

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

**REF** GXBCRABLP190-CE-10

Instrucciones de uso

**IVD**

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

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

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2022–2023 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, el logotipo de Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> y Xpert<sup>®</sup> son marcas comerciales de Cepheid, registradas en los EE. UU. y otros países.

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

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

© 2022-2023 Cepheid.

Consulte el Apartado 26, Historial de revisiones para obtener una descripción de los cambios.

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

---

Para uso diagnóstico *in vitro*.

## 1 Nombre patentado

Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

## 2 Denominación común o habitual

Xpert BCR-ABL Ultra p190

## 3 Propósito previsto

### 3.1 Indicaciones

La prueba Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190 es una prueba de diagnóstico *in vitro* para utilizar en el Cepheid GeneXpert<sup>®</sup> Dx System para la cuantificación de los transcritos de ARNm de BCR-ABL1 p190 y ABL1 en muestras de sangre periférica de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] y leucemia linfoblástica aguda (LLA) que expresan el transcrito de fusión BCR-ABL1 tipo e1a2. La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real cuantitativa automática (RT-qPCR) y está concebida para medir la proporción porcentual entre el ARNm de BCR-ABL1 p190 y el ARNm de ABL1 en pacientes con LMC positivos a t(9;22) o LLA durante el seguimiento del tratamiento.

La prueba no detecta otros transcritos de fusión resultantes de t(9;22), y no está indicada para el diagnóstico de LMC o LLA.

### 3.2 Usuario/entorno previsto

La prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 está indicada para que la utilicen usuarios que hayan recibido formación en un entorno de laboratorio.

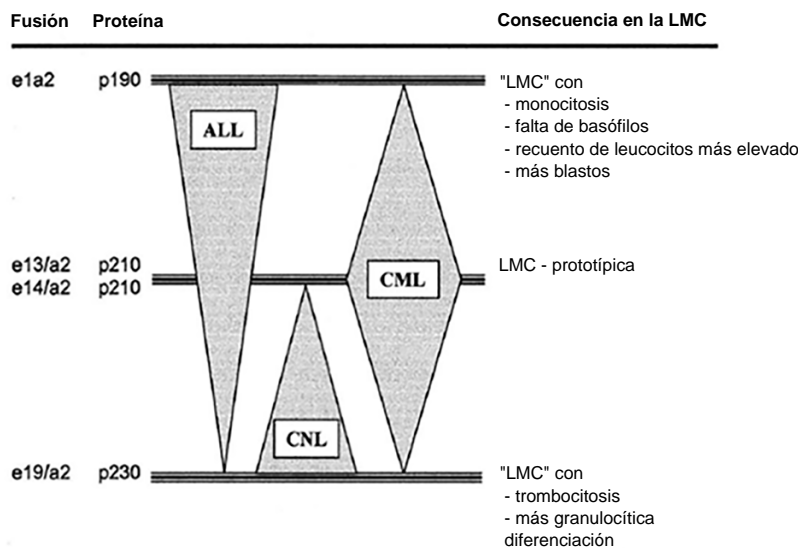
## 4 Resumen y explicación

**El cromosoma Filadelfia (Ph)** es un cromosoma acortado que es el resultado de la translocación de la parte 3' del gen ABL en el cromosoma 9 a la parte 5' del gen BCR en el cromosoma 22. El punto de ruptura en el gen ABL es bastante constante y se produce en el extremo 5' del exón a2, mientras que los puntos de ruptura del gen BCR son variables pero se agrupan principalmente en 3 regiones diferentes (regiones de agrupación de los puntos de ruptura o bcr). Según el punto de ruptura en el cromosoma 22, se unen segmentos de diferentes tamaños con las secuencias 3' del gen ABL. Hay puntos de ruptura mayores (M-bcr), menores (m-bcr) y micro, cada uno de los cuales da como resultado transcritos de fusión de ARNm de diferentes tamaños.<sup>1</sup>

El cromosoma Ph se observa en más del 95 % de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y hasta en el 20-30 % de los adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), en el 5 % de los niños con LLA y en el 1-2 % de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA).<sup>1</sup>

En la LMC, el BCR-ABL p210 está presente en más del 95 % de los pacientes, y también se encuentra en aproximadamente el 30 % de los pacientes con LLA con cromosoma Ph positivo (Ph+). El BCR-ABL p190 está presente en los pacientes restantes con LLA con Ph+ y en casos raros de LMC (1-3 %). En la LMC, el BCR-ABL p210 y p190 pueden coexistir. Las dos proteínas de fusión p210 y p190 muestran una mayor actividad de la tirosina fosfoquinasa en comparación con la proteína p145 c-abl normal.<sup>1,2</sup>

En pacientes con LLA con Ph+, la forma p190 se detecta en aproximadamente el 80 % de la LLA infantil con Ph+ y en el 20-40 % de la LLA en adultos con Ph+.<sup>1</sup> Además, la frecuencia del cromosoma Ph aumenta con la edad, estando presente en el 10 % en el intervalo de edad de 15-30, en el 25 % en el intervalo de edad de 40-49 y en el 20-40 % en pacientes con LLA mayores de 50 años.<sup>3-5</sup>



La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica en la que hay una acumulación de leucocitos (LEU) inmaduros poco diferenciados; linfoblastos, en la médula ósea, la sangre y otros tejidos. La LLA se clasifica como un cáncer raro (número de enfermedad huérfana ORPHA:513; GARD 522) con una prevalencia de 1,7/100 000. En los Estados Unidos, la LLA es el cáncer más común en niños desde el nacimiento hasta los 15 años, y representa el 75 % de todos los casos de leucemia infantil.<sup>6,7</sup>

La presencia del cromosoma Ph en pacientes con LLA después de la consolidación es un predictor importante de recaída y se recomienda su seguimiento. Sin embargo, actualmente no existen pautas establecidas que definan la frecuencia de seguimiento de los pacientes con LLA que utilizan mediciones del transcrito BCR-ABL p190 para la detección de la enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés). Las directrices de la NCCN indican momentos definitivos para el seguimiento del BCR-ABL p210 en pacientes con LMC, por lo que la medición del BCR-ABL p190 para el seguimiento de la LLC se realiza con frecuencias similares.<sup>5</sup>

La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la presencia del cromosoma Ph, con >95 % de los casos asociados con BCR-ABL p210 y solo el 1-3 % de los casos asociados con BCR-ABL p190.<sup>2,3</sup>

A diferencia del estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud relativo al BCR-ABL para el transcrito p210, actualmente no existe una referencia reconocida internacionalmente que pueda utilizarse para estandarizar el transcrito de fusión p190. Por lo tanto, los ensayos moleculares actuales del p190 normalmente detectan el transcrito de fusión y lo notifican como un porcentaje relativo a la expresión de un gen de control interno (p. ej., ABL).

## 5 Principio del procedimiento

La Xpert BCR-ABL Ultra p190 es una prueba automatizada para cuantificar la cantidad de transcrito de BCR-ABL p190 como proporción BCR-ABL p190/ABL1. La prueba se realiza en el Cepheid GeneXpert Dx System, que automatiza e integra la purificación de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante pruebas de PCR anidada y RT-PCR en tiempo real. El sistema está formado por un instrumento, un ordenador y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos de GeneXpert desechables, de un solo uso, que contienen los reactivos de RT-PCR y PCR anidada, y alojan ambos procesos. Para obtener una descripción completa del sistema, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manual del operador del sistema GeneXpert Dx) correspondiente.

El cartucho de Xpert BCR-ABL Ultra p190 incluye reactivos para detectar los genes de fusión BCR-ABL p190 derivados de un punto de ruptura menor, la traslocación e1a2 y el transcrito de ABL1 como control endógeno en muestras de sangre periférica. La cantidad de transcrito de BCR-ABL p190 se cuantifica como la proporción porcentual de BCR-ABL1 p190/ABL1. La prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 incluye dos controles: un control endógeno (ABL1) y un control de comprobación de la sonda (PCC). El control endógeno ABL1 normaliza la diana de BCR-ABL1 p190 y garantiza que se utilice suficiente muestra en la prueba. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR, así como la presencia y funcionalidad en el cartucho de todos los componentes de la reacción, lo que incluye las sondas y los colorantes.

## 6 Reactivos e instrumentos

### 6.1 Materiales suministrados

El kit de Xpert BCR-ABL Ultra p190 (GXBCRABLP190-CE-10) contiene una cantidad de reactivos suficiente para procesar 10 muestras o controles de calidad. El kit contiene lo siguiente:

Reactivos Xpert BCR-ABL Ultra		10 de cada por kit
<b>Proteinasa K (PK)</b>		<b>10 x 130 µl por vial</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente del reactivo</b>	
Proteinasa K	<5 %	
<b>Reactivo de lisis (LY) (cloruro de guanidinio)</b>		<b>10 x 5,3 ml por vial</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente del reactivo</b>	
Cloruro de guanidina	25 - 50 %	
Urea	25 - 50 %	
Sulfato dodecil sódico	<2 %	
<b>Reactivo de lavado</b>		<b>10 x 2,9 ml por ampolla</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente del reactivo</b>	
Etanol	<50 %	
Tiocianato de guanidinio	<50 %	
<b>Cartuchos de Xpert BCR-ABL Ultra p190 con tubos de reacción integrados</b>		<b>10 por kit</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente del reactivo</b>	<b>Cantidad</b>
Microesfera 1 (liofilizada)	Enzima: Taq ADN-polimerasa < 50 U/ microesfera	1 por cartucho
	dNTPs < 0,05 %	
Microesfera 2 (liofilizada)	Cebadores y sondas < 0,005 %	1 por cartucho
Microesfera 3 (liofilizada)	Cebadores y sondas < 0,005 %	1 por cartucho
Microesfera 4 (liofilizada)	Enzima: Taq ADN-polimerasa < 50 U/ microesfera	1 por cartucho
	dNTPs < 0,05 %	
Reactivo de enjuague	Cloruro potásico < 4 %	2 ml por cartucho
	Azida sódica < 0,1 %	

Reactivo de elución	Poliethylenglicol < 15 %	2,5 ml por cartucho
	Tween 20 < 0,2 %	
	Trizma base < 0,3 %	
	Clorhidrato de Trizma < 0,1 %	
	Azida sódica < 0,05 %	

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

- Archivo de definición del ensayo (ADF)
- Instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert Dx
- Instrucciones de uso (prospecto)

**Nota**

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

**Nota**

Los certificados de análisis y las fichas de datos de especificaciones de lote pueden obtenerse a través del servicio técnico de Cepheid.

## 6.2 Materiales requeridos pero no suministrados

- GeneXpert Dx System (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador.
- Para GeneXpert Dx System: software GeneXpert Dx versión 6.2 o superior
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Agitadora vorticial
- Microcentrífuga (1000 x g mínimo)
- Pipetas y puntas de pipeta con filtro de aerosoles
- Tubos cónicos de 50 ml
- Etanol absoluto para reactivos

## 7 Conservación y manipulación

- Conserve los contenidos del kit Xpert BCR-ABL Ultra p190 a una temperatura de 2 °C – 8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
- No abra la tapa del cartucho hasta que esté listo para realizar la prueba.
- No utilice cartuchos cuya fecha de caducidad haya vencido.
- El reactivo de lavado es un líquido transparente e incoloro. No utilice el reactivo de lavado si se ha vuelto turbio o ha cambiado de color.
- Veinte (20) minutos antes de iniciar el procedimiento, saque la muestra de sangre, el cartucho y los reactivos de preparación de la muestra de su lugar de conservación y espere a que se equilibren a la temperatura ambiente (20 °C – 30 °C).

