

Xpert® EV

REF GXEV-100N-10

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © 2007-2023 Cepheid. All rights reserved.

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

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

Windows[®] es una marca comercial de Microsoft Corporation.

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

Copyright © 2007-2023 Cepheid. Reservados todos los derechos.

Xpert[®] EV

Para uso diagnóstico *in vitro*.



1 Nombre patentado

Xpert[®] EV

2 Denominación común o habitual

Ensayo Xpert EV

3 Indicaciones

El ensayo Cepheid[®] Xpert EV es una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) que utiliza el sistema GeneXpert[®] Dx para la detección cualitativa presunta de ARN de enterovirus (EV) en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas con signos y síntomas de meningitis. Esta prueba, junto con otros resultados de laboratorio y otra información clínica, puede utilizarse como ayuda en el diagnóstico de laboratorio de la infección por enterovirus en pacientes con sospecha clínica de meningitis o meningoencefalitis. La eficacia diagnóstica del ensayo no se ha confirmado en pacientes inmunodeprimidos o inmunosuprimidos.

Precaución



Los resultados obtenidos con el ensayo Xpert EV solamente deben utilizarse como complemento de las observaciones clínicas y de otra información de la que disponga el médico. Los resultados positivos en el Xpert EV no descartan otras causas de meningitis, incluidas las bacterias, las micobacterias, otros virus (p. ej., los virus de la familia herpes, los arbovirus, el virus de las paperas, etc.) y los hongos.

4 Resumen y explicación

El ensayo Cepheid[®] Xpert EV es un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) utilizado para detectar ARN de enterovirus en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR). Los enterovirus se clasifican taxonómicamente como aquellos virus que consisten en virus de la poliomielitis, virus de Coxsackie, virus ECHO y enterovirus.³ Los enterovirus causan una gran diversidad de infecciones y, por lo general, se transmiten por contacto directo con las secreciones respiratorias de personas infectadas.¹ Los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza intenso, rigidez en el cuello, dolor ocular en presencia de luces brillantes, somnolencia o confusión, y náuseas y vómitos. En lactantes, los síntomas incluyen fiebre, inquietud o irritabilidad, dificultad para despertarse y pérdida del apetito.¹ Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o producen enfermedades febriles leves, a menudo requieren hospitalización, sobre todos en lactantes y niños. Aproximadamente un 90 % de los casos de meningitis vírica es causado por enterovirus;² y estos virus son la causa más frecuente de meningitis en Estados Unidos, con aproximadamente entre 30 000 y 50 000 hospitalizaciones al año.³ La meningitis enterovírica suele resolverse por sí sola en un periodo de entre 7 y 10 días. No obstante, las meningitis no víricas, por ejemplo la meningitis bacteriana, pueden ser graves y producir incapacidad o muerte si no se tratan de inmediato, por lo que las meningitis deben tomarse muy en serio.¹

Una prueba de enterovirus, junto con la observación clínica y otra información clínica, puede ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con meningitis enterovírica para facilitar su tratamiento.⁴

5 Principio del procedimiento

El sistema GeneXpert Dx automatiza e integra la purificación de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples y complejas mediante ensayos de PCR y RT-PCR en tiempo real. El sistema está formado por un instrumento, ordenador personal y software precargado para realizar pruebas en las muestras recogidas y ver los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos GeneXpert[®] desechables de un solo uso para Xpert para los reactivos y el proceso de PCR. Dado que los cartuchos son independientes, se elimina el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras. Si desea obtener una descripción detallada del sistema, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert[®] Dx*.

El ensayo Xpert EV está diseñado para detectar ARN de enterovirus (EV) (región no traducida [UTR] 5' del genoma de enterovirus entre los nucleótidos 452 y 596) en muestras de LCR. El ensayo incluye reactivos, cebadores y sondas para la detección simultánea de ácido nucleico del EV diana y del control de procesamiento de la muestra/control interno (SPC/CI). El ensayo incluye el SPC/CI para verificar el procesamiento adecuado de los virus diana y determina la presencia de inhibidores en el ensayo RT-PCR para evitar un resultado negativo falso. (Tenga en cuenta que, en el software del sistema GeneXpert® Dx, al SPC/CI se le denomina CIC). El ensayo también incluye un control de comprobación de la sonda para verificar la rehidratación de los reactivos, la integridad de la sonda y el llenado del tubo de reacción en el cartucho.

Para realizar una prueba, la muestra de LCR y cuatro reactivos se transfieren a cámaras designadas del cartucho Xpert EV. El sistema GeneXpert Dx lleva a cabo la preparación de la muestra lisando el virus y el SPC (pseudovirus de ARN encapsidado), uniendo el ARN a la matriz de captura y eluyendo el ARN. El ARN se mezcla con reactivos de RT secos y se transfiere al tubo de reacción para la preparación del ADNc. A continuación, el ADNc se mezcla con reactivos de PCR secos y se transfiere al tubo de reacción para la PCR en tiempo real y la detección. Los cebadores y la sonda de EV amplifican y detectan una región de consenso de la región no traducida (UTR) 5' del enterovirus. La prueba dura aproximadamente 2,5 horas.

6 Reactivos

6.1 Materiales suministrados



El kit del ensayo Xpert EV (GXEV-100N-10) contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras. El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos del Xpert EV con tubos de reacción integrados	10 cartuchos por kit
<ul style="list-style-type: none"> • Microesfera 1, microesfera 2, microesfera 3, microesfera 4, microesfera 5 (liofilizadas) 	1 de cada por cartucho
Reactivo de unión (etanol) (1)	10 × 1 ml
Reactivo de lavado (2)	10 × 3,2 ml
Reactivo de elución (3)	10 × 2,0 ml
Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio) (4)	10 × 300 µl
CD	1 por kit
<ul style="list-style-type: none"> • Archivo de definición del ensayo (Assay Definition File, ADF) • Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert • Instrucciones de uso (prospecto) 	

Nota

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

Nota

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

7 Conservación y manipulación

- Conserve los cartuchos y los reactivos del Xpert EV a 2-28 °C.
- No abra un cartucho hasta que no esté listo para realizar la prueba.
- Utilice el cartucho y los reactivos antes de que transcurran 30 minutos después de abrir el envase.
- No utilice los cartuchos ni los reactivos después de la fecha de caducidad indicada.
- No utilice ningún reactivo que presente turbidez o un cambio de color.






8 Materiales requeridos pero no suministrados




- Sistema GeneXpert Dx (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el representante de ventas de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.

