

Xpert[®] Carba-R

REF GXCARBAR-CE-10
GXCARBAR-CE-120

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 © 2014-2023 Cepheid. All rights reserved.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: +1.408.541.4191
Fax: +1.408.541.4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Phone: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301

Xpert® Carba-R

Para uso diagnóstico *in vitro*.

1 Nombre patentado

Xpert® Carba-R

2 Denominación común o habitual

Xpert Carba-R Assay

3 Indicaciones

El ensayo Cepheid Xpert Carba-R Assay, realizado en los sistemas del instrumento GeneXpert®, es una prueba de diagnóstico cualitativo *in vitro* concebida para la detección y la diferenciación rápidas de las secuencias de genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} y *bla*_{IMP-1} asociadas a la ausencia de sensibilidad al carbapenemo en bacterias gramnegativas obtenidas de muestras de hisopos rectales de pacientes con riesgo de colonización intestinal con bacterias no sensibles al carbapenemo. La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real automatizada. El Xpert Carba-R Assay está indicado para facilitar la detección de bacterias no sensibles al carbapenemo que colonizan pacientes en entornos sanitarios. El Xpert Carba-R Assay no está indicado para guiar o vigilar el tratamiento de infecciones por bacterias no sensibles al carbapenemo. Es necesario realizar cultivos adicionales a fin de recuperar microorganismos para la tipificación epidemiológica, para las pruebas de sensibilidad antimicrobiana y para la identificación confirmatoria adicional de bacterias no sensibles al carbapenemo.

4 Resumen y explicación

The propagación global de especies de bacterias enterobacteriáceas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* productoras de carbapenemasa (esto es, microorganismos no sensibles al carbapenemo) constituye un grave problema médico y de salud pública.^{1,2} Estas bacterias son a menudo resistentes a todos los betalactámicos y suelen ser corresponsables de varias clases de otros antimicrobianos, lo que deja muy pocas opciones de tratamiento.³ El seguimiento de la propagación de los microorganismos no sensibles al carbapenemo se ve complicado por la diversidad de enzimas hidrolizantes del carbapenemo que han surgido y a la capacidad de los genes para propagarse por varias especies bacterianas. Algunos de los genes de la resistencia, como los determinantes de la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), se asocian a estirpes clonales satisfactorias de bacterias (p. ej., *K. pneumoniae* ST258),⁴ que tienen una ventaja selectiva en entornos hospitalarios donde se utilizan mucho los antimicrobianos. Las oportunidades de transmisión de microorganismos son a menudo frecuentes, lo que conlleva una mayor diseminación de los genes de la resistencia a través de plásmidos transmisibles e integrones. La cepa ST258 de *K. pneumoniae* ha causado varias epidemias en todo el mundo, sobre todo en Estados Unidos¹ y en Israel.⁵ Asimismo, personas que, en muchos casos, han visitado la India o Pakistán han introducido en Europa microorganismos que contienen el gen codificador de la Nueva Delhi metalobetalactamasa (NDM)⁶. Un tercer mecanismo de resistencia al carbapenemo, mediado por la metalobetalactamasa mediada por integrón de Verona (VIM) ha sido tema de preocupación en Europa durante varios años. Otras metalobetalactamasas, como las de la clase imipenemasa (IMP), se han estado detectando en Japón y en otros países asiáticos durante muchos años, y se están propagando ahora por todo el mundo,³ mientras que la oxacilinas de clase D, OXA-48, que a menudo media la resistencia al carbapenemo de bajo nivel pero no la resistencia a las betalactamasas de espectro extendido, se está propagando ahora rápidamente por Europa.^{7,8} En la actualidad, el método habitual para detectar pacientes colonizados con microorganismos no sensibles al carbapenemo es el cultivo de muestras de hisopos rectales o perirectales en placas de agar no selectivo, como el agar MacConkey, seguido de una prueba de sensibilidad antimicrobiana de colonias de fermentación de lactosa, o utilizando medios de agar de detección selectivo.⁹ El primero es laborioso y puede requerir varios días para generar un resultado final, mientras que el último método varía considerablemente en sensibilidad y especificidad según el medio selectivo utilizado. Un método rápido y preciso para detectar pacientes colonizados con microorganismos no sensibles al carbapenemo facilitará la capacidad de los programas de control de infecciones para detener la propagación de microorganismos no sensibles al carbapenemo en hospitales y otros entornos sanitarios. En Estados Unidos, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la detección de pacientes colonizados con microorganismos no sensibles al carbapenemo siempre que se reconozca una cepa enterobacteriácea resistente al carbapenemo en un hospital.¹⁰ Muchos países europeos, como Reino Unido, Francia y los Países Bajos, también tienen políticas nacionales que recomiendan realizar pruebas de detección de microorganismos no sensibles al carbapenemo a pacientes en el momento de su ingreso en el hospital, especialmente si han estado hospitalizados previamente en un país extranjero.⁹