## 8 Declaraciones de atención y precaución

### 8.1 General

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos y los reactivos usados, como si pudieran transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras

están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>9</sup> y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute) de Estados Unidos.<sup>10</sup>

- Siga los procedimientos de seguridad establecidos por la institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba solo se ha establecido para sangre recogida en tubos con EDTA. No se ha evaluado la eficacia de esta prueba con otros tipos de muestra.
- La fiabilidad de los resultados depende de la realización correcta de la recogida, el transporte, la conservación y el procesamiento de las muestras. La prueba puede arrojar resultados incorrectos si las muestras no se recogen, manipulan y conservan correctamente, si hay errores técnicos, si se confunden las muestras o si los transcritos de la diana en la muestra son inferiores al límite de detección (LD) de la prueba. Para evitar resultados erróneos es necesario seguir cuidadosamente las instrucciones del prospecto y el *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manual del operador del sistema GeneXpert Dx).
- Si la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 se realiza fuera del tiempo o los intervalos de temperatura de almacenamiento de la muestra o el kit recomendados, es posible que se obtengan resultados erróneos o no válidos.
- 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 presentar características propias de los residuos químicos peligrosos, que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en cuanto a la manipulación y eliminación de desechos médicos.<sup>11</sup>

## 8.2 Muestra

- Mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante el transporte de las muestras para garantizar la integridad de las mismas (consulte el Apartado 10). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.
- No congele las muestras de sangre completa.
- La recogida, conservación y transporte adecuados de las muestras son esenciales para obtener resultados correctos.

## 8.3 Prueba/reactivo

- No sustituya los reactivos de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190, excepto cuando vaya a añadir la muestra y el reactivo de lavado.
- 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 no válidos. 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 cartuchos que tengan un tubo de reacción dañado.
- Los cartuchos de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 deben estar a temperatura ambiente (20 °C-30 °C) cuando se vayan a utilizar en la prueba.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 se utiliza para procesar una sola prueba. No reutilice los cartuchos procesados.
- No reutilice las puntas de pipeta.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- No utilice el cartucho de Xpert BCR-ABL Ultra p190 si se ha añadido un reactivo en la abertura equivocada. No abra los cartuchos de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 una vez finalizada la prueba.
- Dedique un juego de pipetas y reactivos exclusivamente a la preparación de las muestras.
- 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 la muestra o los controles, póngase guantes y utilice toallitas de papel para absorber el derrame. Limpie y desinfecte a fondo todas las superficies de trabajo del laboratorio con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5 % en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). La concentración final de cloro activo debe ser del 0,5 %. Una vez que el área de trabajo esté seca, limpie la superficie con etanol al 70 %. Siga

las recomendaciones del fabricante para la descontaminación de los equipos. O bien, siga los procedimientos habituales del centro en caso de contaminación o derrame.

- Los cartuchos usados pueden contener materiales potencialmente infecciosos, así como dianas de PCR altamente amplificadas. No abra ni intente alterar ninguna parte del cartucho para su eliminación.


## 9 Peligros químicos<sup>12,13</sup>

### Nota

Las fichas de datos de seguridad (SDS) están disponibles en el apartado ASISTENCIA (SUPPORT) de [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com).

### Nota

La información siguiente se refiere a los reactivos de proteinasa K, lisis, lavado y enjuague.

- Pictograma de peligro del SGA de la ONU: 
- Palabra de advertencia: PELIGRO
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
  - Nocivo en caso de ingestión, H302
  - Líquido y vapor altamente inflamables, H225
  - Provoca irritación cutánea, H315
  - Provoca irritación ocular grave, H319
  - Puede provocar somnolencia o vértigo, H336
  - Se sospecha que provoca defectos genéticos, H341
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
  - **Prevención**
    - Consulte la ficha de datos de seguridad para obtener instrucciones especiales antes del uso.
    - No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
    - Utilizar equipo de protección individual: guantes, gafas, máscara y prendas.
    - Utilizar solo en zonas bien ventiladas.
    - Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficies calientes.
    - Evitar respirar las nieblas, los vapores o el aerosol.
    - Lavarse concienzudamente las manos tras la manipulación.
  - **Respuesta**
    - En caso de INCENDIO: Utilizar los medios adecuados para apagarlo.
    - En caso de INHALACIÓN: Transportar a la víctima al exterior y mantenerla en reposo en una posición confortable para respirar.
    - Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar en la víctima.
    - En caso de DERRAME: Quitarse inmediatamente las prendas contaminadas. En caso de contacto con la piel o el pelo, aclararse la piel con agua/ducharse.
    - En caso de IRRITACIÓN CUTÁNEA: Consultar a un médico.
    - En caso de CONTACTO CON LOS OJOS: Quitar las lentes de contacto, si lleva. Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
    - Tratamiento específico: ver las medidas adicionales de primeros auxilios en la ficha de datos de seguridad.
    - En caso de exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.
  - **Conservación/eliminación**
    - Almacenar en condiciones de refrigeración.
    - Mantener los recipientes herméticamente cerrados.
    - Eliminar el contenido o el recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

## 10 Recogida, transporte y conservación de muestras

- La prueba requiere muestras de sangre total recogidas en tubos de vacío con EDTA. Las muestras pueden conservarse un máximo de 72 horas a una temperatura de 2-8 °C antes del uso. No debe separarse el plasma de las células.
- La recogida, conservación y transporte correctos de las muestras son fundamentales para el funcionamiento de la prueba.



# 11 Procedimiento

## 11.1 Antes de empezar

Veinte (20) minutos antes de iniciar el procedimiento, saque la muestra de sangre, los reactivos de preparación de la muestra y los cartuchos de su lugar de almacenamiento en refrigeración y espere a que se equilibren a la temperatura ambiente. Centrifugue brevemente la proteinasa K (PK) en una microcentrifugadora.

**Importante** Saque el cartucho del empaquetado de cartón antes de preparar la muestra. (Consulte el Apartado 11.2, Preparación de la muestra).

**Importante** Comience la prueba en el instrumento GeneXpert Dx en la hora siguiente a añadir la muestra preparada al cartucho.

## 11.2 Preparación de la muestra

### 11.2.1 Preparación de una muestra con un recuento desconocido de leucocitos (LEU) o muestras con menos de 30 millones de LEU/ml

1. Añada 100 µl de proteinasa K (PK) al fondo de un tubo cónico nuevo de 50 ml.
2. Asegúrese de que la muestra de sangre esté bien mezclada, invirtiendo el tubo de recogida de sangre 8 veces inmediatamente antes de pipetear. Consulte las instrucciones del fabricante del tubo de recogida de sangre con EDTA.
3. Añada 4 ml de la muestra de sangre al tubo que ya contiene proteinasa K.
4. Agite la muestra continuamente en una agitadora vorticial a la velocidad máxima durante 3 segundos.
5. Incube a temperatura ambiente durante 1 minuto.
6. Añada al mismo tubo 2,5 ml de reactivo de lisis (LY).

**Nota** Conserve el reactivo de lisis sobrante para utilizarlo de nuevo en el paso 13.

7. Agite la muestra continuamente en una agitadora vorticial a la velocidad máxima durante 10 segundos.
8. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos.
9. Agite la muestra continuamente en una agitadora vorticial a la velocidad máxima durante 10 segundos.
10. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos.
11. Mezcle la muestra, golpeando el fondo del tubo 10 veces.
12. Transfiera 1 ml del lisado preparado a un nuevo tubo cónico de 50 ml.

**Nota** El lisado sobrante puede utilizarse para repetir la prueba. Conserve el lisado sobrante a una temperatura de 2-8 °C durante 4 horas como máximo, o a -20 °C o menos durante 24 semanas como máximo.

13. Añada 1,5 ml del reactivo de lisis (LY) conservado del paso 6 al nuevo tubo cónico que contiene el lisado.
14. Agite la muestra continuamente en una agitadora vorticial a la velocidad máxima durante 10 segundos.
15. Incube a temperatura ambiente durante 10 minutos.
16. Añada al mismo tubo cónico 2 ml de etanol absoluto para reactivos (suministrado por el usuario).
17. Agite la muestra continuamente en una agitadora vorticial a la velocidad máxima durante 10 segundos. Déjelo a un lado.
18. Deseche los reactivos PK o LY sobrantes.

### 11.2.2 Preparación de una muestra con un recuento de leucocitos (LEU) superior a 30 millones de células/ml

1. Añada 100 µl de proteinasa K (PK) al fondo de un tubo cónico nuevo de 50 ml.
2. Asegúrese de que la muestra de sangre esté bien mezclada, invirtiendo el tubo de recogida de sangre 8 veces inmediatamente antes de pipetear. Consulte las instrucciones del fabricante del tubo de recogida de sangre con EDTA.
3. Añada 50 µL de la muestra de sangre al tubo que ya contiene proteinasa K.

4. Agite la muestra continuamente en un mezclador vórtex a la velocidad máxima durante 3 segundos.
5. Incube a temperatura ambiente durante 1 minuto.
6. Añada al mismo tubo 2,5 ml de reactivo de lisis (LY).
7. Agite la muestra continuamente en un mezclador vórtex a la velocidad máxima durante 10 segundos.
8. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos.
9. Agite la muestra continuamente en un mezclador vórtex a la velocidad máxima durante 10 segundos.
10. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos.
11. Añada al mismo tubo cónico 2 ml de etanol absoluto para reactivos (suministrado por el usuario).
12. Agite la muestra continuamente en un mezclador vórtex a la velocidad máxima durante 10 segundos. Déjelo a un lado.
13. Deseche los reactivos PK o LY sobrantes.

### 11.3 Preparación del cartucho

Para añadir la muestra al cartucho de Xpert BCR-ABL Ultra p190:

1. Saque el cartucho del envase de cartón.
2. Inspeccione el cartucho para comprobar que no esté dañado. No lo utilice si está dañado.
3. Levante la tapa del cartucho y transfiera el contenido completo de una (1) ampolla de reactivo de lavado a la cámara correspondiente (que tiene la abertura pequeña). Consulte la Figura 1.
4. Pipetee todo el contenido de la muestra preparada en la cámara de muestras (abertura grande). Consulte la Figura 1.

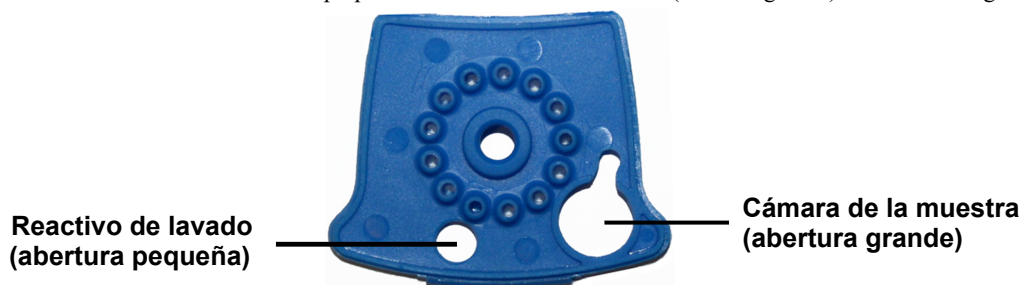


Figura 1. Cartucho de Xpert BCR-ABL Ultra p190 (vista superior)

5. Cierre la tapa del cartucho. Asegúrese de que la tapa encaje firmemente en su sitio. Inicie la prueba (consulte el Apartado 11.4, Inicio de la prueba).

### 11.4 Inicio de la prueba

Este apartado describe los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

**Importante** Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el instrumento esté ejecutando el software GeneXpert Dx versión 6.2 o posterior, y de que se haya importado el archivo de definición del ensayo (ADF) correcto al software.

**Nota** Los pasos que debe seguir pueden ser diferentes si el administrador del sistema cambió el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el instrumento GeneXpert.
 

Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento GeneXpert Dx y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso rápido al software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
2. Inicie sesión en el software del sistema GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del **sistema GeneXpert**, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx). Se abre la ventana **Crear prueba (Create Test)**. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de Id. del paciente (Scan Patient ID barcode)**.
4. Escanee o escriba la Id. paciente (Patient ID). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver**

**resultados (View Results)** y en todos los informes. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de Id. de la muestra (Scan Sample ID barcode)**.

5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de cartucho (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Escanee el código de barras del cartucho. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote de reactivo (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

#### Nota

Si el código de barras del cartucho no se escanea, repita la prueba con un cartucho nuevo. Si ha escaneado el código de barras del cartucho en el software y el archivo de definición del ensayo (ADF) no está disponible, aparecerá una pantalla que indica que el archivo de definición del ensayo (ADF) no está cargado en el sistema. Si aparece esta pantalla, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid.

7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)**. En el cuadro de diálogo que aparece, introduzca su contraseña, si es necesario.
8. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
9. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
10. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla. A continuación, extraiga el cartucho.
11. Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.

## 12 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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 Control de calidad

Cada prueba contiene un control endógeno (ABL) y un control de comprobación de la sonda (PCC).

**Control endógeno ABL:** El control endógeno ABL verifica que se haya utilizado suficiente muestra en la prueba. Además, este control detecta la inhibición asociada a la muestra de la prueba de PCR en tiempo real. El ABL se considera superado si cumple los criterios de aceptación asignados.

**Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción y la funcionalidad de todos los componentes de la reacción en el cartucho. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación asignados.

## 14 Interpretación de los resultados

Los resultados cuantitativos de Xpert BCR-ABL Ultra p190 se proporcionan como una proporción porcentual de BCR-ABL1 p190/ABL1. En la Tabla 1 se presentan ejemplos de posibles resultados e interpretaciones.

Tabla 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Resultados posibles e interpretación de

Comprobación de la sonda*	Ct de ABL*	Ct de e1a2*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Resultado de la prueba	Notas	
SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	POS	<b>BCR-ABL p190 DETECTADO</b> [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##%])	Se notifica el valor de la proporción porcentual calculado. Consulte la Figura 2.	
			<b>BCR-ABL p190 DETECTADO</b> [Por debajo del LD;<0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD;<0.0065%])	La proporción porcentual calculada está por debajo del límite de detección y no se notifica. Consulte la Figura 3.	
			<b>BCR-ABL p190 DETECTADO</b> [Por encima del LC superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])	El valor de proporción calculada está por encima del límite de cuantificación y no se notifica. Consulte la Figura 4.	
	NO SUPERADO (FAIL)	NO SUPERADO (FAIL)	NEG	<b>BCR-ABL p190 NO DETECTADO</b> [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])	El Ct de e1a2 es cero o superior al umbral de aceptación. Consulte la Figura 5.
			NO VÁLIDO (INVALID)	<b>NO VÁLIDO</b> [Transcrito BCR-ABL p190 demasiado alto] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])	El Ct de e1a2 es inferior al umbral de aceptación.
			POS, NEG, o NO VÁLIDO (INVALID)	<b>NO VÁLIDO</b> [Sin transcrito ABL] (INVALID [No ABL transcript])	El valor Ct de ABL es cero. No hay BCR-ABL detectado. Consulte la Figura 6.
			<b>NO VÁLIDO</b> [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	El Ct de ABL es superior al umbral de aceptación. Consulte la Figura 7.	
	NO SUPERADO (FAIL)	NO SUPERADO (FAIL)		<b>NO VÁLIDO</b> [Transcrito ABL demasiado alto] (INVALID [Too high ABL transcript])	El Ct de ABS es inferior al umbral de aceptación.
NO VÁLIDO (INVALID)			<b>NO VÁLIDO</b> [Transcritos BCR-ABL p190 y ABL demasiado altos] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])	Ambos valores de Ct de e1a2 y ABL son inferiores a los umbrales de aceptación. Consulte la Figura 8.	
NO SUPERADO (FAIL)			<b>ERROR</b>	El Control de comprobación de la sonda no cumplió los criterios de aceptación. Consulte la Figura 9.	
* Consulte la ficha Resultados de analitos en el software del sistema GeneXpert Dx para obtener más información					

**Nota** Los sistemas GeneXpert calculan los resultados automáticamente en función de los valores de *umbral de ciclo* (Ct) generados por la prueba y los parámetros específicos del lote asignados durante la fabricación. El software aplica el siguiente algoritmo, en el que el valor de  $\Delta Ct$  (Delta Ct) se obtiene a partir del Ct de ABL menos el Ct de BCR-ABL p190, y la eficiencia (*E*) y el factor de escala (*SF*) son valores específicos del lote:

$$\text{Proporción porcentual} = \text{Eficiencia}^{(\Delta Ct)} \times \text{Factor de escala} \times 100$$

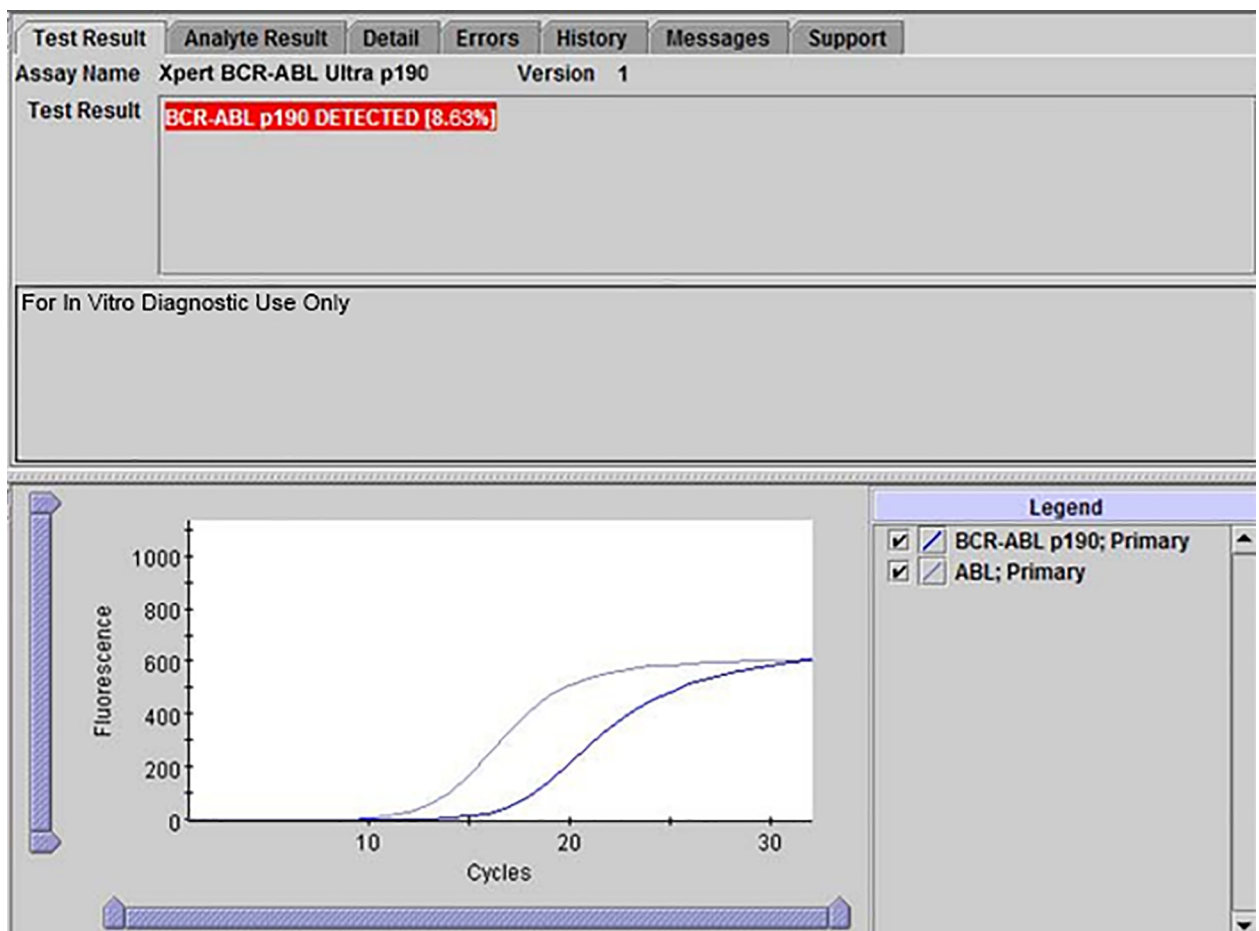
**Nota** Utilizando los valores de eficiencia y factor de escala, la cuantificación se calibra según el número de copias de patrones primarios, que constan de ARN transcrito *in vitro* (ARN-TIV) de BCR-ABL p190 y ABL1 sintéticos. Los valores de eficiencia y factor de escala están integrados en el código de barras de cada cartucho. Las fichas de datos de especificaciones de lote pueden obtenerse a través del servicio técnico de Cepheid.

## 14.1 BCR-ABL p190 DETECTADO [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)

Para un resultado «**BCR-ABL p190 DETECTADO [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)**», puede detectarse BCR-ABL p190 con un valor de Ct de BCR-ABL p190 mayor o igual a «8» y menor o igual al valor de corte de «32», y un valor de Ct de ABL mayor o igual a «8» y menor o igual a «18».

**Ejemplo:** Ct de ABL = 11,4; Ct de BCR-ABL p190 = 15,6;  $\Delta Ct = -4,2$   
Específico del lote  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
Proporción porcentual =  $2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63 \%$

**Resultado:** **BCR-ABL p190 DETECTADO [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])**. Consulte la Figura 2.



**Figura 2. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 DETECTADO [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])**

## 14.2 BCR-ABL p190 DETECTADO [Por debajo del LD; <0,0065 %]

Se ha detectado BCR-ABL p190 a una concentración < 0,0065 %.

Para un resultado «**BCR-ABL p190 DETECTADO [Por debajo del LD; <0,0065%]** (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])», puede detectarse BCR-ABL p190 con un valor de Ct de BCR-ABL p190 mayor o igual a «8» y menor o igual al valor de corte de «32», y un valor de Ct de ABL mayor o igual a «8» y menor o igual a «18».

**Ejemplo:** Ct de ABL = 10,1; Ct de BCR-ABL p190 = 24,8;  $\Delta Ct = -14,8$   
Específico del lote  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
Proporción porcentual =  $2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044$  % es menor que el límite de detección definido para prueba, del 0,0065 %

**Resultado:** **BCR-ABL p190 DETECTADO [Por debajo del LD; <0,0065 %]** (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]). Consulte la Figura 3.