- Pipeta de 200 µl
- Puntas de pipeta estériles de 200 µl

9 Advertencias y precauciones

- Solo para uso diagnóstico *in vitro*.
- No sustituya los reactivos del Xpert EV por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert EV, excepto cuando vaya a añadir la muestra y el reactivo.
- No cargue un cartucho del Xpert EV que se haya caído o agitado después de introducir la muestra y los reactivos.
- No cargue cartuchos que tengan tubos de reacción dañados.
- No abra los cartuchos del Xpert EV usados.
-  • No reutilice los cartuchos del Xpert EV usados.
- No congele y descongele las muestras más de dos veces.
- No utilice muestras que se hayan centrifugado.
-  • El reactivo de lisis contiene tiocianato de guanidinio, que puede formar compuestos altamente reactivos cuando se combina con lejía. Si se derrama líquido que contenga este reactivo, limpie la zona con detergente de laboratorio y agua.
-  • Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Todas las muestras biológicas deberán manipularse tomando las medidas de precaución 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)⁵ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁶ de Estados Unidos.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos que 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 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.

10 Peligros químicos^{7,8}

- Pictograma de peligro del SGA de la ONU:   
- Palabra de advertencia: PELIGRO
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Líquido y vapores muy inflamables.
 - Nocivo en caso de ingestión.
 - Provoca irritación cutánea.
 - Provoca irritación ocular grave.
 - Nocivo en caso de inhalación.
 - Puede provocar somnolencia o vértigo.
 - Se sospecha que provoca defectos genéticos.
 - Tóxico para los organismos acuáticos.
 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
 - **Prevención**
 - Pedir instrucciones especiales antes del uso.
 - No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
 - Evitar respirar las nieblas, los vapores y el aerosol.

- Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
- No comer, beber ni fumar durante su utilización.
- Utilizar únicamente en exteriores o en un lugar bien ventilado.
- Evitar su liberación al medio ambiente.
- Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
- Utilizar el equipo de protección individual obligatorio.
- **Respuesta**
 - 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 CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.
 - Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
 - Se necesita un tratamiento específico (ver información adicional de medidas de primeros auxilios).
 - En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
 - EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
 - Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
 - EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico si se encuentra mal.
 - Enjuagarse la boca.
 - EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.
- **Almacenamiento/eliminación**
 - Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener el recipiente herméticamente cerrado.
 - Guardar bajo llave.
 - Eliminar el contenido/el recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

11 Recogida, transporte y conservación de las muestras

Recoja el LCR en un recipiente estéril y téngalo al laboratorio de acuerdo con el procedimiento operativo habitual del centro. Conserve las muestras a entre 2 °C y 8 °C hasta la realización de la prueba o congele las muestras si la prueba no se va a realizar en las 72 horas posteriores a la recogida. No congele y descongele las muestras más de dos veces. No se recomienda centrifugar las muestras.

12 Procedimiento

12.1 Preparación del cartucho

Para añadir la muestra y los reactivos al cartucho (Figura 1):

1. Retire un cartucho y los reactivos del envase.
2. Abra la ampolla de reactivo de unión (1) girando la tapa y rompiéndola.
3. Introduzca la punta de la ampolla de reactivo de unión (1) en la cámara del cartucho 1 y apriete la ampolla hasta vaciarla por completo.
4. Abra la ampolla de reactivo de lavado (2) girando la tapa y rompiéndola.
5. Introduzca la punta de la ampolla de reactivo de lavado (2) en la cámara del cartucho 2 y apriete la ampolla hasta vaciarla por completo.
6. Abra la ampolla de reactivo de elución (3) girando la tapa y rompiéndola.
7. Introduzca la punta de la ampolla de reactivo de elución (3) en la cámara del cartucho 3 y apriete la ampolla hasta vaciarla por completo.
8. Con la pipeta de 200 µl, añada 140 µl del reactivo de lisis (4) a la cámara del cartucho 4S. Deseche el vial de reactivo de lisis (4).

9. Con la pipeta de 200 µl, añada 140 µl de la muestra a la cámara del cartucho 4S. Para evitar que se formen burbujas de aire de gran tamaño, asegúrese de mantener la punta de la pipeta en la parte superior de la cámara y de dispensar la muestra lentamente.
10. Cierre la tapa del cartucho.

Importante Asegúrese de cargar el cartucho en el instrumento GeneXpert Dx e inicie la prueba en los 30 minutos posteriores a la adición de los reactivos.

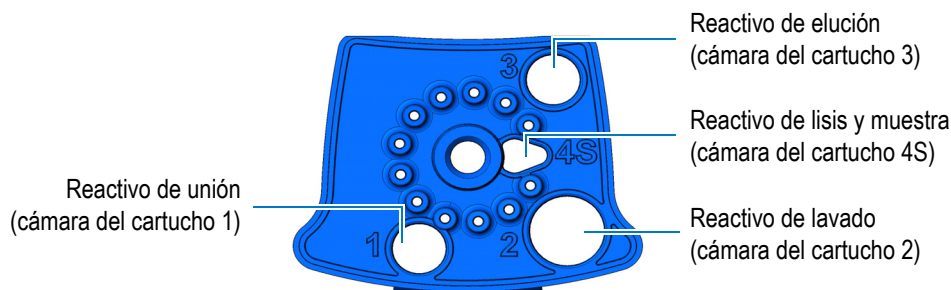


Figura 1. Cartucho del Xpert EV (vista superior)

12.2 Inicio de la prueba

Nota Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software la definición del ensayo Xpert EV (consulte las instrucciones suministradas con el CD del ensayo). Si no tiene el CD del ensayo Xpert EV, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid.

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

1. Encienda el ordenador y luego encienda el instrumento GeneXpert Dx.
2. En el escritorio de Windows®, haga doble clic en el icono de acceso rápido de GeneXpert Dx.
3. Inicie una sesión en el software del sistema GeneXpert Dx con su nombre de usuario y su contraseña.
4. En la ventana del sistema GeneXpert Dx, haga clic en **Crear prueba (Create Test)**. Aparecerá el cuadro de diálogo Escanear código de barras del cartucho (Scan Cartridge Barcode).
5. Escanee el código de barras del cartucho del Xpert EV. Aparecerá la ventana Crear prueba (Create Test). El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).
6. En el cuadro Identificación de la muestra (Sample ID), escanee o escriba la identificación de la muestra. Asegúrese de que escriba la identificación correcta de la muestra. La ID de la muestra se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results) y en todos los informes.
7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)**. En el cuadro de diálogo que aparece, teclee su contraseña.
8. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
9. Cierre la puerta del módulo. Asegúrese de que la luz verde esté en verde continuo.
10. Una vez finalizada la prueba, la luz del módulo del instrumento se apaga.
11. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
12. Siga las directrices de seguridad del laboratorio para desechar los cartuchos.

13 Visualización e impresión de los resultados

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

14 Control de calidad

CONTROL

Los requisitos del control de calidad deben cumplirse conforme a la normativa local, provincial/estatal y nacional o a los requisitos de acreditación y los procedimientos de control de calidad habituales del laboratorio.