5 Principio del procedimiento

Los sistemas del instrumento GeneXpert (GX) automatizan e integran la preparación de muestras, la extracción y amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal y software precargado para realizar pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR y alojen el proceso de la PCR. Al tratarse de cartuchos autónomos, la contaminación cruzada entre muestras se reduce al mínimo. Para obtener una descripción completa del sistema, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manual del usuario del sistema GeneXpert Dx) o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Manual del sistema usuario del GeneXpert Infinity).

El Xpert Carba-R Assay incluye reactivos para la detección de secuencias de genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} y *bla*_{IMP-1}, así como un control de procesamiento de muestras (SPC) para controlar que el procesamiento de las bacterias diana sea el adecuado y para indicar la presencia de inhibidores en la reacción PCR. El SPC también garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean adecuadas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR funcionen correctamente. Un control interno adicional, el control de comprobación de sondas (PCC) verifica la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

Los cebadores y las sondas del Xpert Carba-R Assay detectan secuencias patentadas de las secuencias de genes *bla*_{KPC} (KPC), *bla*_{NDM} (NDM), *bla*_{VIM}(VIM), *bla*_{OXA-48} (OXA-48) y *bla*_{IMP-1} (IMP-1) asociadas a la ausencia de sensibilidad al carbapenemo en bacterias gramnegativas.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados



El kit del Xpert Carba-R Assay contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras. El kit del Xpert Carba-R Assay contiene reactivos suficientes para procesar 120 muestras. Los kits contienen lo siguiente:

Cartuchos del Xpert Carba-R Assay con tubos de reacción integrados	10 por kit	120 por kit
• Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho	1 de cada por cartucho
• Reactivo 1	3 ml por cartucho	3 ml por cartucho
• Reactivo 2 (cloruro de guanidinio)	2,5 ml por cartucho	2,5 ml por cartucho
Frascos con reactivo de muestras del Xpert Carba-R Assay	10 por kit	120 por kit
• Reactivo de muestras	5,0 ml por frasco	5,0 ml por frasco
Pipetas de transferencia desechables (1,7 ml)	10 por kit	120 por kit
CD	1 por kit	1 por kit
• Archivos de definición de ensayos (ADF, Assay Definition Files)		
• Instrucciones para importar ADF en el software		
• Prospecto		

Nota Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en el apartado **SUPPORT** (ASISTENCIA) 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 se alimentaron con proteínas de rumiante ni ninguna otra proteína animal; los animales superaron las pruebas ante y post mórtem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

6.2 Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos y los reactivos del Xpert Carba-R Assay a una temperatura de entre 2 °C y 28 °C.

- No abra un cartucho hasta que no esté listo para realizar la prueba.



- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- El reactivo para muestras es un líquido transparente incoloro. No utilice el reactivo para muestras si se ha vuelto turbio o ha cambiado de color.
- Utilice el cartucho en los 30 minutos siguientes a la apertura de su tapa.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.

6.3 Materiales requeridos pero no suministrados

- Instrumento GeneXpert Dx o sistemas GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador.
 - Para el sistema GeneXpert Dx: Software GeneXpert Dx versión 4.3 o posterior
- Dispositivo de recogida de muestras: Número de catálogo 900-0370 de Cepheid
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Mezclador vórtex

7 Advertencias y precauciones



- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)¹¹ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute), anteriormente denominado Comité Nacional de Normas de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards) de Estados Unidos.¹²

- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Consulte con el personal encargado de los residuos medioambientales del centro cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Compruebe la normativa regional y local, ya que podría diferir de la normativa nacional de eliminación. Este material puede presentar características de residuos peligrosos y necesitar requisitos de eliminación específicos. Los centros deben consultar los requisitos de eliminación de residuos peligrosos de su país.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio, lo que incluye el cambio de guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.
- No utilice ningún otro reactivo en vez del reactivo para muestras del Xpert Carba-R Assay.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert Carba-R Assay hasta que esté listo para añadir la muestra eluida del hisopo.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del envase.
- 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 ID de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.