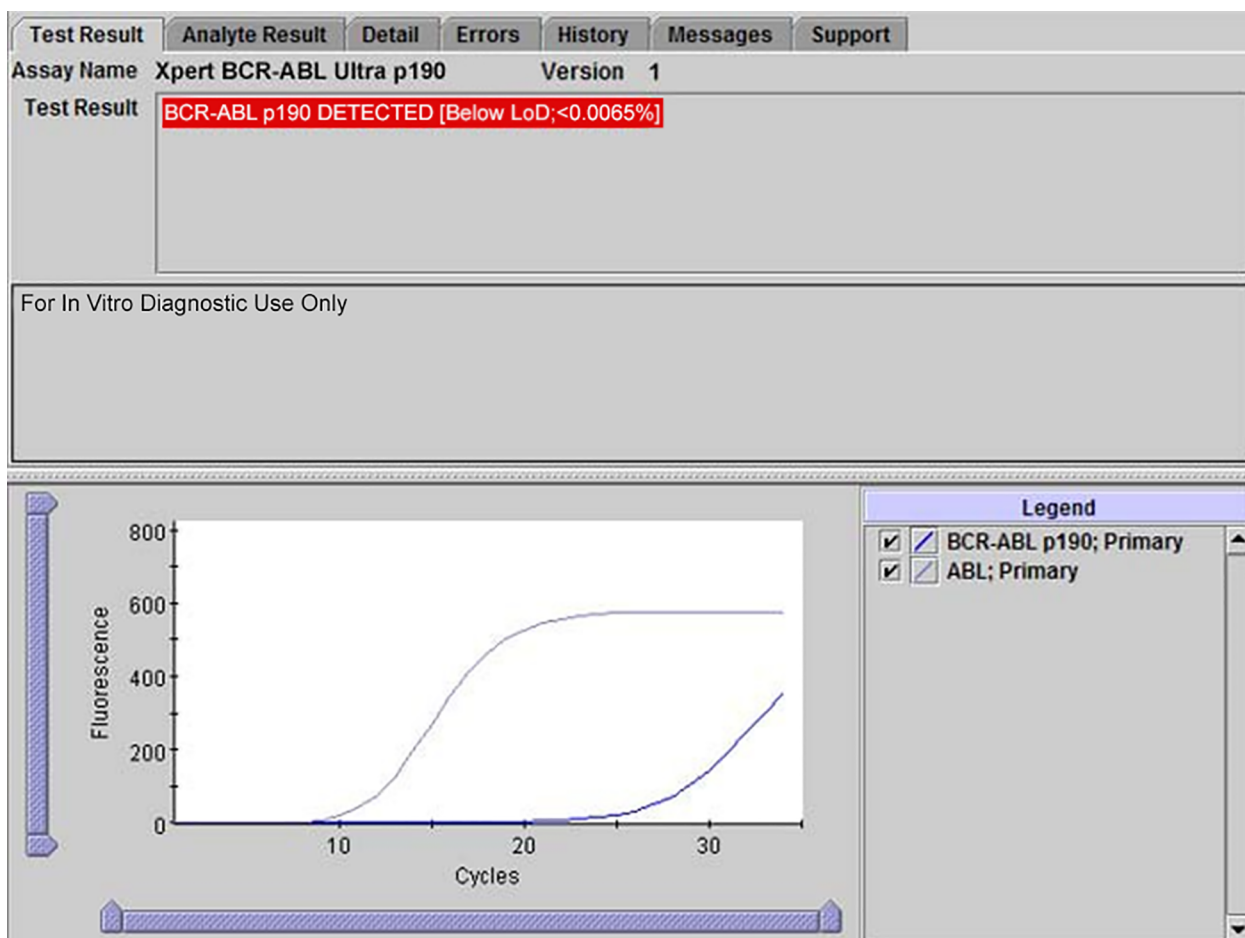


Figura 3. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert  
Dx: BCR-ABL p190 DETECTADO [Por debajo del LD; <0,0065 %]

### 14.3 BCR-ABL p190 DETECTADO [Por encima del LC superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

Se ha detectado BCR-ABL p190 a una concentración > 25 %.

Para un resultado «**BCR-ABL p190 DETECTADO [Por encima del LC superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**», puede detectarse BCR-ABL p190 con un valor de Ct de BCR-ABL p190 mayor o igual a «8» y menor o igual al valor de corte de «32», y un valor de Ct de ABL mayor o igual a «8» y menor o igual a «18».

**Ejemplo:** Ct de ABL = 17,2; Ct de BCR-ABL p190 = 18,7;  $\Delta Ct = -1,6$   
Específico del lote  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
Proporción porcentual =  $2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6\%$  es mayor que el límite superior de cuantificación definido para la prueba, del 25 %

**Resultado:** **BCR-ABL p190 DETECTADO [Por encima del LC superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**. Consulte la Figura 4.

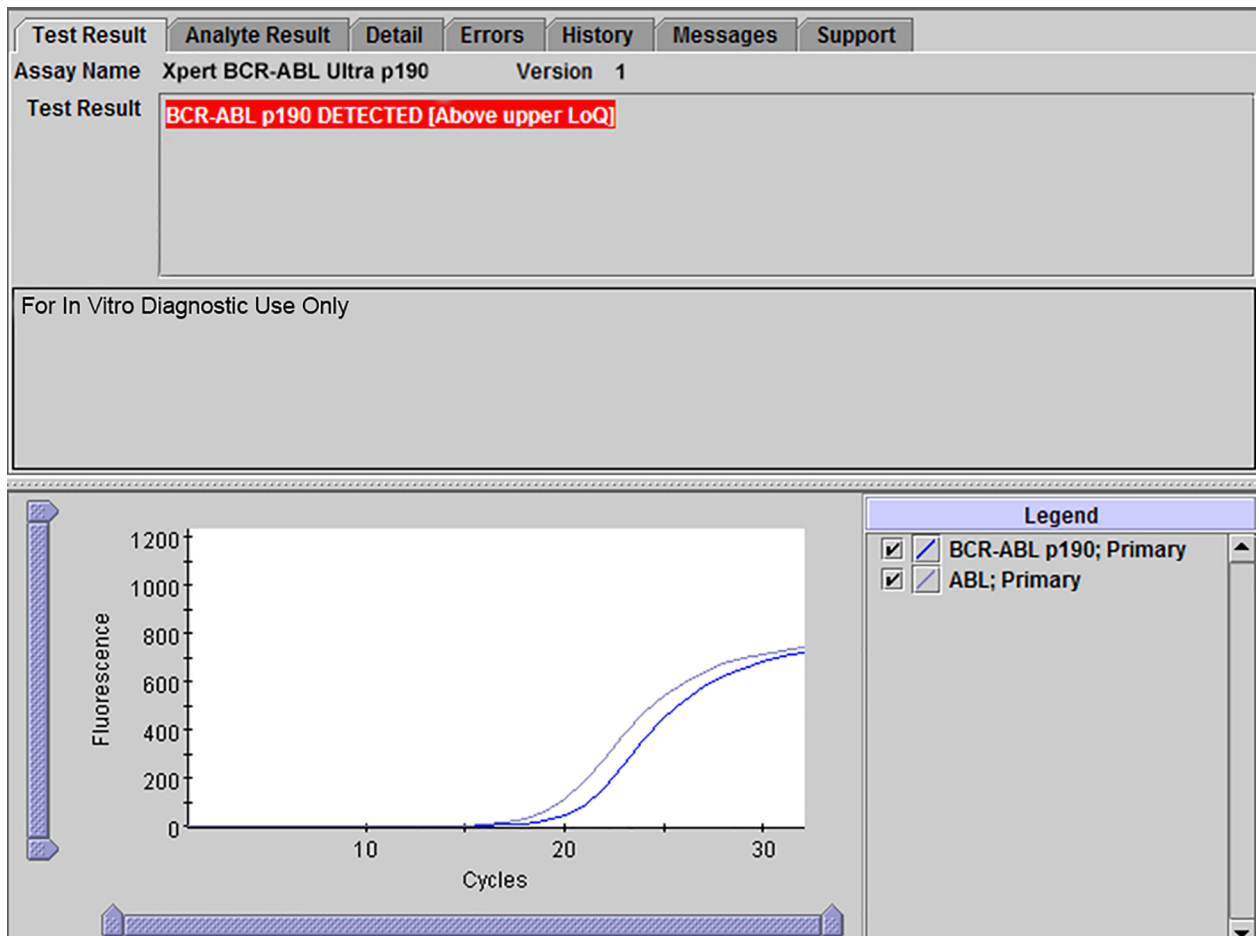


Figura 4. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 DETECTADO [Por encima del LC superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

## 14.4 BCR-ABL p190 NO DETECTADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

No se detectó BCR-ABL p190 con un valor de Ct de BCR-ABL p190 igual a «0» o mayor que el valor de corte de «32», y un valor de Ct de ABL mayor que «8» y menor o igual a «18».

Cuando no se detecta BCR-ABL p190 con un valor de Ct de BCR-ABL p190 igual a «0» o mayor que el valor de corte de «32», el software GeneXpert busca primero el valor de Ct de ABL para confirmar que sea mayor o igual a «8» y menor o igual a «18», con el fin de asegurar que haya «Transcrito ABL suficiente (Sufficient ABL transcript)». Consulte la Tabla 2.

**Ejemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 0; Ct de ABL = 11,6 es menor que «18».

**Resultado:** **BCR-ABL p190 NO DETECTADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Consulte la Figura 5.

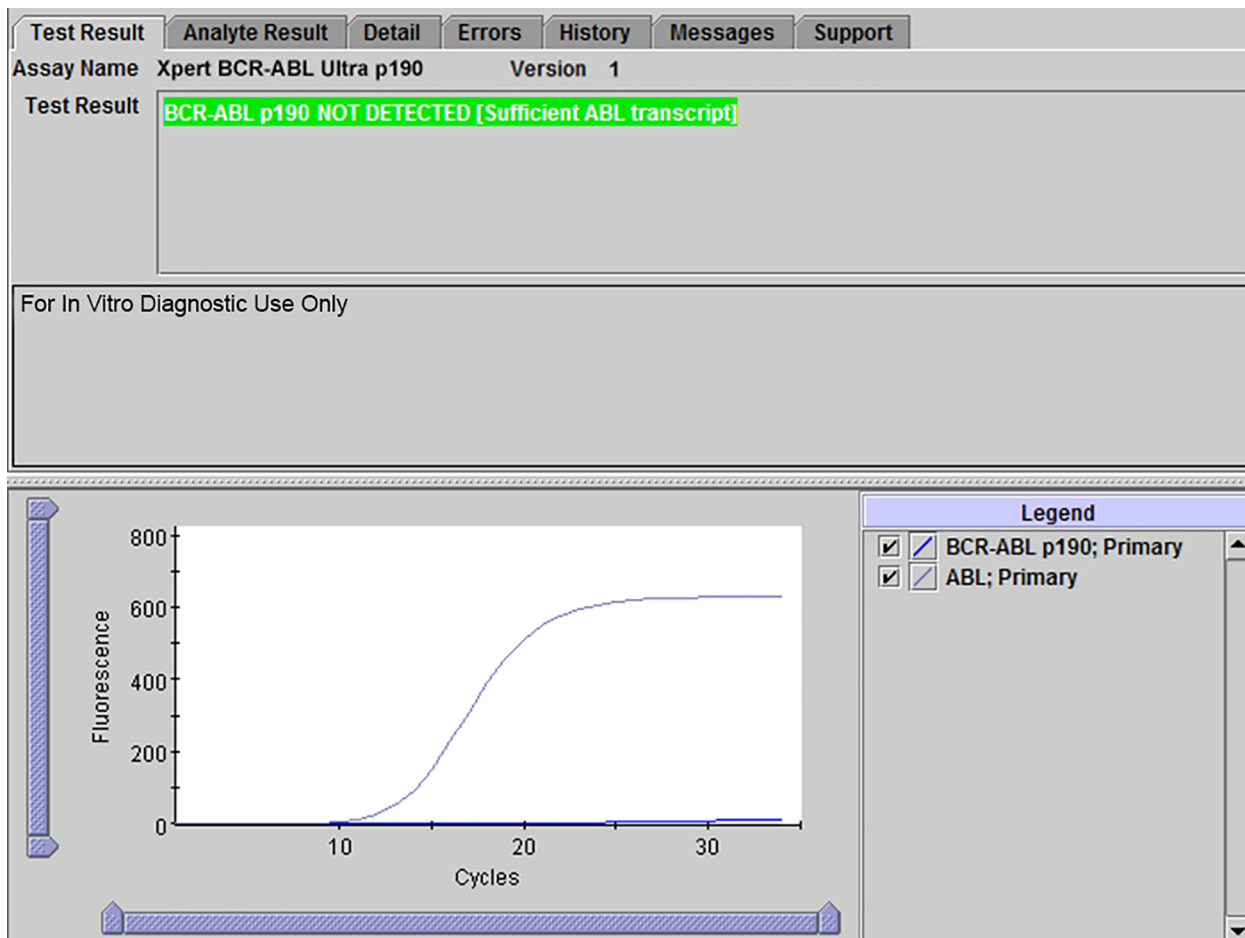


Figura 5. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 NO DETECTADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])