Cada prueba incluye dos controles internos para validar el ensayo: Control de procesamiento de muestras/control interno y comprobación de la sonda. Las muestras analizadas con la prueba se controlan siguiendo los procedimientos siguientes:

- **Control de procesamiento de muestras/control interno (SPC/CI):** El SPC/CI es un pseudovirus de ARN encapsidado en forma de microesfera seca y se incluye en cada cartucho. El SPC/CI verifica que la lisis del EV diana y el procesamiento de la muestra se han llevado a cabo correctamente, y detecta si se han producido interferencias en el ensayo.
Se mezcla con la muestra para controlar el procesamiento correcto de la muestra y para comprobar la integridad del ensayo de RT-PCR. La comprobación del SPC/CI se considera superada si cumple los criterios de aceptación validados. Tenga en cuenta que en el software del sistema GeneXpert Dx, CIC es el nombre que se le da al SPC/CI.
- **Comprobación de la sonda:** Antes del inicio de la reacción de PCR, el sistema realiza una comprobación de la sonda tanto en el EV diana como en el SPC/CI para verificar la rehidratación de la microesfera de reactivo y el llenado del tubo de reacción. Cada comprobación de la sonda se considera superada si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Controles externos:** Deben utilizarse controles externos para la formación de usuarios, para pruebas de aptitud y como CC externo del sistema GeneXpert Dx. Los controles externos deben utilizarse de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, estatales/provinciales y nacionales, según corresponda. Los controles externos pueden prepararse diluyendo cepa de virus de Coxsackie A9 Bozek o cepa de virus de Coxsackie A6 C.G. (Gdula) con LCR de pacientes o LCR sintético negativos (p. ej., el número de catálogo HSP-515 de SeraCare Life Sciences Inc.) a aproximadamente 10-1000 DICT₅₀/ml que da un intervalo de C_t de EV de 32-35 para el ensayo Xpert EV.

15 Interpretación de los resultados

Los resultados se muestran en la ventana Ver resultados (View Results) del sistema GeneXpert Dx. Este apartado describe los resultados posibles.

Nota

En la ventana Ver resultados (View Results) del sistema GeneXpert Dx, el SPC/CI se muestra como CIC en la columna Nombre del analito (Analyte Name).

Precaución



Los resultados obtenidos con el ensayo Xpert EV solamente deben utilizarse como complemento de la observación clínica y de otra información de la que disponga el médico. Los resultados positivos en el Xpert EV no descartan otras causas de meningitis, como las bacterias, las micobacterias, otros virus (p. ej., los virus de la familia herpes, los arbovirus, el virus de las paperas, etc.) y los hongos.

Tabla 1. Resultados e interpretación del ensayo Xpert EV

Resultado	Interpretación
POSITIVO (POSITIVE) Figura 2	Se detecta el ácido nucleico diana de EV (Sistema GeneXpert Dx: Ventana Ver resultados [View Results]). Tenga en cuenta que el SPC/CI se muestra como CIC): <ul style="list-style-type: none"> • EV—POS • CIC (SPC/CI)—NA (CIC [SPC/IC]—N/A) (Cuando el título de EV es alto, la RT-PCR para el SPC podría suprimirse). • Comprobación de la sonda—SUPERADO (Probe Check—PASS) • Los resultados positivos en el Xpert EV no descartan otras causas de meningitis, como las bacterias, las micobacterias, otros virus (p. ej., los virus de la familia herpes, los arbovirus, el virus de las paperas, etc.) y los hongos.
NEGATIVO (NEGATIVE) Figura 3	No se detecta el ácido nucleico diana de EV, pero el SPC cumple los criterios de aceptación (Sistema GeneXpert Dx: Ventana Ver resultados [View Results]). Tenga en cuenta que el SPC/CI se muestra como CIC): <ul style="list-style-type: none"> • EV—NEG • CIC (SPC/CI)—SUPERADO (CIC [SPC/IC]—PASS) • Comprobación de la sonda—SUPERADO (Probe Check—PASS) • Los resultados negativos del Xpert EV no descartan que los enterovirus sean la causa de la meningitis, sino que indican que no se detectaron enterovirus.

Tabla 1. Resultados e interpretación del ensayo Xpert EV (continuación)

Resultado	Interpretación
NO VÁLIDO (INVALID) Figura 4	No puede determinarse la presencia o ausencia de ácido nucleico de EV diana, repita la prueba con otra muestra. El SPC/CI no satisface los criterios de aceptación, la muestra no se procesó correctamente o la PCR se ha inhibido (Sistema GeneXpert Dx: Ventana Ver resultados [View Results]). Tenga en cuenta que el SPC/CI se muestra como CIC): <ul style="list-style-type: none"> • EV—NO VÁLIDO (EV—INVALID) • CIC (SPC/CI)—NO SUPERADO (CIC [SPC/IC]—FAIL) • Comprobación de la sonda—SUPERADO (Probe Check—PASS)
ERROR	No puede determinarse la presencia o ausencia de ácido nucleico de EV diana, repita la prueba con otra muestra. El control de comprobación de la sonda no superó la comprobación, debido probablemente a que el tubo de reacción no se llenó correctamente, a que se detectó un problema de integridad de las sondas o a que el ensayo se interrumpió. <ul style="list-style-type: none"> • EV—SIN RESULTADO (EV—NO RESULT) • CIC (SPC/CI)—SIN RESULTADO (CIC [SPC/IC]—NO RESULT) • Comprobación de la sonda—NO SUPERADA (Probe Check—FAIL)
SIN RESULTADO (NO RESULT)	No puede determinarse la presencia o ausencia de ácido nucleico de EV diana, repita la prueba con otra muestra. No se obtuvieron suficientes datos para producir un resultado de la prueba (por ejemplo, el usuario detuvo una prueba que estaba en curso): <ul style="list-style-type: none"> • EV—SIN RESULTADO (EV—NO RESULT) • CIC (SPC/CI)—SIN RESULTADO (CIC [SPC/IC]—NO RESULT) • Comprobación de la sonda—N/A (Probe Check—NA)