- Cada cartucho de un solo uso del Xpert Carba-R Assay se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos gastados.

- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- Lleve guantes y batas de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes después de procesar cada muestra.
- En caso de que la zona o el equipo de trabajo resulten contaminados con muestras o controles, limpie minuciosamente la zona contaminada con una dilución 1:10 de lejía de uso doméstico y, a continuación, con una solución de etanol al 70 % o de alcohol isopropílico al 70 %. Limpie por completo las superficies de trabajo antes de seguir.



- El reactivo 2 contiene cloruro de guanidinio (H302, nocivo en caso de ingestión; H315, provoca irritación cutánea, y H319, provoca irritación ocular grave).

8 Recogida, transporte y conservación de las muestras

1. Obtenga un par de hisopos rectales unidos introduciendo con cuidado sus dos puntas aproximadamente 1 cm más allá del esfínter anal y girándolas lentamente.
2. Vuelva a introducir el par de hisopos en el tubo de transporte original.
3. En el tubo de transporte, los hisopos pueden conservarse a 15 – 28 °C durante un máximo de 6 horas, y posteriormente a 2 – 28 °C durante 7 días.
4. Los hisopos rectales puestos en reactivo para muestras el día de la recogida pueden conservarse a 2 – 28 °C durante un máximo de cuatro días.

9 Procedimiento

9.1 Preparación del cartucho

Importante Introduzca el cartucho en el instrumento GeneXpert en los 30 minutos posteriores a la adición de la muestra al cartucho.

Para añadir la muestra del hisopo al cartucho:

1. Extraiga el cartucho y el frasco de reactivo para muestras del kit.
2. Abra un frasco del reactivo para muestras suministrado e introduzca un hisopo en el frasco.
3. Vuelva a introducir el hisopo no utilizado en el tubo de transporte y consérvelos a 2 – 28 °C. Consulte el apartado 8.

Nota Envuelva el vástago del hisopo y la boca del tubo con gasa estéril para reducir al mínimo el riesgo de contaminación.

4. Sujete el hisopo por el vástago cerca del borde del frasco, levante el hisopo unos milímetros del fondo del frasco y doble el vástago sobre el borde del frasco para romperlo por la marca rayada y acortar el hisopo lo suficiente para permitir que quepa en el frasco y que la tapa pueda cerrarse firmemente.
5. Cierre la tapa del frasco de reactivo para muestras y agite el frasco en un mezclador vórtex a alta velocidad durante 10 segundos.
6. Abra la tapa del cartucho. Utilizando la pipeta de transferencia suministrada, aspire el reactivo para muestras hasta la marca de la pipeta (que es aproximadamente de 1,7 ml; consulte la figura 1) y, a continuación, transfiera el material al interior de la cámara de muestras del cartucho Xpert Carba-R. Consulte la figura 2. La muestra restante en el frasco de reactivo para muestras puede conservarse a 2 – 28 °C durante un máximo de 4 días desde el día de la recogida para el caso de que sea necesario repetir la prueba.

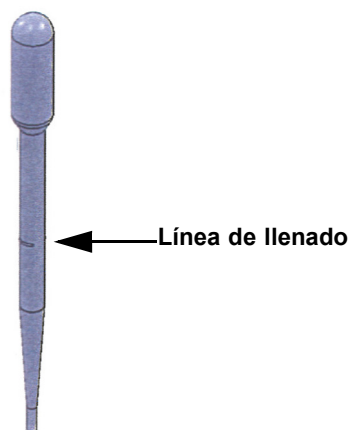


Figura 1. Pipeta de transferencia para transferir la muestra al cartucho

7. Cierre la tapa del cartucho y coloque este en el instrumento GeneXpert en los 30 minutos siguientes.

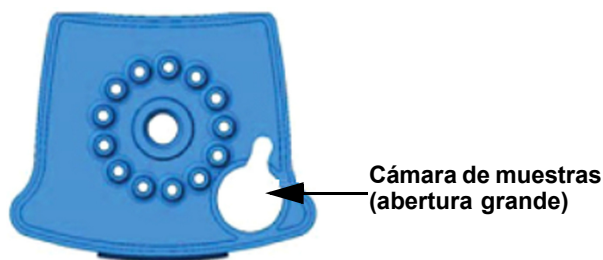


Figura 2. Cartucho del Xpert Carba-R Assay (vista superior)

9.2 Inicio de la prueba

Importante

Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software el archivo de definición del Xpert Carba-R Assay. Este apartado incluye los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del sistema operador del GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*.