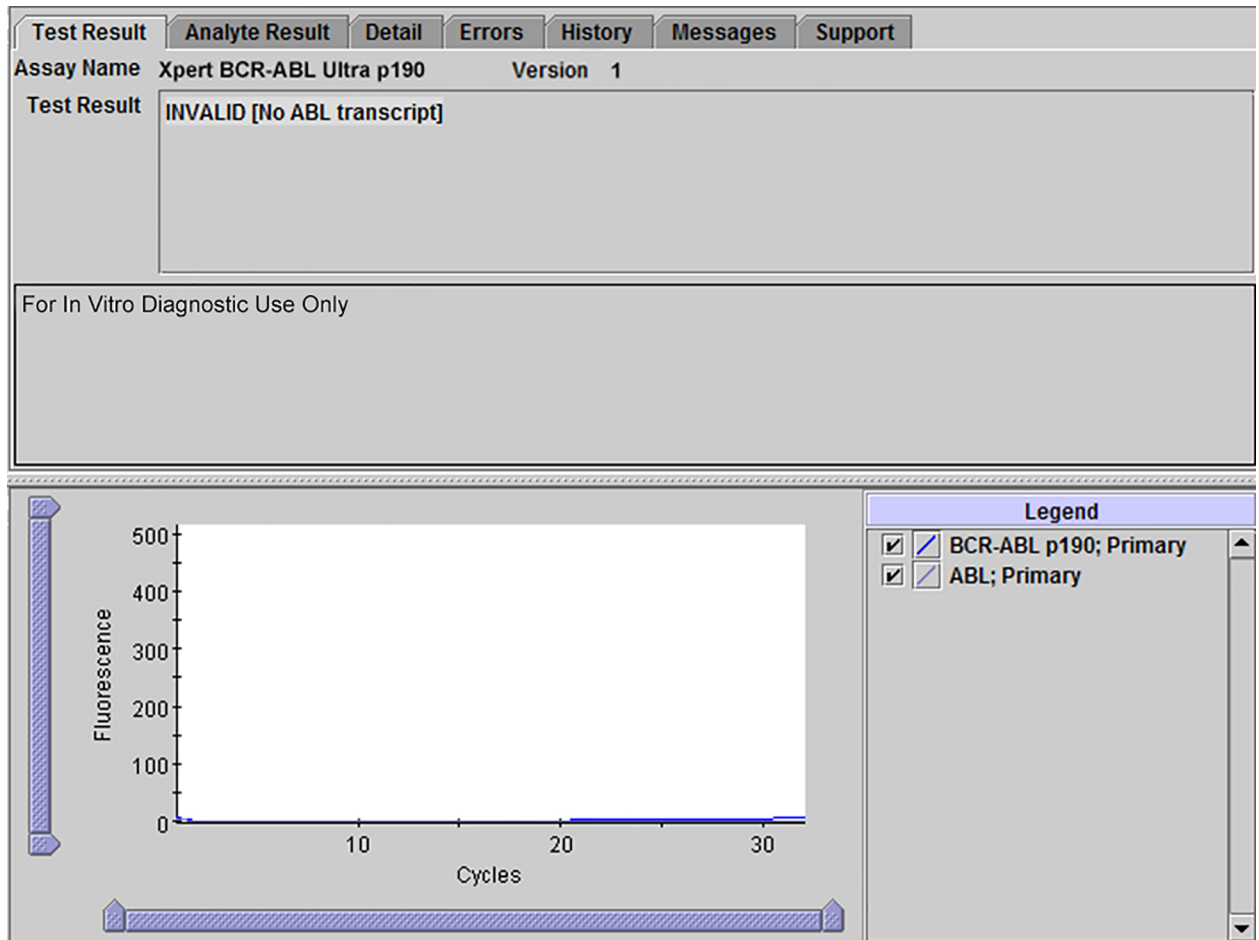
## 14.5 NO VÁLIDO [Sin transcrito ABL] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 no se detectó con un valor de Ct de ABL igual a «0».

Cuando BCR-ABL p190 se detecta o no se detecta, el software GeneXpert busca primero el valor de Ct de ABL para confirmar que sea menor o igual a «18», con el fin de asegurar que haya «Transcrito ABL suficiente (Sufficient ABL transcript)». Consulte el Apartado 16, Guía de solución de problemas.

**Ejemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 0; Ct de ABL = 0.

**Resultado:** **NO VÁLIDO [Sin transcrito ABL] (INVALID [No ABL transcript])**. Consulte la Figura 6.



**Figura 6. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert  
Dx: NO VÁLIDO [Sin transcrito ABL] (INVALID [No ABL transcript])**

## 14.6 NO VÁLIDO [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

No se detectó BCR-ABL p190 con un valor de Ct de ABL mayor que «18».

Cuando BCR-ABL p190 se detecta o no se detecta, el software GeneXpert busca primero el valor de Ct de ABL para confirmar que sea menor o igual a «18», con el fin de asegurar que haya «Transcrito ABL suficiente (Sufficient ABL transcript)». Consulte el Apartado 16, Guía de solución de problemas.

**Ejemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 31,2; Ct de ABL = 28 es mayor que «18».

**Resultado:** **NO VÁLIDO [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript]).**  
Consulte la Figura 7.

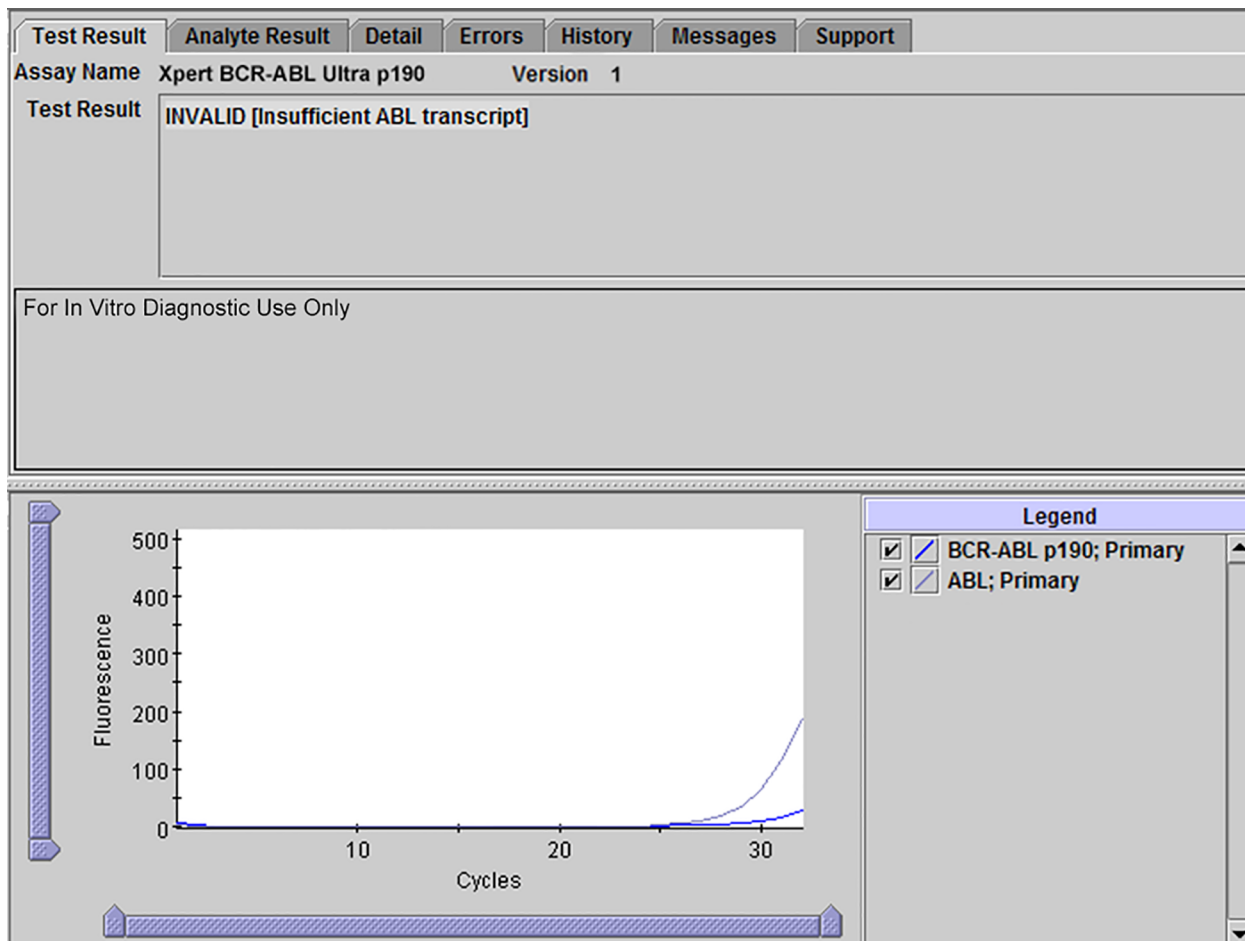


Figura 7. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert Dx: NO VÁLIDO [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

## 14.7 NO VÁLIDO [Transcritos BCR-ABL p190 y ABL demasiado altos] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 se detectó con BCR-ABL p190 y Ct de ABL menores que «8».

Cuando BCR-ABL p190 se detecta o no se detecta, el software GeneXpert busca primero el valor de Ct de ABL para confirmar que sea menor o igual a «18», con el fin de asegurar que haya «Transcrito ABL suficiente (Sufficient ABL transcript)». Consulte el Apartado 16, Guía de solución de problemas.

**Ejemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 7,9; Ct de ABL = 7,6 es menor que «8».

**Resultado:** **NO VÁLIDO [Transcritos BCR-ABL p190 y ABL demasiado altos] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**. Consulte la Figura 8.