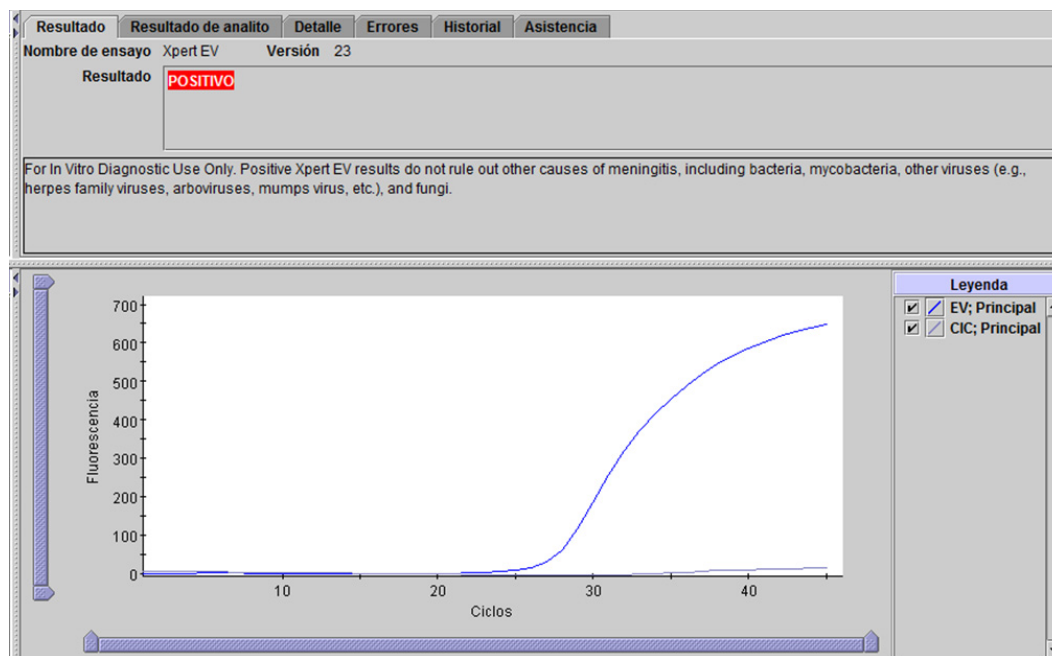


Figura 2. Resultado positivo en el Xpert EV
(Sistema GeneXpert® Dx: Ventana Ver resultados [View Results]. Tenga en cuenta que el SPC/CI se muestra como CIC)

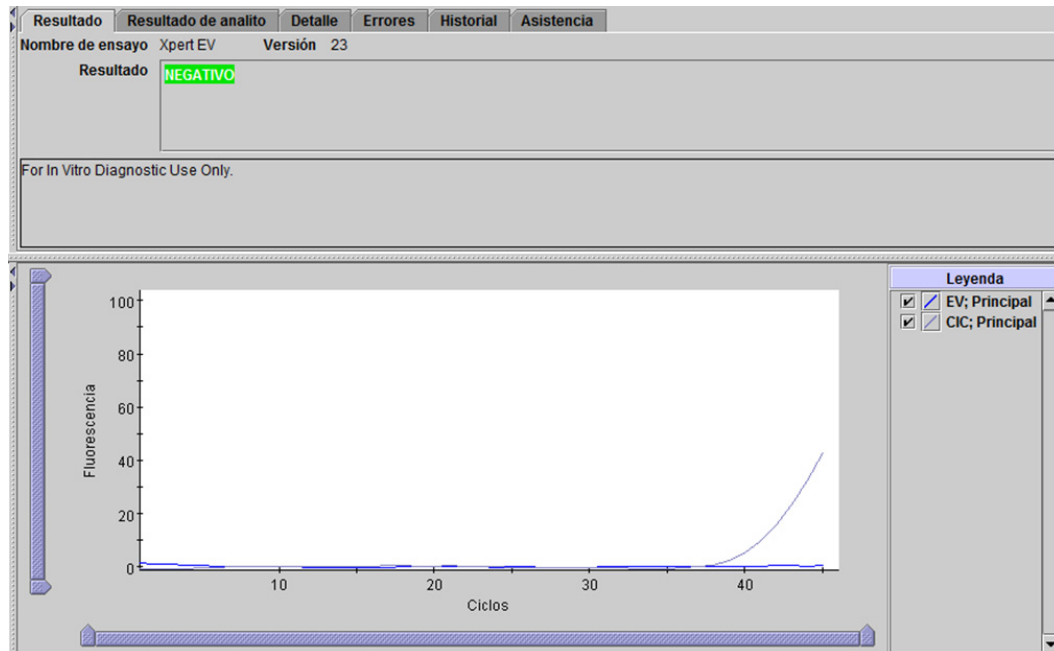


Figura 3. Resultado negativo
 (Sistema GeneXpert® Dx: Ventana Ver resultados [View Results]. Tenga en cuenta que el SPC/CI se muestra como CIC)

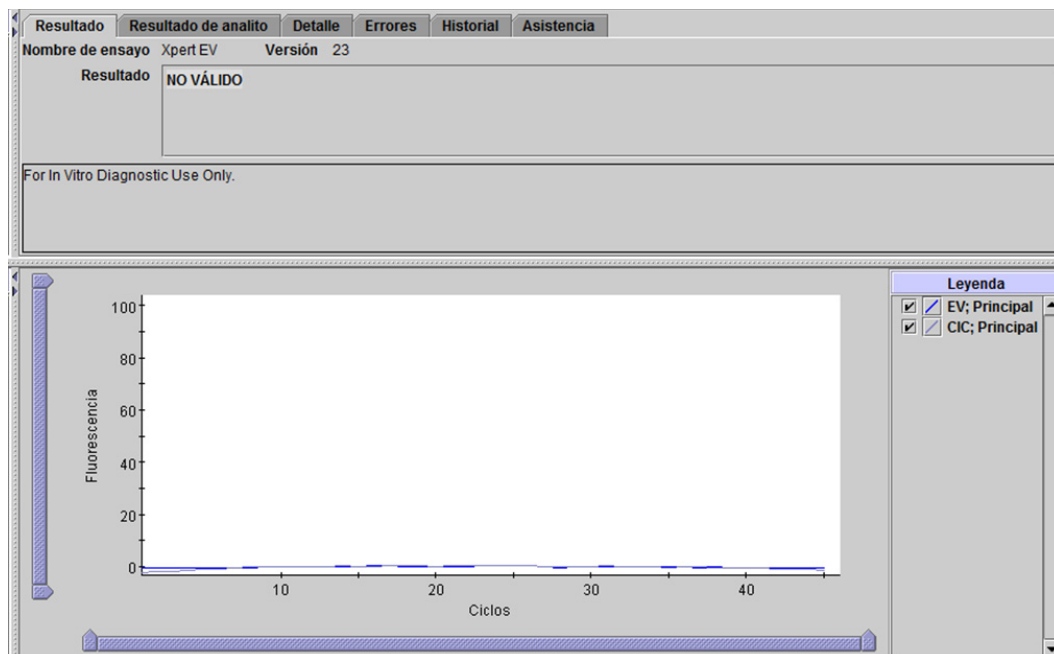


Figura 4. Resultado no válido en el Xpert EV
 (Sistema GeneXpert® Dx: Ventana Ver resultados [View Results]. Tenga en cuenta que el SPC/CI se muestra como CIC)

16 Motivos para repetir el ensayo

16.1 Razones para repetir la prueba

Repita el ensayo con una muestra nueva si se generan los resultados siguientes:

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el SPC/CI de los controles no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente o la PCR está inhibida.