Nota

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

1. Encienda el sistema del instrumento GeneXpert:
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se ejecutará automáticamente o puede requerir que se haga doble clic en el icono del acceso directo del software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
 - o
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, ponga en marcha el instrumento. El software Xpertise se ejecutará automáticamente o puede requerir que se haga doble clic en el icono del acceso directo del software Xpertise en el escritorio de Windows.
2. Inicie una sesión en el software del sistema del instrumento GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del sistema GeneXpert, haga clic en **Crear prueba** (GeneXpert Dx) o haga clic en **Orders (Solicitudes)** y **Order Test (Solicitar prueba)** (Infinity).
4. Escanee la ID del paciente (opcional). Si escribe la ID de la paciente, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la paciente se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados.
5. Escanee o escriba la ID de la muestra. Si escribe la ID de la muestra, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados.
6. Escanee el código de barras del cartucho del Xpert Carba-R Assay. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo, Id. del lote, N° de serie del cartucho y Fecha de caducidad.

Nota

Si no se escanea el código de barras del cartucho del Xpert Carba-R Assay, prepare otra prueba siguiendo el procedimiento de repetición de la prueba del apartado 13.

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

o

Para el instrumento GeneXpert Dx:

- A. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- B. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- C. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla. A continuación, extraiga el cartucho.
- D. Los cartuchos usados deben eliminarse en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su institución.

9.3 Visualización e impresión de los resultados

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

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

10 Control de calidad

CONTROL Controles de calidad integrados

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

- **Control de procesamiento de muestras (SPC):** Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC contiene esporas de *Bacillus globigii* en forma de una microesfera seca que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado de la muestra. El SPC confirma que la lisis de las bacterias ha tenido lugar si hay microorganismos presentes y comprueba además si el procesamiento de la muestra ha sido adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a la muestra del ensayo de PCR en tiempo real, garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean correctas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR funcionen correctamente. El SPC debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Control de comprobación de sondas (PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para comprobar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. La comprobación de la sonda se considera superada si cumple los criterios de aceptación asignados.

Controles externos

Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, estatales y nacionales, según corresponda.

11 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert interpreta los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana Ver resultados. No se muestran las capturas de pantalla y las interpretaciones de todas las combinaciones de resultados posibles con los cinco analitos diana del Xpert Carba-R Assay; no obstante, los ejemplos siguientes son representativos del tipo de resultados que pueden esperarse.

Nota La tabla y las figuras siguientes muestran solamente ejemplos representativos de los tipos de resultados que pueden esperarse con el Xpert Carba-R Assay. No se muestran todas las combinaciones de resultados posibles con los cinco analitos diana.

Tabla 1. Resultados representativos del Xpert Carba-R Assay, con sus interpretaciones

Resultado	Interpretación
IMP1 DETECTADO; VIM NO DETECTADO; NDM NO DETECTADO; KPC NO DETECTADO; OXA48 NO DETECTADO Consulte la figura 3.	Se ha detectado la secuencia de ADN diana de IMP-1; no se han detectado las secuencias de ADN diana de VIM, NDM, KPC y OXA-48. <ul style="list-style-type: none"> • La amplificación por PCR del ADN diana de IMP-1 arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado; las secuencias de ADN diana de VIM, NDM, KPC y OXA-48 están ausentes o por debajo del nivel de detección del ensayo. • SPC: No aplicable. El SPC se omite porque la amplificación de ADN diana de IMP-1 pueden competir con este control. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.

Tabla 1. Resultados representativos del Xpert Carba-R Assay, con sus interpretaciones (continuación)