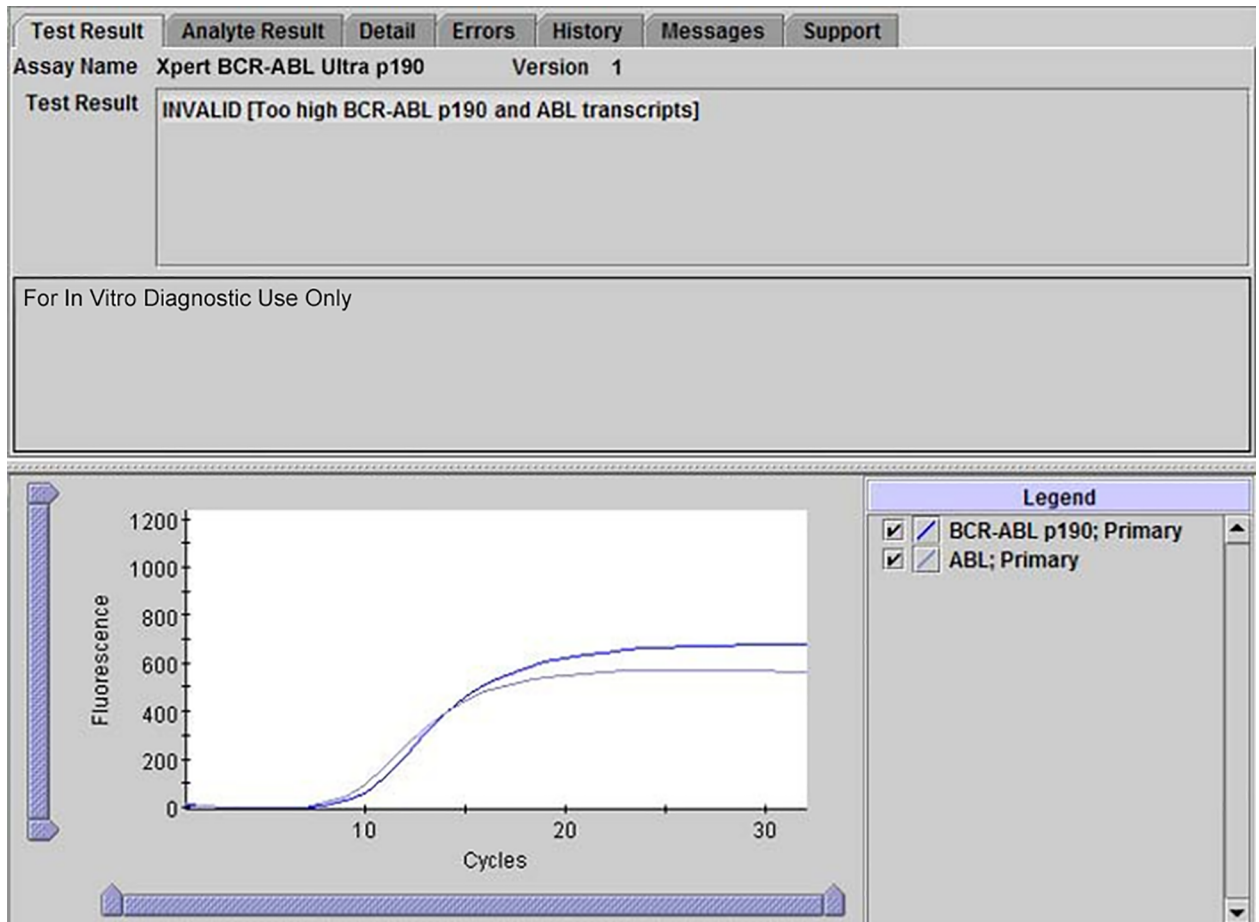


Figura 8. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert Dx: **NO VÁLIDO [Transcritos BCR-ABL p190 y ABL demasiado altos] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**

## 14.8 ERROR

Test Result	Analyte Result	Detail	Errors	History	Messages	Support
Assay Name	Xpert BCR-ABL Ultra p190		Version 1			
Test Result	<b>ERROR</b>					
For In Vitro Diagnostic Use Only						
<No Data Available>						

Figura 9. Ventana de visualización de resultados de GeneXpert Dx: ERROR

## 15 Limitaciones

- El producto está indicado exclusivamente para el uso diagnóstico *in vitro*.
- La prueba no está concebida para utilizarse con calibradores externos.
- La prueba no está indicada para determinar la suspensión del tratamiento con ITC ni para el seguimiento tras la suspensión del tratamiento.
- La eficacia de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 se validó únicamente mediante los procedimientos proporcionados únicamente en estas instrucciones de uso. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Este producto está validado para sangre recogida en tubos con EDTA.
- No utilice heparina como anticoagulante, ya que podría inhibir la reacción PCR.
- No se han validado tipos de muestras con citrato sódico (NaCitrato), capa leucocitaria y médula ósea.
- La prueba puede arrojar resultados erróneos si las muestras no se recogen, manipulan y conservan correctamente, o si se confunden las muestras. Es necesario el estricto cumplimiento de las instrucciones de uso para evitar resultados erróneos.
- La prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 solo está diseñada para detectar el transcrito de fusión BCR-ABL p190 e1a2. No se ha evaluado la capacidad para detectar otros transcritos de fusión aparte de los descritos en estas instrucciones de uso. La prueba no detecta puntos de ruptura mayores o micro, microeliminaciones ni mutaciones.
- La prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 no está indicada para detectar e13a2/b2a2 y e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) ni otras translocaciones menores que pudieran estar presentes en una muestra de sangre periférica de un paciente con leucemia.
- En algunas muestras con un recuento de leucocitos muy elevado (superior a 30 millones de células/ml), la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 puede arrojar un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** (tipo 2) debido a una concentración excesiva de BCR-ABL p190 o ABL en la muestra. Consulte la Tabla 2 para obtener más información.
- Algunas muestras con niveles muy bajos de transcritos de ABL o concentraciones de leucocitos inferiores a 150 000 células/ml pueden notificarse como **NO VÁLIDO (INVALID)** (tipo 1). Un resultado indeterminado no excluye la presencia de niveles muy bajos de células leucémicas en el paciente.

- El transcrito p230 de la LMC con micropunto de ruptura e19a2 puede producir un resultado positivo para BCR-ABL inferior al límite de detección de la prueba (0,0065 %) cuando la prueba se realiza con niveles altos de diana (>3,52 log por encima del LD).
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de sondas o cebadores pueden afectar a la detección de variantes nuevas o desconocidas, y pueden producir un resultado negativo falso.
- Algunos pacientes con niveles muy bajos de transcrito BCR-ABL1 (es decir, por debajo del LD 0,0065 %) pueden notificarse como **BCR-ABL p190 NO DETECTADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Por tanto, un resultado no detectado no excluye la presencia de niveles bajos de células leucémicas en el paciente.
- La prueba está validado para utilizarse en el GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

## 16 Guía de solución de problemas

Tabla 2. Guía de solución de problemas

Resultado de la prueba	Causas posibles	Sugerencias
<b>NO VÁLIDO (INVALID)</b>	Tipo 1: Fallo del control endógeno ABL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestra de baja calidad</li> <li>• Inhibición de la RT-PCR</li> <li>• Si Ct de ABL &gt; 18 o el punto extremo &lt; 200</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compruebe la calidad de la muestra (p. ej., si se han excedido los requisitos de almacenamiento de la muestra, como el tiempo y la temperatura).</li> <li>• Repita la prueba con la muestra original (si está disponible) o con el lisado conservado y un cartucho nuevo, siguiendo el procedimiento tal como se describe en el Apartado 17.1, Procedimiento de repetición de la prueba en caso de ERROR o NO VÁLIDO (INVALID) (tipo 1).</li> </ul>
	Tipo 2: No se puede determinar la concentración de transcritos de BCR-ABL debido a que la muestra contiene un exceso de transcritos de BCR-ABL p190 o de ABL (Ct < 8)	Repita la prueba con la muestra original (si está disponible) o con el lisado conservado y un cartucho nuevo, siguiendo el procedimiento tal como se describe en el Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba en caso de ERROR (código 2008) o NO VÁLIDO (INVALID) (tipo 2).
<b>ERROR (código 2008)</b>	La presión excede el límite (mensaje de error 2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compruebe la calidad de la muestra</li> <li>• Compruebe si el recuento de LEU es muy elevado</li> <li>• Repita la prueba con la muestra original (si está disponible) o con el lisado conservado y un cartucho nuevo, siguiendo el procedimiento tal como se describe en el Apartado 17.2, Procedimiento de repetición de la prueba en caso de ERROR (código 2008) o NO VÁLIDO (INVALID) (tipo 2).</li> </ul>
<b>ERROR (códigos 5006, 5007, 5008 y 5009)<sup>a</sup></b>	Fallo de comprobación de la sonda	Repita la prueba con la muestra original (si está disponible) o con el lisado conservado y un cartucho nuevo, siguiendo el procedimiento tal como se describe en el Apartado 17.1, Procedimiento de repetición de la prueba en caso de ERROR o NO VÁLIDO (INVALID) (tipo 1).

Resultado de la prueba	Causas posibles	Sugerencias
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	Error en la recogida de datos. Por ejemplo, el operador detuvo una prueba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico.	Repita la prueba con la muestra original (si está disponible) o con el lisado conservado y un cartucho nuevo, siguiendo el procedimiento tal como se describe en el Apartado 17.1, Procedimiento de repetición de la prueba en caso de ERROR o NO VÁLIDO (INVALID) (tipo 1).

<sup>a</sup> Esta no es una lista completa de códigos de ERROR.

## 17 Repetición de ensayos

### 17.1 Procedimiento de repetición de la prueba en caso de ERROR o NO VÁLIDO (INVALID) (tipo 1)

Vuelva a analizar las muestras con resultados **ERROR** o **NO VÁLIDO (INVALID)** debido a que el umbral de ciclo (Ct) de ABL supera el valor de corte de Ct máximo válido (Ct >18) o a que el punto final es inferior al umbral configurado (<200). Consulte también la Tabla 2.

1. Mida el volumen de la muestra de sangre:

- Si dispone de *suficiente* volumen de muestra de sangre, repita la prueba desde el tubo de recogida de muestra de sangre original, siguiendo el procedimiento del Apartado 11.2.1.

O bien,

- Si el volumen de la muestra de sangre es *insuficiente*, se puede repetir la prueba con el lisado conservado en el paso 12 del Apartado 11.2.1.
  - a. Si el lisado conservado en el paso 12 del Apartado 11.2.1 se ha congelado, descongélelo a la temperatura ambiente antes de utilizarlo.
  - b. Asegúrese de que el lisado esté bien mezclado, agitando la muestra en una agitadora vorticial a la velocidad máxima continuamente durante 10 segundos y dejándolo a un lado durante 3 minutos para que se asienten las burbujas. Vaya al paso 2.

2. Transfiera 1 ml del lisado conservado a un nuevo tubo cónico de 50 ml.

3. Añada 1,5 ml de reactivo de lisis (LY) al nuevo tubo cónico que contiene el lisado.

4. Siga los pasos 14-17 del Apartado 11.2.1 para realizar el lisado final.

5. Levante la tapa del cartucho para abrirlo y transfiera el contenido completo de una (1) ampolla de reactivo de lavado a la cámara correspondiente (que tiene la abertura pequeña). Consulte la Figura 1.

6. Pipetee todo el contenido de la muestra preparada en la cámara de muestras (abertura grande). Consulte la Figura 1.

7. Cierre la tapa del cartucho. Inicie la prueba (consulte el Apartado 11.4).

### 17.2 Procedimiento de repetición de la prueba en caso de ERROR (código 2008) o NO VÁLIDO (INVALID) (tipo 2)

Vuelva a analizar las muestras con concentraciones de transcritos de BCR-ABL o ABL por debajo del valor de corte mínimo válido (Ct <8) o cuando se exceda el límite de presión. Consulte también la Tabla 2.

1. Añada 100 µl de PK (proteínasa K) al fondo de un tubo cónico nuevo de 50 ml.

2. Mida el volumen de la muestra de sangre:

- Si dispone de *suficiente* volumen de muestra de sangre, repita la prueba desde el tubo de recogida de muestra de sangre original. Asegúrese de que la muestra de sangre esté bien mezclada, invirtiendo el tubo de recogida de sangre 8 veces inmediatamente antes de pipetear. Vaya al paso 3.

O bien,

- Si el volumen de la muestra de sangre es *insuficiente*, se puede repetir la prueba con el lisado conservado en el paso 12 del Apartado 11.2.1.

- a. Si el lisado conservado en el paso 12 del Apartado 11.2.1 se ha guardado congelado, descongélelo a la temperatura ambiente antes de utilizarlo. Si utiliza un lisado refrigerado, espere a que se equilibre a la temperatura ambiente antes de utilizarlo.
  - b. Asegúrese de que el lisado esté bien mezclado, agitando la muestra en una agitadora vorticial a la velocidad máxima continuamente durante 10 segundos y dejándolo a un lado durante 3 minutos para que se asienten las burbujas. Vaya al paso 3.
3. Añada 50 µl de la muestra de sangre original (si está disponible) u 80 µl del lisado conservado del paso 12 del Apartado 11.2.1 al tubo que ya contiene proteinasa K.
  4. Agite la muestra continuamente en una agitadora vorticial a la velocidad máxima durante 3 segundos.
  5. Incube a temperatura ambiente durante 1 minuto.
  6. Siga los pasos 6-13 del Apartado 11.2.2 para realizar el lisado final.
  7. Levante la tapa del cartucho para abrirlo y transfiera el contenido completo de una (1) ampolla de reactivo de lavado a la cámara correspondiente (que tiene la abertura pequeña). Consulte la Figura 1.
  8. Pipetee todo el contenido de la muestra preparada en la cámara de muestras (abertura grande). Consulte la Figura 1.
  9. Cierre la tapa del cartucho. Inicie la prueba (consulte el Apartado 11.4).

