tipo 1	1,0e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Parainfluenza humana de tipo 2	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Parainfluenza humana de tipo 3	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Parainfluenza humana de tipo 4	1,19e6 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Sarampión	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus de las paperas	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Rinovirus tipo 1A	1,0e5 DICT 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 probada	SARS-CoV-2	Gripe A	Gripe B	VRS
<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 (avirulento)</i>	1,20e6 UFC/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

18.5 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 inseminados 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 inseminado a 1x10⁵ unidades/ml), *Hemophilus influenzae* (inseminado a 1x10⁶ UFC/ml), *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* (cada uno inseminado 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.

18.6 Interferencia competitiva

La interferencia competitiva de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* causada por coinfecciones se evaluó mediante la prueba de muestras artificiales de cepas individuales de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B o VRS a 3X LD en presencia de diferentes cepas diana a una concentración más alta en una matriz de fondo simulada. La concentración a 3X LD fue de 414 copias/ml para SARS-CoV-2 (inactivado USA-WA1/2020); 0,021 DICT₅₀/ml para Gripe A/Idaho/072018, 38,7 CEID₅₀/ml para Gripe B/Washington/2/2019; 0,99 DICT₅₀/ml para VRS (A/2/Australia/61), y 1,11 DICT₅₀/ml para VRS B/9320/MA/77. Las cepas competitivas se evaluaron a 10⁴ o más unidades de título (copias/ml, DICT₅₀/ml, CEID₅₀/ml o UFP/ml). La concentración correspondiente de ARN (copias/ml) para las cepas de la gripe y el VRS se determinó mediante PCR digital en gotitas (ddPCR). Se probaron réplicas de 3 para cada cepa diana y cada combinación de cepas competitivas. El virus a alta concentración no muestra efectos inhibidores competitivos si 3 de las 3 réplicas para la cepa diana dan resultados positivos. Si los resultados indicaban menos de 3 de 3 réplicas positivas, la concentración del virus competidor se reducía en incrementos de 10 veces hasta que no se observaba interferencia. A continuación se resumen los resultados:

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

Prueba de virus a 3X LD	Virus interferente	Llamadas correctas (n/3)			
		a 1,7e8 copias de ARN/ml	a 1,7e7 copias de ARN/ml	a 1,7e6 copias de ARN/ml	a 1,7e5 copias de ARN/ml
Gripe B	Gripe A	0/3	0/3	2/3	3/3
VRS A		0/3	0/3	3/3	No probado
VRS B		3/3	No probado	No probado	No probado
SARS-CoV-2		3/3	No probado	No probado	No probado

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

Prueba de virus a 3X LD	Virus interferente	Llamadas correctas (n/3) a 1,4e5 copias de ARN/ml
Gripe A	Gripe B	3/3
VRS A		3/3
VRS B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

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

Prueba de virus a 3X LD	Virus interferente	Llamadas correctas (n/3) a 4,6e6 copias de ARN/ml
Gripe A	VRS A	3/3
Gripe B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

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

Prueba de virus a 3X LD	Virus interferente	Llamadas correctas (n/3) a 1,9e5 copias de ARN/ml
Gripe A	VRS 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

Prueba de virus a 3X LD	Virus interferente	Llamadas correctas (n/3)	
		a 1e6 copias de ARN/ml	a 1e5 copias de ARN/ml
Gripe A	SARS-CoV-2	3/3	No probado
Gripe B		1/3	3/3
VRS A		3/3	No probado
VRS B		3/3	No probado

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

18.7 Sustancias potencialmente interferentes

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

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

Tabla 15. Sustancias potencialmente interferentes analizadas

ID de sustancia	Sustancia/clase	Sustancia/principio activo
Sulfato de albuterol	Broncodilatador beta-adrenérgico	Sulfato de albuterol (5 mg/ml)
Afrin	Aerosol nasal	Oximetazolina, 0,05 %
Medio de transporte universal BD	Medios de transporte	Medio de transporte universal BD
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Medios de transporte	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
Sangre	Sangre	Sangre (humana)
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	Corticoides nasales	Propionato de fluticasona
Mentol	Pastillas para la garganta, anestésico y analgésico orales	Benzocaína, mentol
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar de bovino o porcino)
Mupirocina	Antibiótico, pomada nasal	Mupirocina (20 mg/g=2 %)
PHNY	Gotas nasales	Fenilefrina, 1 %