Resultado	Interpretación
IMP1 NO DETECTADO; VIM NO DETECTADO; NDM NO DETECTADO; KPC NO DETECTADO; OXA48 NO DETECTADO Consulte la figura 4.	Se ha detectado la secuencia de ADN diana de VIM; no se han detectado las secuencias de ADN diana de IMP-1, NDM, KPC y OXA-48. <ul style="list-style-type: none"> • La amplificación por PCR del ADN diana de VIM arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado; las secuencias de ADN diana de IMP-1, NDM, KPC y OXA-48 están ausentes o por debajo del nivel de detección del ensayo. • SPC: No aplicable. El SPC se omite porque la amplificación de ADN diana de VIM puede competir con este control. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
IMP1 NO DETECTADO; VIM DETECTADO; NDM DETECTADO; KPC NO DETECTADO; OXA48 NO DETECTADO Consulte la figura 5.	Se han detectado las secuencias de ADN diana de VIM y NDM; no se han detectado las secuencias de ADN diana de IMP-1, KPC y OXA-48. <ul style="list-style-type: none"> • La amplificación por PCR de ADN diana de VIM y NDM arroja valores de Ct dentro de los rangos válidos y puntos finales de fluorescencia por encima de los valores umbral configurados; las secuencias de ADN diana de IMP-1, KPC y OXA-48 están ausentes o por debajo del nivel de detección del ensayo. • SPC: No aplicable. El SPC se omite porque las amplificaciones de ADN diana de VIM y NDM pueden competir con este control. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
IMP1 DETECTADO; VIM NO DETECTADO; NDM DETECTADO; KPC NO DETECTADO; OXA48 NO DETECTADO Consulte la figura 6.	Se han detectado las secuencias de ADN diana de IMP-1 y NDM; no se han detectado las secuencias de ADN diana de VIM, KPC y OXA-48. <ul style="list-style-type: none"> • La amplificación por PCR de ADN diana de IMP-1 y NDM arroja valores de Ct dentro de los rangos válidos y puntos finales de fluorescencia por encima de los valores umbral configurados; las secuencias de ADN diana de VIM, KPC y OXA-48 están ausentes o por debajo del nivel de detección del ensayo. • SPC: No aplicable. El SPC se omite porque las amplificaciones de ADN diana de IMP-1 y NDM pueden competir con este control. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
IMP1 DETECTADO; VIM DETECTADO; NDM NO DETECTADO; KPC NO DETECTADO; OXA48 DETECTADO Consulte la figura 7.	Se han detectado las secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM y OXA-48; no se han detectado las secuencias de ADN diana de NDM y KPC. <ul style="list-style-type: none"> • La amplificación por PCR de ADN diana de IMP-1, VIM y OXA-48 arroja valores de Ct dentro de los rangos válidos y puntos finales de fluorescencia por encima de los valores umbral configurados; las secuencias de ADN diana de KPC y NDM están ausentes o por debajo del nivel de detección del ensayo. • SPC: No aplicable. El SPC se omite porque las amplificaciones de ADN diana de IMP-1, VIM y OXA-48 pueden competir con este control. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
IMP1 DETECTADO; VIM DETECTADO; NDM DETECTADO; KPC NO DETECTADO; OXA48 DETECTADO Consulte la figura 8.	Se han detectado las secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM y OXA-48; no se ha detectado la secuencia de ADN diana de KPC. <ul style="list-style-type: none"> • La amplificación por PCR de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM y OXA-48 arroja valores de Ct dentro de los rangos válidos y puntos finales de fluorescencia por encima de los valores umbral configurados; la secuencia de ADN diana de KPC está ausente o por debajo del nivel de detección del ensayo. • SPC: No aplicable. El SPC se omite porque las amplificaciones de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM y OXA-48 pueden competir con este control. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.