## 18 Valores esperados

El rango de Xpert BCR-ABL Ultra p190 cubre puntos clave de decisión clínica para el seguimiento de la LMC y la LLC. Los valores esperados se expresan como proporción porcentual entre el ARNm de BCR-ABL p190 (e1a2) y el ARNm de ABL, y oscilan entre 0,0065 % y 25 %. Las mediciones por debajo de este rango se notifican como no detectadas o por debajo del límite de detección (LD). Las mediciones por encima de este rango se notifican como por encima del límite de cuantificación (LC). Consulte el Apartado 14 para obtener detalles.

## 19 Eficacia clínica

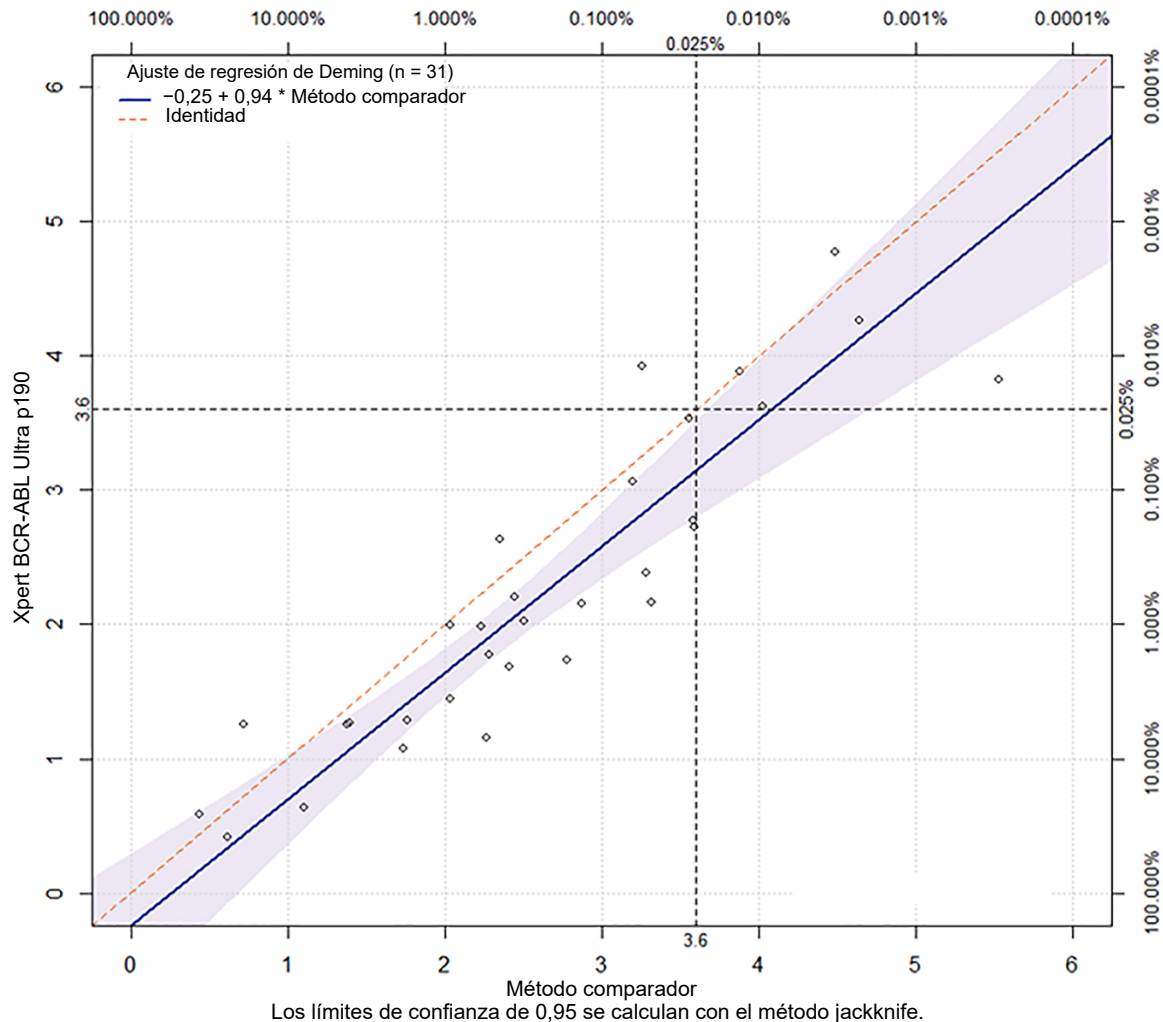
La eficacia clínica de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 se evaluó en tres centros estadounidenses como parte de un estudio clínico multicéntrico. El estudio se llevó a cabo con muestras de sangre periférica (PB) con EDTA recogidas de forma prospectiva de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide crónica (LMC) durante el seguimiento del tratamiento. Además, el estudio incluyó muestras sobrantes almacenadas en forma de lisados clínicos congelados, preparadas a partir de PB con EDTA de la misma población de pacientes. Se comparó la eficacia de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 con la de una prueba molecular que detecta y cuantifica las transcripciones de ARNm para los pacientes con LMC y LLA positivos a p190 [t(9;22)(q34;q11)] que expresan el transcrito de fusión BCR-ABL1 tipo e1a2 y utiliza ABL como el transcrito de ARNm de control endógeno.

Este estudio incluyó un total de 47 muestras. De las 47 muestras, 9 tuvieron una producción de ARN de <100 ng/ml y se excluyeron de los análisis. Se excluyó un total de 9 muestras, dejando 38 muestras incluidas en el conjunto de datos final. Es importante tener en cuenta que las 9 muestras que se excluyeron arrojaron resultados de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 válidos.

Se recogieron la edad y el sexo de las 38 muestras incluidas en este estudio. Se recogieron muestras de 25 hombres (65,8 %) y 13 mujeres (34,2 %). Todas las muestras eran de pacientes con una edad entre 20 y 88 años, con una media de 54,5 años. Se recogieron 23 (61 %) muestras de pacientes con diagnóstico de LLA y 15 (39 %) muestras de pacientes con diagnóstico de LMC.

De las 38 muestras elegibles, siete (7) muestras se excluyeron del análisis de regresión de Deming, ya que dieron negativo en al menos una de las pruebas. Treinta y una muestras dentro de los intervalos cuantitativos de ambas pruebas se incluyeron en el análisis de regresión de Deming.

El análisis de regresión de Deming para los resultados de la proporción porcentual (PR) muestra una buena correlación entre la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 y las mediciones del método comparativo, en términos de medición de la PR. La ordenada al origen fue de 0,01 y la pendiente fue de 1,08; ambas cumplieron con los criterios de aceptación. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,814. Se realizó una reducción logarítmica (LR) para normalizar la distribución de datos de la PR. Se realizó un análisis de regresión de Deming usando mediciones de LR, que se indican en la Figura 10 a continuación.



**Figura 10. Análisis de regresión de Deming para LR**

En la Figura 10 se muestra una alta correlación entre la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 y las pruebas del método de comparación para las mediciones de LR. El análisis de regresión de Deming tiene una pendiente de 0,94 y una ordenada al origen de  $-0,25$ . Los resultados del análisis de regresión de Deming para los valores de LR también cumplieron con los criterios de aceptación para la ordenada al origen y la pendiente. La correlación global (Pearson)  $r = 0,904$  fue alta.

El sesgo positivo esperado de 0,01 en el informe porcentual (LR:  $-0,39$ ), así como la distribución, indica que, para la mayoría de las muestras, la prueba Xpert mide una concentración más alta del transcrito p190 en comparación con el método comparador. La prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 mostró una alta correlación de 0,904 con el método comparador y tuvo un sesgo bajo cuando se utilizaban mediciones de LR. La tasa de indeterminados observada en este estudio fue del 0 % y también se cumplió el criterio de aceptación de indeterminados  $\leq 5$  %. La prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 mostró una concordancia aceptable con el método comparador, como lo demuestran la pendiente y la ordenada al origen en un análisis de regresión de Deming.

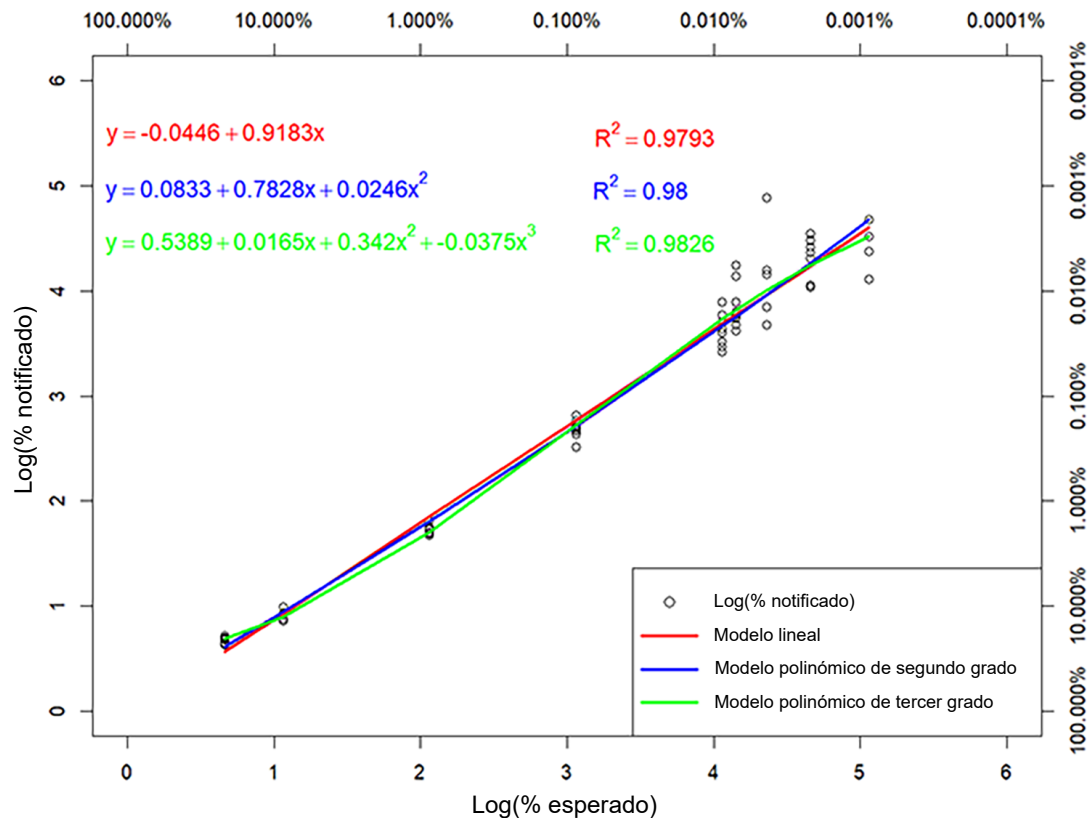


## 20 Eficacia analítica

### 20.1 Linealidad y rango dinámico

Se evaluó la linealidad para el punto de ruptura menor, e1a2, utilizando ARN total de la estirpe celular SUP-B15 del LLA. El ARN total del transcrito BCR-ABL p190 se diluyó en un lisado de fondo preparado a partir de una muestra clínica negativa para LLA con rangos diana de ~25 % a 0,001 % (LR [reducción logarítmica] de 0,60 a LR5). Los miembros del panel, incluido el nivel negativo, se analizaron en dos lotes del kit de la prueba, en réplicas de 4 por lote del kit.