ID de sustancia	Sustancia/clase	Sustancia/principio activo
Solución salina	Aerosol nasal salino	Cloruro sódico (0,65 %)
Remel M4RT	Medios de transporte	Remel M4RT
Remel M5	Medios de transporte	Remel M5
Tamiflu	Medicamentos antivirales	Zanamivir
Tobramicina	Antibacteriano, sistémico	Tobramicina
Zicam	Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sulfur (0,0 5%)
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 dieron resultados positivos para cada combinación de virus y sustancia probada y no se observaron interferencias. Cuando Zicam se probó inicialmente al 15 % p/v, se observó interferencia en la detección de la gripe B y el VRS A. Sin embargo, cuando Zicam se probó al 7,5 % p/v, no se observó interferencia.

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

Sustancia	Concentración analizada	Número de resultados correctos/Número probado					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Gripe A/ Idaho/07/ 2018	Gripe A H3N2/ Hong Kong/ 45/2019	Gripe B/ Washington /02/2019	VRS A/2/ Australia/61	VRS B/9320/ MA/77
Control de la matriz NPS/ NS simulada (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
Copan Hisopo 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 probado					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Gripe A/ Idaho/07/ 2018	Gripe A H3N2/ Hong Kong/ 45/2019	Gripe B/ Washington /02/2019	VRS A/2/ Australia/61	VRS 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 un 15 % (w/v) de Zicam, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el Ct medio del control y el Ct medio de la prueba. Se repitió la prueba con Zicam al 7,5 % (p/v) y no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa entre el Ct medio de gripe B de control y el Ct medio de gripe B de prueba.
- ^b Con un 15 % (p/v) de Zicam, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el Ct medio del control y el Ct medio de la prueba. Se repitieron las pruebas con Zicam al 7,5 % (p/v) y no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el Ct medio de control del VRS A y el Ct medio de prueba del VRS A.

18.8 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) insemñado 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.

18.9 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 NATtrol 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]

19 Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Consultado el 9 de febrero de 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Consultado 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. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses-types.html>. Consultado el 19 de mayo de 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Consultado 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 (consulte la última edición). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/index.html>
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 clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE, y se modifica el Reglamento (CE) n.º 1907/2006 — Lista de frases de precaución.
12. Normas de Seguridad y Salud Ocupacional, Comunicación de Riesgos, Sustancias Tóxicas y Peligrosas (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., parte 1910, subparte Z).

20 Ubicación de las oficinas centrales de Cepheid

Oficina central corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

21 Asistencia técnica

Antes de ponerse en contacto con la Asistencia técnica de Cepheid, reúna la siguiente información:

- Nombre del producto
- Número de lote
- Número de serie del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si es aplicable, el número de servicio técnico 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.

22 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 cantidad suficiente para n 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
	País de origen: Suecia

Símbolo	Significado
Country of Origin: USA	País de origen: Estados Unidos



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



23 Historial de revisiones

Descripción de los cambios: 302-8401, Rev. B a Rev. C

Sección	Descripción del cambio
6	Se aclaró el origen animal del estabilizador de proteínas utilizado en el producto.
15	Se aclararon los resultados INVALID (NO VÁLIDO) y la declaración sobre la repetición de pruebas.
16.1	Se aclararon los resultados INVALID (NO VÁLIDO). Se ha añadido recomendación.
17	Se ha añadido un posible activador de resultados INVALID (NO VÁLIDO).
19	Se han actualizado referencias.
20	Se ha eliminado la sede de la UE.
22	Se han añadido símbolos de país de origen. Se han actualizado los símbolos (según EN ISO 15223-1:2021) y la dirección del Representante Autorizado en la Comunidad Europea.