- Un resultado de **ERROR** indica que el control de comprobación de sondas no superó la comprobación y que el ensayo se interrumpió, debido posiblemente a que el tubo de reacción no se llenó correctamente, a que se detectó un problema de integridad de la sonda de reactivo o a que se excedieron los límites máximos de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.

17 Limitaciones

- Los resultados del ensayo Xpert EV deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico. Un resultado positivo en el ensayo Xpert EV no descarta la presencia de otro patógeno, como bacterias, en el LCR. Como pasa con todos los ensayos moleculares, siempre es posible que la prueba arroje resultados positivos falsos. Se han documentado casos muy infrecuentes de meningitis mixta bacteriana y vírica simultánea.^{9, 10, 11} La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert EV se validó utilizando los procedimientos descritos en este prospecto y con el sistema Cepheid GeneXpert Dx solamente. No deben hacerse modificaciones en estos procedimientos, ya que ello podría alterar la eficacia diagnóstica de la prueba.
- El propósito del ensayo Xpert EV es solamente la detección de enterovirus. Los resultados negativos en la prueba no descartan la presencia de enterovirus. Esta prueba no descarta la posibilidad de meningitis inducida por herpes o de meningitis fúngica; para descartar estas infecciones es necesario realizar más pruebas.
- Pueden obtenerse resultados erróneos de la prueba debido a la recogida incorrecta de la muestra, a no seguirse los procedimientos recomendados para la recogida, manipulación y conservación de las muestras, a un error técnico, a la confusión de la muestra o a que el número de microorganismos en la muestra sea demasiado bajo para detectarse mediante la prueba. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de sondas o cebadores pueden afectar a la detección de variantes de nuevas o desconocidas, y pueden producir un resultado negativo falso.

Precaución



Como pasa con otros procedimientos diagnósticos, los resultados obtenidos con el ensayo Xpert EV solamente deben utilizarse como complemento de la observación clínica y de otra información de la que disponga el médico. Los resultados positivos en el Xpert EV no descartan otras causas de meningitis, como las bacterias, las micobacterias, otros virus (p. ej., los virus de la familia herpes, los arbovirus, el virus de las paperas, etc.) y los hongos.

18 Sustancias interferentes

Se realizaron estudios con sustancias potencialmente interferentes que se encuentran en el LCR. Las sustancias analizadas fueron leucocitos, proteína, sangre completa y hemoglobina. El contenido de leucocitos se comprobó utilizando leucocitos (células de leucemia humana K562) añadidos a LCR.

Para determinar la posible interferencia del LCR hemorrágico, se analizaron muestras de LCR contaminadas con diferentes niveles (hasta 125,000 eritrocitos/mm³) de sangre.

Los intervalos de concentración y las sustancias interferentes encontradas en LCR normal se indican en la Tabla 2. También se indican los intervalos posibles encontrados en LCR durante la meningitis. Cada sustancia se añadió a niveles que podrían encontrarse en pacientes normales o de meningitis.

Todas las pruebas se realizaron con LCR al que se había añadido serotipo CVA9 de enterovirus a 80 DICT₅₀/ml (~3x LD).

Tabla 2. Muestras de sustancias endógenas potencialmente interferentes analizadas con el Xpert EV

Sustancia	Intervalo de concentración encontrado en LCR normal	Intervalo de concentración potencial en LCR (durante la meningitis)	Muestra analizada con el Xpert EV	Concentraciones analizadas
Leucocitos	0-5 células/mm ³	5-5000 células/mm ³	Células K562	Células/mm ³ : 0, 3,57, 35,7, 357, 7140
Proteínas de LCR	13-40 mg/dl	15-217 mg/dl	BSA: IgG (proporción 1:1)	Concentración de proteína mg/dl 0, 30, 300, 1071
Sangre	Ninguno	No corresponde	14 LCR hemorrágicos humanos	Del 0 % a aproximadamente el 2,5 % v/v de sangre

Tabla 2. Muestras de sustancias endógenas potencialmente interferentes analizadas con el Xpert EV (continuación)

Sustancia	Intervalo de concentración encontrado en LCR normal	Intervalo de concentración potencial en LCR (durante la meningitis)	Muestra analizada con el Xpert EV	Concentraciones analizadas
Hemoglobina	Eritrocitos a 12-18 g/dl	No procede, excepto en LCR hemorrágico	Hemoglobina (polvo ferroso) añadida a LCR	HgB g/dl 0, 0,36, 0,71, 2,14, 3,6 [Representa aproximadamente la proporción v/v de sangre en LCR, respectivamente: 0 %, 2,5 %, 5 %, 15 %, 25 %]

Como se indica en la Tabla 3, se obtuvieron resultados positivos en enterovirus incluso cuando se introdujo en el ensayo el máximo nivel de sustancia potencialmente interferente.

Tabla 3. Resultados del estudio con sustancias endógenas potencialmente interferentes analizadas con el Xpert EV

Sustancia interferente	Concentración	EV C _t
Ninguna (n de controles = 8)	No corresponde	36,1
Proteína (n = 4)	1071 mg/dl	38,2
Leucocitos (n = 4)	7140 células/mm ³	37,2
LCR hemorrágico, muestra 1	2,5 % v/v de sangre	35,9
LCR hemorrágico, muestra 2	2,5 % v/v de sangre	35,0
LCR hemorrágico, muestra 3	2,5 % v/v de sangre	35,3
Hemoglobina (n = 4)	3,6 g/dl	36,9

19 Eficacia diagnóstica

19.1 Eficacia clínica

La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert EV se determinó en un estudio de investigación multicéntrico realizado en seis centros.

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes tenían que haberse sometido a una punción lumbar debido a síntomas de meningitis, y el médico tenía que haber pedido una prueba de EV o un cultivo vírico. Los pacientes debían haber tenido un exceso de volumen de LCR suficiente (de 0,5 ml o más) y haber dado un consentimiento informado por escrito. Las muestras de pacientes se excluyeron si el LCR obtenido para las pruebas de ácido nucleico se había centrifugado o si el ensayo Xpert EV y los ensayos realizados para determinar la verdad clínica no se habían hecho en el mismo ciclo de congelación-descongelación de la muestra. También se consideró el historial clínico de los pacientes: los signos y síntomas clínicos; los días transcurridos desde el comienzo de los síntomas; la temperatura máxima; el historial de contacto; los eritrocitos, los leucocitos y el diferencial en LCR; la glucosa y la proteína total en LCR; el cultivo y la tinción de Gram bacterianos del LCR; la glucemia, y el cultivo vírico de otras muestras, si lo había.

Se consideró que un paciente tenía meningitis por EV (diagnóstico clínico) si se cumplían los criterios siguientes: indicios clínicos indicativos de meningitis, resultados de laboratorio de la tinción de Gram del LCR, cultivo bacteriano del LCR, glucosa en el LCR, proporción LCR-glucemia, concentración de proteína total en el LCR, recuento de leucocitos del LCR, y detección de un genoma de EV en el LCR o cultivo positivo de EV del LCR.