Tabla 1. Resultados representativos del Xpert Carba-R Assay, con sus interpretaciones (continuación)

Resultado	Interpretación
IMP1 DETECTADO; VIM DETECTADO; NDM DETECTADO; KPC DETECTADO; OXA48 DETECTADO Consulte la figura 9.	Se han detectado las secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48. <ul style="list-style-type: none"> • La amplificación por PCR de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48 arroja valores de Ct dentro de los rangos válidos y puntos finales de fluorescencia por encima de los valores umbral configurados. • SPC: No aplicable. El SPC se omite porque las amplificaciones de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48 pueden competir con este control. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
IMP1 NO DETECTADO; VIM NO DETECTADO; NDM NO DETECTADO; KPC NO DETECTADO; OXA48 NO DETECTADO Consulte la figura 10.	No se han detectado las secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48. <ul style="list-style-type: none"> • Las secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48 están ausentes o por debajo del nivel de detección del ensayo. • SPC: SUPERADO; La amplificación por PCR de la secuencia de ADN de SPC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
NO VÁLIDO Consulte la figura 11.	No puede determinarse la presencia o ausencia de secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48. Siga las instrucciones del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba para repetir la prueba. <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NO SUPERADO; ausencia de amplificación por PCR de la secuencia diana de ADN de SPC o el Ct del SPC no está dentro del rango válido y el punto final de fluorescencia está por debajo del valor umbral configurado. • PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR	No puede determinarse la presencia o ausencia de secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48. Siga las instrucciones del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba para repetir la prueba. <ul style="list-style-type: none"> • SPC: SIN RESULTADO • PCC: NO SUPERADO*; uno o más de los resultados de la comprobación de sondas no superaron la comprobación. El PCC no superó la comprobación, debido probablemente a que el tubo de reacción no se llenó correctamente o se detectó un problema de integridad de la sonda. <p>* Si la comprobación de sondas se superó, el error se debe a un fallo en los componentes del sistema.</p>
SIN RESULTADO	No puede determinarse la presencia o ausencia de secuencias de ADN diana de IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48. Siga las instrucciones del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba para repetir la prueba. No se obtuvieron suficientes datos para producir un resultado de la prueba (por ejemplo, el usuario paró la prueba que estaba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico). <ul style="list-style-type: none"> • SPC: SIN RESULTADO • PCC: No corresponde