Las pruebas y los análisis estadísticos se realizaron de acuerdo con CLSI EP06-A. Se realizaron análisis de regresión lineal para polinomios de primer, segundo y tercer grado. Los resultados para cada punto de ruptura e1a2 se consideraron lineales si los coeficientes de regresión polinómicos no eran significativos (valores de  $p > 0,05$ ). La curva de regresión lineal se muestra en la Figura 11 a continuación.



**Figura 11. Curvas de regresión lineal para el transcrito de punto de ruptura e1a2**

Los valores calculados de ordenada al origen, pendiente y  $R^2$  de la regresión del modelo lineal se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Coeficientes de regresión del modelo lineal**

Punto de ruptura	Ordenada al origen	Pendiente	$R^2$
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

En conjunto, los datos apoyan una observación de linealidad desde ~25 % (IS)/LR 0,60 hasta 0,001 %/LR5 con una DE máxima de 0,26. El rango notificable va desde los límites de linealidad en el 25 %/LR0,26 hasta el límite de cuantificación en el 0,0065 %/LR4,19.

## 20.2 Sensibilidad analítica (límite de detección, límite de cuantificación, límite de blanco)

Se estimó el límite de detección (LD) para el punto de ruptura e1a2 analizando diluciones seriadas de las muestras clínicas positivas a LLA [ $>10\%$ ]. Se compilaron los datos de todas las diluciones y se calculó el LD mediante un análisis de regresión probit. El análisis resultante arrojó un LD estimado de 0,0070 % para el punto de ruptura e1a2.

El LD se verificó adaptando el método no paramétrico descrito en el documento guía del CLSI, EP17-A2 (Tabla 4). Se diluyeron tres muestras únicas positivas a LLA que representaban el punto de ruptura e1a2 a una concentración diana de 0,0065 %. Cuatro operadores analizaron 215 réplicas con 3 lotes del kit de prueba a lo largo de 3 días.

**Tabla 4. Límite de detección verificado en %**

Punto de ruptura	Positivos/réplicas	% de positivos	Proporción porcentual promedio
e1a2	206/215	96,0 %	0,0065 %

El LD para e1a2 de Xpert BCR-ABL Ultra p190 es 0,0065 %.

El límite de cuantificación (LC) se calculó con los datos obtenidos de los estudios de LD y linealidad. La media y la desviación estándar para los valores de % BCR-ABL p190/ABL se calcularon para las réplicas a concentraciones iguales al LD o superiores con una positividad mayor o igual al 95 %. El LC se notifica como el valor de % BCR-ABL p190/ABL mínimo que se puede cuantificar de forma fiable, cumpliendo el objetivo de precisión de detectar el transcrito e1a2 con una positividad mayor o igual al 95 %, con una desviación estándar de reducción logarítmica (LR) de  $\leq 0,36$  LR. El LC de la prueba está limitado por el LD de la prueba; por lo tanto, se determinó que el LC era igual al LD, 0,0065 %. Los resultados se evaluaron también contra los criterios de aceptación de la desviación estándar (SD)  $\leq 0,36$  LR, y estuvieron dentro de los criterios de aceptación.

El estudio de límite del blanco (LB) se llevó a cabo para calcular la proporción más alta de % BCR-ABL p190/ABL que pueda detectarse en  $\geq 95\%$  de las muestras de sangre total con EDTA negativas para p190. El LB de la prueba se determinó a partir de 387 puntos de datos válidos en un análisis no paramétrico sin censura, como se describe en el documento EP17-A2 del CLSI, para calcular un LB de 0,00032 % BCR-ABL p190/ABL.

## 20.3 Especificidad analítica

Se evaluó la especificidad analítica de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 analizando muestras de sangre total con EDTA de veinte (20) donantes sanos (sin LMC y sin LLA). Cada muestra se ensayó por cuadruplicado.

La señal de BCR-ABL p190 se detectó en una de las 80 réplicas, lo que demuestra que la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 tenía una especificidad analítica para el transcrito BCR-ABL p190 del 98,8 %.

## 20.4 Contaminación por arrastre

Se realizó un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso previenen la contaminación por arrastre de cartuchos analizados secuencialmente en el mismo módulo. Para demostrar esto, se analizaron muestras negativas a continuación de muestras positivas muy altas en el mismo módulo GeneXpert. Este estudio consistió en procesar una muestra normal con EDTA NEGATIVA (NEGATIVE) GeneXpert (sangre negativa para LLC) en el mismo módulo inmediatamente después de procesar una muestra **POSITIVA (POSITIVE)** alta (sangre positiva para LLC simulada) con células SUP-B15 añadidas a sangre negativa para LLC para obtener  $\geq 10\%$ . Este programa de análisis se repitió 10 veces para cada muestra, empezando y acabando con muestras negativas, en dos módulos GeneXpert, con un total de 21 muestras negativas y 20 muestras positivas por módulo. Todas las 20 muestras positivas de BCR-ABL p190 se notificaron correctamente como **BCR-ABL p190 DETECTADO [#,#]%** (**BCR-ABL p190 DETECTED [#.#]%**), mientras que todas las veinte muestras negativas de BCR-ABL p190 se notificaron correctamente como **BCR-ABL p190 NO DETECTADO [Transcrito ABL suficiente]** (**BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]**).

## 20.5 Sustancias potencialmente interferentes

En este estudio se evaluaron cinco sustancias que podrían estar presentes en las muestras de sangre total con EDTA y podrían interferir con la eficacia de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190. Los compuestos y las concentraciones analizados (consulte la Tabla 5) se basaron en la guía del documento del CLSI EP07-A2. Las sustancias interferentes se analizaron en el fondo de muestras clínicas de sangre total con EDTA de LLA, elaboradas con células SUP-B15 de LLA, que representaban tres concentraciones con cinco muestras por concentración: >1 %, 0,1-0,02 %, y negativa. Los controles de la prueba fueron células SUP-B15 en sangre total con EDTA con la concentración de transcrito BCR-ABL p190 correspondiente, sin la sustancia interferente. Cada muestra de LLA se analizó en ausencia y presencia de las cinco sustancias interferentes individuales, en 4 réplicas por condición.

Se consideró que una sustancia no era interferente si en su presencia la proporción porcentual media observada estaba dentro de una diferencia de 3 veces, en comparación con el control.

No se observaron efectos inhibidores clínicamente significativos en la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 con ninguna de las sustancias interferentes evaluadas en este estudio. Aunque se observaron cierta variabilidad y diferencias estadísticamente significativas (valor de  $p < 0,05$ ) en algunas condiciones analizadas, las proporciones porcentuales notificadas para las condiciones de prueba y control estuvieron dentro del intervalo aceptable de 3 veces.

**Tabla 5. Sustancias potencialmente interferentes analizadas con Xpert BCR-ABL Ultra p190**

Sustancias interferentes	Concentración analizada
Bilirrubina no conjugada	20 mg/dl
Colesterol, total	500 mg/dl
Triglicéridos, total (lípidos)	3000 mg/dl
Heparina	3500 U/l
EDTA (extracción corta)	900 mg/dl

## 21 Reproducibilidad y precisión

La reproducibilidad y la precisión de la prueba Xpert BCR-ABL Ultra p190 se evaluaron en un estudio multicéntrico según se indica en las guías CLSI EP05-A3, «Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline» y CLSI EP15-A3, «User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline».

Tabla 6 En la se muestra el grupo de cinco muestras que se prepararon e incluyeron en este estudio.

**Tabla 6. Panel de reproducibilidad para Xpert BCR-ABL Ultra p190**

N.º de muestra	Descripción del panel	Nivel detectado de BCR-ABL p190/ABL (proporción porcentual)
1	LR1: e1a2	~10 %
2	LR2: e1a2	~1 %
3	LR3: e1a2	~0,1 %
4	LR3.7: e1a2	~0,02 %
5	Negativo	No detectado

Cada uno de los cinco miembros del panel se analizó por duplicado dos veces al día en seis días diferentes por dos operadores distintos en tres centros diferentes. Se utilizaron tres lotes de kits de Xpert BCR-ABL Ultra p190 y cada operador realizó las pruebas con un lote (3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 días) (2 días de análisis por lote de cartucho) x 2 análisis x 2 réplicas = 144 réplicas/miembro del panel).

Tabla 7. Deviación estándar y coeficiente de variación (CV) con proporción porcentual (PR)

Miembro del grupo	N	Media	Centro		Op		Lote		Día		Ejecución		Dentro de la prueba		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
LR1: e1a2 (proporción ~10 %)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (proporción ~1 %)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (proporción ~0,1 %)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (proporción ~0,02 %)	143 <sup>a</sup>	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

<sup>a</sup> Una muestra dio un resultado indeterminado tanto en la prueba como en la repetición de la prueba.

El porcentaje total del coeficiente de variación (CV%) de la proporción porcentual que notifica valores cuantitativos fue de 25,53 a 77,30 en el caso de las muestras positivas. El componente de varianza de los valores que notifican PR no superó el 50 % de la varianza total de la prueba en el caso de los factores siguientes: De centro a centro, de operador a operador, de día a día y de ejecución a ejecución. El análisis de varianza sobre el valor cuantitativo de PR medio arrojó resultados similares.

Tabla 8. Deviación estándar y coeficiente de variación (CV) de la reducción logarítmica (LR)

Miembro del grupo	N	Media	Centro		Op		Lote		Día		Ejecución		Dentro de la prueba		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
LR1: e1a2 (proporción ~10 %)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (proporción ~1 %)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (proporción ~0,1 %)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3.7: e1a2 (proporción ~0,02 %)	143 <sup>a</sup>	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

<sup>a</sup> Una muestra dio un resultado indeterminado tanto en la prueba como en la repetición de la prueba.

El porcentaje total del coeficiente de variación (CV) de la LR que notifica valores cuantitativos fue de 26,17 a 88,68 en el caso de las muestras positivas.

## 22 Bibliografía

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. *Blood*. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet encyclopedia. Agosto de 2007. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=513](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513).
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. *Blood*. 2010; 116:e111-e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar la última edición). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar la última edición).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. 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, y 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.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 23 Oficinas centrales de Cepheid

### Sede central corporativa

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

### Sede central europea

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

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

## 24 Asistencia técnica

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

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

### Estados Unidos




















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

### Francia

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

La información de contacto de todas las oficinas del servicio técnico de Cepheid está disponible en nuestro sitio web:  
[www.cepheid.com/en\\_US/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en_US/support/contact-us).

## 25 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Marca CE: conformidad europea
	<i>Producto sanitario para diagnóstico in vitro</i>
	Código de lote
	No reutilizar
	Fecha de caducidad
	Advertencia
	Consultar las instrucciones de uso
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene cantidad suficiente para $n$ pruebas
	Control
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Líquidos inflamables
	Toxicidad para la reproducción y los órganos
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Representante autorizado en Suiza
	Importador



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Teléfono: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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





## 26 Historial de revisiones

**Descripción de los cambios:** 302-6673, Rev. B a Rev. C

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

Apartado	Descripción del cambio
8.3	Se añadió una advertencia para que no se abran ni alteren los cartuchos para su eliminación.
11.2.1	Se actualizó la nota relativa al lisado sobrante.
17	Se actualizaron las instrucciones para repetir la prueba y se corrigieron las referencias del apartado.
19	Se actualizaron las etiquetas del diagrama en la figura 10.
21	Se actualizó el contenido de Reproducibilidad y precisión.
25	Se añadieron los símbolos y definiciones de CH REP a la tabla de símbolos. Se añadió la información de CH REP e importador con la dirección en Suiza.
26	Se actualizó la tabla de Historial de revisiones.