Inicialmente se consideraron 475 pacientes para su inclusión en el estudio: Cuarenta y un pacientes no cumplieron los criterios de inclusión en el estudio y fueron eliminados posteriormente del análisis, con lo que quedaron 434 sujetos analizables, de los que 255 tuvieron resultados de todas las pruebas antes descritas.

El estudio incluyó a 199 pacientes prospectivos aptos, 133 de los cuales tuvieron los 6 resultados de laboratorio para la evaluación de la «verdad clínica». La sensibilidad y la especificidad clínicas del Xpert EV se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Muestras clínicas prospectivas evaluadas frente al «diagnóstico clínico»

Diagnóstico clínico ^a			
Xpert EV		+	-
	+	26	3
	-	1	103
Totales		27	106

Sensibilidad clínica: 96,3 % (26/27); IC del 95 %: 81,0-99,9 %
 Especificidad clínica: 97,2 % (103/106); IC del 95 %: 91,9-99,4 %

El estudio incluyó a 235 pacientes retrospectivos aptos, 122 de los cuales tuvieron los 6 resultados de laboratorio para la evaluación de la «verdad clínica». La sensibilidad y la especificidad clínicas del Xpert EV se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Muestras clínicas recogidas prospectivamente almacenadas y evaluadas frente al «diagnóstico clínico»

Diagnóstico clínico ^a			
Xpert EV		+	-
	+	23	3
	-	0	96
Totales		23	99

Sensibilidad clínica: 100 % (23/23); IC del 95 %: 85,2-100 %
 Especificidad clínica: 97,0 % (96/99); IC del 95 %: 91,4-99,4 %

- a. Se consideró que un paciente tenía meningitis por EV (diagnóstico clínico) si se cumplían los criterios siguientes: indicios clínicos indicativos de meningitis, resultados de laboratorio de tinción de Gram del LCR, cultivo bacteriano del LCR, glucosa en el LCR, proporción LCR-glucemia, concentración de proteína total en el LCR, recuento de leucocitos del LCR, y detección de un genoma de EV en el LCR o cultivo positivo de EV del LCR.

Las 133 muestras clínicas prospectivas y las 122 recogidas prospectivamente almacenadas se agruparon por edad. La sensibilidad y la especificidad clínicas de cada grupo de edad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Eficacia diagnóstica clínica del ensayo Xpert EV con referencia al «diagnóstico clínico» por edad

Edad	Muestras clínicas prospectivas		Muestras clínicas recogidas prospectivamente almacenadas	
	Sensibilidad clínica	Especificidad clínica	Sensibilidad clínica	Especificidad clínica
En recién nacidos (menos de 2 meses)	100,0 % (14/14)	96,0 % (24/25)	100,0 % (4/4)	90,0 % (18/20)
En pacientes pediátricos (de 2 meses a 17 años)	92,3 % (12/13)	97,2 % (69/71)	100,0 % (14/14)	98,1 % (51/52)
En adultos (más de 18 años)	(0/0)	100,0 % (10/10)	100,0 % (5/5)	100,0 % (27/27)
Total	96.3% (26/27)	97.2% (103/106)	100% (23/23)	97.0% (96/99)

Se realizaron cultivos víricos del 73,7 % (320/434) de las muestras aptas; el resto no tuvo suficiente LCR para el cultivo. Las muestras de LCR de 263 sujetos con suficiente volumen restante se enviaron a un laboratorio central designado para su cultivo vírico. También se realizaron cultivos víricos de 114 muestras de pacientes en los centros de inclusión. De esos 114 sujetos, a 57 se les hicieron cultivos víricos tanto en los centros de inclusión como en el laboratorio central. En 56 de esos 57 sujetos se obtuvieron resultados concordantes en los cultivos, y en uno los resultados de los cultivos locales y centrales discreparon.

El laboratorio central utilizó frascos Super E-Mix Shell para los cultivos víricos y las células se tiñeron con anticuerpo de pan-enterovirus. Las células positivas para el anticuerpo de pan-enterovirus se tiñeron posteriormente con anticuerpo de inmunofluorescencia indirecta para la identificación de enterovirus. Cada centro de inclusión utilizó su propio procedimiento estándar para el cultivo vírico.

De las 199 muestras prospectivas aptas, 131 dieron resultados en los cultivos víricos. No hubo resultados discrepantes en los cultivos víricos entre los centros de inclusión y el laboratorio central. Las concordancias en positivos y en negativos entre el Xpert EV y el cultivo vírico se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Muestras clínicas prospectivas evaluadas frente al cultivo vírico

Cultivo vírico			
		+	-
Xpert EV	+	8	13
	-	0	110
Totales		8	123

Concordancia en positivos: 100,0 % (8/8); IC del 95 %: 63,1-100,0 %

Concordancia en negativos: 89,4 % (110/123); IC del 95 %: 82,65-94,3 %

De las 235 muestras retrospectivas aptas, 211 dieron resultados en el cultivo vírico. Las concordancias en positivos y en negativos entre el Xpert EV y el cultivo vírico se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Muestras clínicas recogidas prospectivamente almacenadas y evaluadas frente al cultivo vírico

Cultivo vírico			
		+	-
Xpert EV	+	22	35
	-	1	153
Totales		23	188

Concordancia en positivos: 95,7 % (22/23); IC del 95 %: 78,1-99,9 %

Concordancia en negativos: 81,4 % (153/188); IC del 95 %: 75,1-86,7 %

Los 434 pacientes aptos se agruparon por edad y sexo; el número y el porcentaje de casos positivos se calcularon y se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Valores esperados para el Xpert EV en la población con signos y síntomas indicativos de meningitis

Intervalo de edad (años)	Sexo	Resultado del Xpert EV		Total
		N positivos (%)	N negativos (%)	
< 1	M	34 (29,3)	82 (70,7)	116
	F	26 (28,3)	66 (71,7)	92
1 - 5	M	8 (25,0)	24 (75,0)	32
	F	3 (11,1)	24 (88,9)	27
6 - 10	M	3 (31,4)	24 (68,6)	35
	F	3 (17,6)	14 (82,4)	17

Tabla 9. Valores esperados para el Xpert EV en la población con signos y síntomas indicativos de meningitis (continuación)

Intervalo de edad (años)	Sexo	Resultado del Xpert EV		Total
		N positivos (%)	N negativos (%)	
11 - 15	M	8 (33,3)	16 (66,7)	24
	F	3 (15,0)	17 (85,0)	20
16 - 21	M	3 (20,0)	12 (80,0)	15
	F	3 (25,0)	9 (75,0)	12
> 21	M	2 (10,0)	18 (90,0)	20
	F	3 (12,5)	21 (87,5)	24
Total		107 (24,7)	327 (75,3)	434

19.2 Reactividad analítica/pruebas de serotipos de enterovirus

Se analizaron 60 serotipos de enterovirus con el ensayo Xpert EV. Se realizaron diluciones del stock vírico por triplicado para cada serotipo al límite de detección (LD) supuesto. Las diluciones se realizaron en muestra humana negativa para EV combinada. La sensibilidad analítica estimada se muestra en la Tabla 10 siguiente.