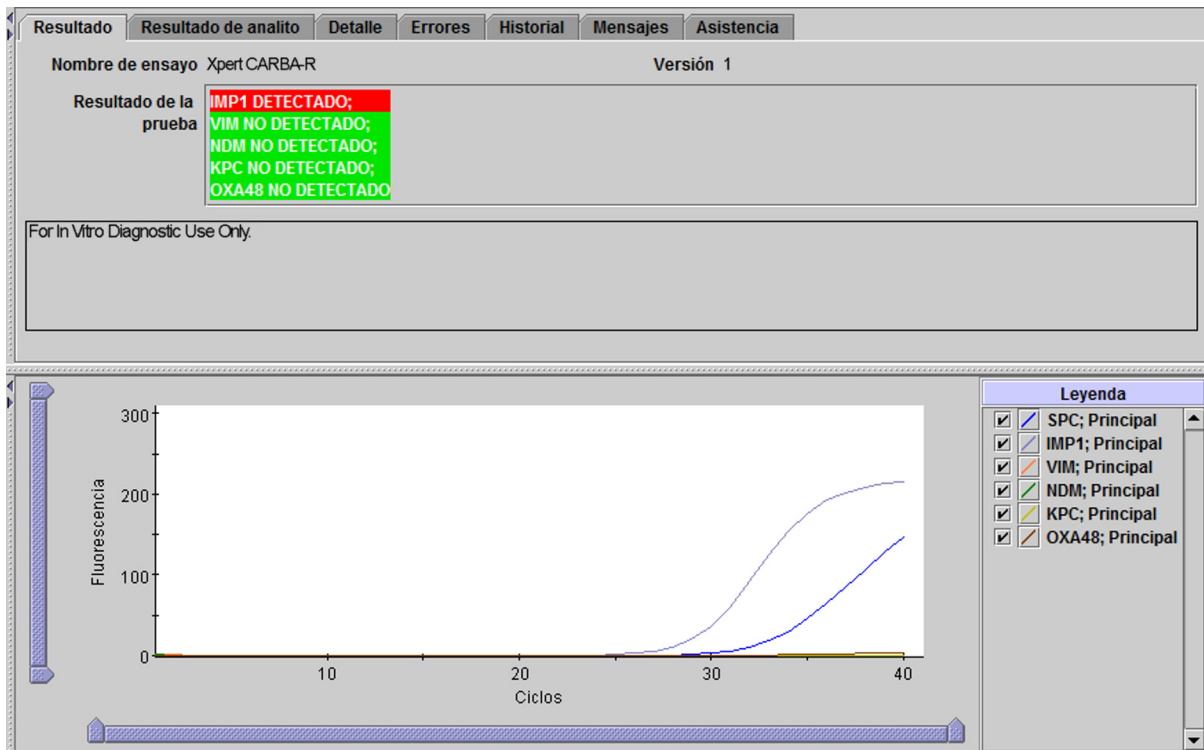


Figura 3. Ensayo Carba-R Assay—IMP-1 detectado

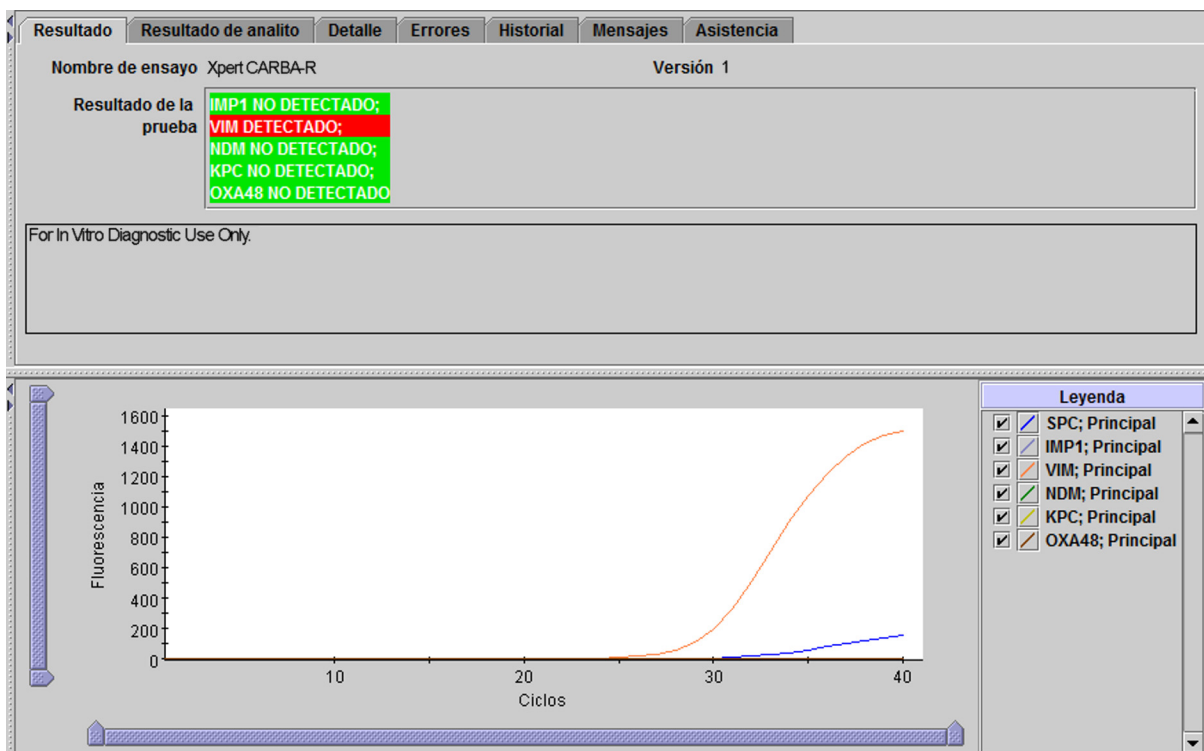


Figura 4. Ensayo Carba-R Assay—VIM detectado

Nota No se muestran ejemplos de muestras positivas para NDM, positivas para KPC y positivas para OXA.