Se analizaron 60 serotipos, y en la Tabla 10 se muestran los DICT₅₀/ml estimados a los que pueden detectarse dichos serotipos.

Tabla 10. Sensibilidad analítica estimada

Especie	Serotipo	DICT ₅₀ /ml estimado
A	Coxsackie A3	5,01
A	Coxsackie A5	12,59
A	Coxsackie A6	12,59
A	Coxsackie A7	3,33
A	Coxsackie A10	2,81
A	Coxsackie A12	19,95
A	Coxsackie A14	0,10
A	Coxsackie A16	0,002
A	EV 71	0,16
B	Coxsackie A9	20,00
B	Coxsackie B1	4,00
B	Coxsackie B2	0,20
B	Coxsackie B3	0,028
B	Coxsackie B4	0,40
B	Coxsackie B5	0,04
B	Coxsackie B6	0,01
B	Eco 1	0,10
B	Eco 2	0,032
B	Eco 3	200,00
B	Eco 4	0,00032
B	Eco 5	0,032
B	Eco 6	200,00
B	Eco 7	2,00

Tabla 10. Sensibilidad analítica estimada (continuación)

Especie	Serotipo	DICT ₅₀ /ml estimado
B	Eco 8	0,10
B	Eco 9	2,00
B	Eco 11	40,00
B	Eco 12	1,58
B	Eco 13	0,01
B	Eco 14	0,0005
B	Eco 15	0,0032
B	Eco 16	0,0005
B	Eco 17	0,05
B	Eco 18	0,0002
B	Eco 19	2,51
B	Eco 20	0,032
B	Eco 21	1,00
B	Eco 24	0,02
B	Eco 25	0,50
B	Eco 26	0,032
B	Eco 27	0,00032
B	Eco 29	5,01
B	Eco 30	0,01
B	Eco 31	0,0032
B	Eco 32	0,10
B	Eco 33	0,05
B	EV 69	0,0002
C	Coxsackie A11	0,11
C	Coxsackie A13	13,27
C	Coxsackie A15	0,0032
C	Coxsackie A17	1,58
C	Coxsackie A18	0,02
C	Coxsackie A19	0,03
C	Coxsackie A20	0,002
C	Coxsackie A21	0,03
C	Coxsackie A22	0,02
C	Coxsackie A24	0,10
D	EV 68	199,53
D	EV 70	2,00
Virus de la poliomielitis	Virus de la poliomielitis 1 ^a	2,00
Virus de la poliomielitis	Virus de la poliomielitis 2 ^a	0,40
Virus de la poliomielitis	Virus de la poliomielitis 3 ^a	20,00



a. ATENCIÓN: Al trabajar con virus de la poliomielitis, asegúrese de seguir los procedimientos adecuados de contención del nivel de bioseguridad.

20 Especificidad analítica

Las secuencias de los cebadores y de las sondas empleados en el ensayo Xpert EV no detectan los ácidos nucleicos extraídos de los siguientes microorganismos que se sabe provocan síntomas similares a los de la meningitis: virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus del herpes humano 6, virus del herpes humano 7, adenovirus 2, sarampión, paperas, virus paragripal 1-3, gripe A, gripe B, virus varicela-zóster, citomegalovirus, estreptococos de grupo B, *Haemophilus influenzae* B, *H. influenzae* no-B, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitides*, *Citrobacter freundii* y *Citrobacter koseri*, y el ensayo Xpert EV no generó ningún amplicón detectable cuando los «microorganismos completos» de los patógenos enumerados se procesaron a través del cartucho del Xpert EV. La tabla siguiente presenta los microorganismos analizados y la concentración de cada uno de ellos.

En la Tabla 11 se muestran la especificidad de los microorganismos completos en el ensayo Xpert EV, así como las concentraciones de los microorganismos analizados.

Tabla 11. Especificidad analítica del ensayo Xpert EV

Microorganismo	N.º de microorganismos/ prueba
Virus del herpes humano 6	Partículas de $3,1 \times 10^6$
Virus del herpes humano 7	Partículas de $1,4 \times 10^7$
Citomegalovirus	700 DICT ₅₀
Virus de Epstein-Barr	140 DICT ₅₀
Virus del herpes simple 1	$1,4 \times 10^5$ DICT ₅₀
Virus del herpes simple 2	$1,4 \times 10^5$ DICT ₅₀
Adenovirus 2	$1,4 \times 10^{12}$ DICT ₅₀
Sarampión	700 DICT ₅₀
Paperas	$1,4 \times 10^4$ DICT ₅₀
Paragripal 1	$1,4 \times 10^3$ DICT ₅₀
Paragripal 2	7×10^3 DICT ₅₀
Paragripal 3	$1,4 \times 10^4$ DICT ₅₀
Gripe A	$3,5 \times 10^4$ DICT ₅₀
Gripe B	$3,5 \times 10^4$ DICT ₅₀
Virus del herpes zóster	14 DICT ₅₀
Estreptococos del grupo B	7×10^6 células
H. influenzae B	7×10^6 células
H. influenzae no B	7×10^5 células
E. coli	7×10^6 células
N. meningitides	7×10^6 células
C. freundii	7×10^6 células
C. koseri	7×10^6 células

21 Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica, o límite de detección (LD), se define como la concentración más baja, o la cantidad de un analito que se ha demostrado mediante análisis de laboratorio que puede distinguirse de forma reproducible de una muestra negativa con un nivel de confianza del 95 %. Las diluciones se realizaron en muestra humana negativa para EV combinada. Para la determinación de la confianza estadística del LD se analizaron réplicas de 20, junto con 20 muestras negativas para EV. Las muestras analizadas fueron virus de Coxsackie A6 (CVA6), virus de Coxsackie A9 (CVA9), virus de Coxsackie A17 (CVA17), enterovirus 70 (EV70) y virus de la poliomielitis 1 (PV1). No todos los 63 serotipos se analizaron en cantidades

estadísticamente significativas, ya que los sitios de unión de los cebadores y de las sondas se conservan en todos los serotipos y que la longitud del amplicón es la misma para todos los serotipos, por lo que cabe esperar que la eficacia de amplificación sea la misma para todos los serotipos. Se seleccionaron los 5 serotipos arriba indicados para representar a cada una de las especies de enterovirus CVA6 (A), CVA9 (B), CVA17 (C), EV70 (D) y PV1 (virus de la poliomielititis).

Los LD de los cinco (5) serotipos, uno de cada una de las especies de enterovirus, se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Límite de detección de cinco (5) serotipos

Serotipo	Límite de detección (DICT ₅₀ /ml)
CVA9	80,0
EV70	1,3
PV1	4,0
CVA17	1,0
CVA6	33,0

22 Reproducibilidad

La reproducibilidad se estableció en un estudio multicéntrico ciego con un grupo de precisión de cuatro muestras. Tres de los centros analizaron cada grupo tres veces al día durante 10 días de pruebas, con lo que se obtuvo un total de 90 resultados por cada muestra del grupo. El grupo de precisión estaba formado por una muestra negativa y tres muestras positivas, cada una de ellas con un serotipo de EV específico añadido al LCR sintético a una concentración cercana al límite de detección.

El porcentaje de concordancia, las medias de los valores de Ct de cada concentración, las desviaciones estándar asociadas, el coeficiente de variación porcentual entre días y entre centros del estudio multicéntrico de reproducibilidad se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Resumen de los resultados del primer estudio de reproducibilidad

Número de muestras clasificadas correctamente				Ct medio de EV	Entre días		Entre centros		Total	
Serotipo (DICT ₅₀ /ml)	Centro 1	Centro 2	Centro 3		DE	% CV	DE	% CV	DE	% CV
Negativo	30/30	30/30	30/30							
CVA6 (134)	30/30	30/30	29/29 ^a	35,0	0,343	0,98 %	0,175	0,50 %	1,101	3,15 %
CVA9 (320)	30/30	30/30	30/30	34,4	0	0,00 %	0	0,00 %	0,61	1,77 %
CVA17 (3)	30/30	30/30	29/29 ^a	33,8	0	0,00 %	0	0,00 %	0,414	1,22 %
Concordancia total	120/120	120/120	118/118							
% de concordancia	100,00 %	100,00 %	100,00 %							

a. Dos muestras no dieron ningún resultado con el GeneXpert.

Para poner más a prueba el sistema, se realizó un segundo estudio. Se llevó a cabo un estudio de reproducibilidad interno durante cuatro días diferentes utilizando varios instrumentos GeneXpert (31) y módulos ICORE (121). Se añadieron dos subtipos de virus completos representativos (virus de Coxsackie CVA9 y enterovirus EV70) a LCR humano negativo para crear muestras simuladas a 2 x LD y 4 x LD. La muestra negativa se analizó 20 veces, mientras que dos muestras positivas se analizaron cinco (5) veces al día a dos concentraciones. Del total de muestras analizadas, dos muestras se definieron como «Inválido» (Invalid) y tres como «Sin resultado» (No Result) según las definiciones de control del software del instrumento. De los 157 resultados notificables, 155 se clasificaron correctamente.

El nivel de concordancia, las medias de los valores de Ct de cada concentración, las desviaciones estándar asociadas y el coeficiente de variación porcentual de cada día se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Resumen de los resultados del segundo estudio de reproducibilidad

ID de la muestra		Concordancia total: Resultados de C _t					% de concordancia total
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Todos los días	
Negativo	Concordancia total	20/20	18/18 ^a	20/20	20/20	78/78	100 %
	Media	NA	NA	NA	NA	NA	
	DE	NA	NA	NA	NA	NA	
	% CV	NA	NA	NA	NA	NA	
CA9 2X LD	Concordancia total	4/5 ^b	5/5	4/5 ^b	5/5	18/20	90 %
	Media	36,65	36,54	36,53	36,54	36,56	
	DE	0,56	0,46	0,21	0,69	0,48	
	% CV	1,53 %	1,26 %	0,57 %	1,89 %	1,31 %	
CA9 4X LD	Concordancia total	5/5	5/5	5/5	4/4 ^c	19/19	100 %
	Media	34,98	35,56	35,52	35,03	35,28	
	DE	0,53	0,67	0,7	0,3	0,6	
	% CV	1,52 %	1,88 %	1,97 %	0,86 %	1,70 %	
EV70 2X LD	Concordancia total	5/5	5/5	5/5 ^d	5/5	20/20	100 %
	Media	37,38	37,3	37,55	36,88	37,2	
	DE	1,78	0,74	2,01	0,81	1,3	
	% CV	4,76 %	1,98 %	5,35 %	2,20 %	3,49 %	
EV70 4X LD	Concordancia total	5/5	5/5	5/5	5/5	20/20	100 %
	Media	36,50	36,60	36,12	35,94	36,29	
	DE	0,58	0,97	0,29	0,84	0,72	
	% CV	1,59 %	2,65 %	0,80 %	2,34 %	1,98 %	
Número de instrumentos utilizados		10	11	10	10	31	
Número de módulos utilizados		40	41	41	40	121	

a. Total de ciclos = 21, 2 - Sin resultado (No Result), 1 - No válido (Invalid)

b. Total de ciclos = 5, 1 resultado negativo en vez de positivo

c. Total de ciclos = 5, 1 - No válido (Invalid)

d. Total de ciclos = 6, 1 - Sin resultado (No Result)

23 Bibliografia

1. Viral (“Aseptic”) Meningitis. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases: Respiratory and Enteric Viruses Branch. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/enterovirus/viral_meningitis.htm (accessed April 11, 2006).
2. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol.* 2000; 20(3): 277-92.
3. Romero JR, Rotbart HA. Enteroviruses. In: Murray PR, Baron EJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology.* 8th edition. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003: 1427-1438.
4. Robinson CC, Willis M, Meagher A, et al. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2002; 21: 283-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
7. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Wright HT, McAllister RM, Ward R. “Mixed” Meningitis: Report of a Case with Isolation of Haemophilus Influenzae Type B and ECHO Virus Type 9 from the Cerebrospinal Fluid. *New England Journal of Medicine.* 1962; 267: 142-144.
10. Sferra TJ, Pacini DL. Simultaneous recovery of bacteria and viral pathogens from cerebrospinal fluid. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 1988; 7: 552-556.
11. Dronkert ML, Ketel AG, de Groot R. Simultaneous occurrence of group B Streptococcus and echovirus 20. *European Journal of Pediatrics.* 1996; 155: 915.

24 Oficinas centrales de Cepheid

Oficinas centrales corporativas

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Estados Unidos
Teléfono: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Oficinas centrales europeas

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francia
Teléfono: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

25 Asistencia técnica

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

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

Información de contacto

Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222

Correo electrónico: techsupport@cepheid.com









Francia

Teléfono: + 33 563 825 319

Correo electrónico: support@cepheideurope.com

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

26 Tabla de símbolos

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
EE. UU.
Teléfono: +1 408.541.4191
Fax: +1 408.541.4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francia

Teléfono: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301
Correo electrónico: support@cepheideurope.com



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



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