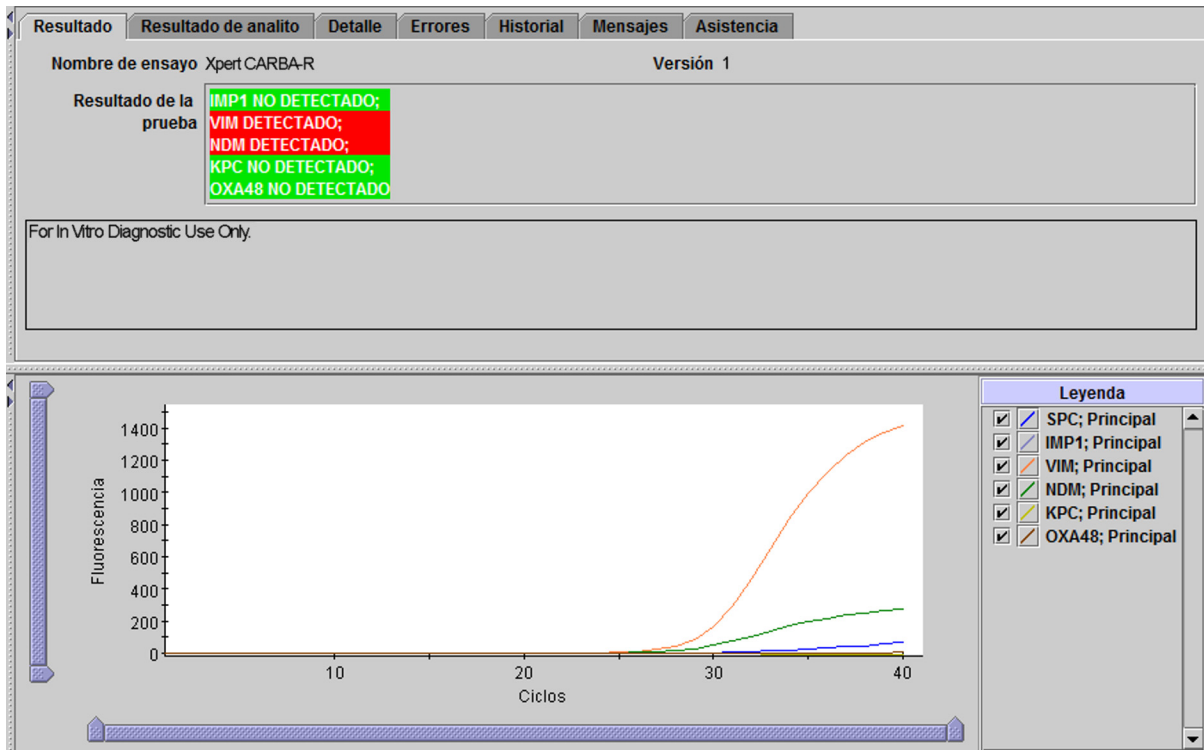


Figura 5. Ensayo Carba-R Assay—VIM y NDM detectados

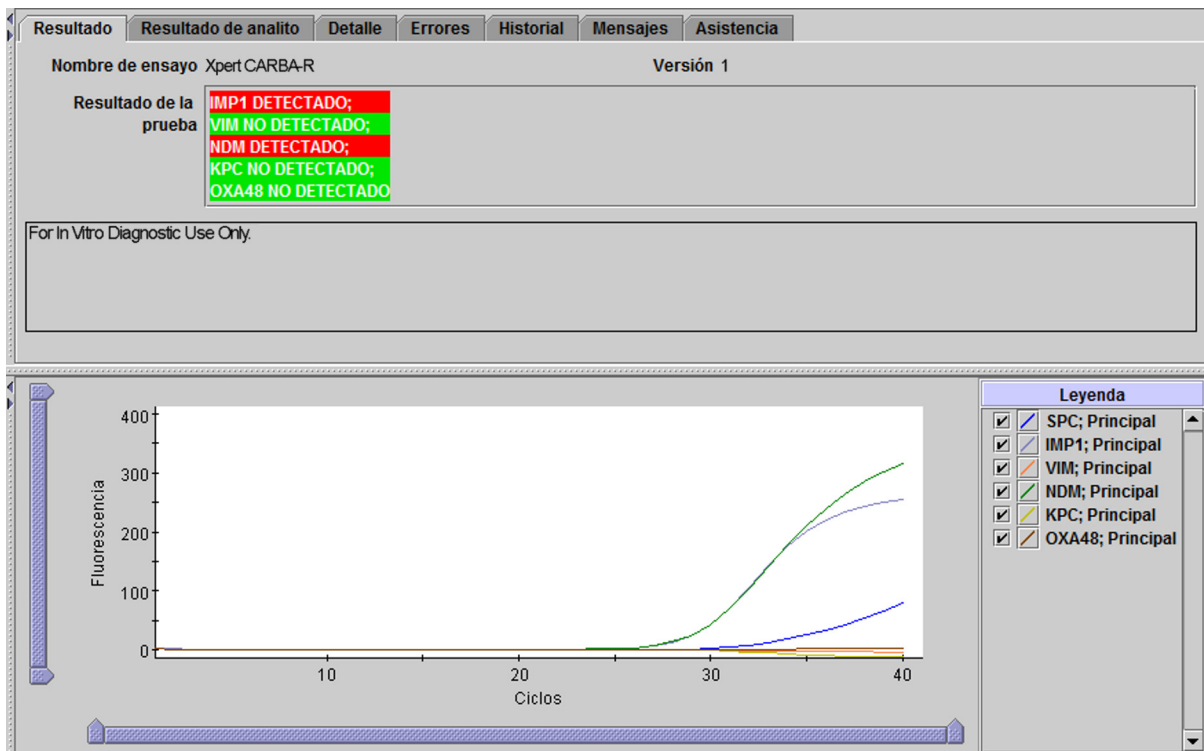


Figura 6. Ensayo Carba-R Assay—IMP-1 y NDM detectados

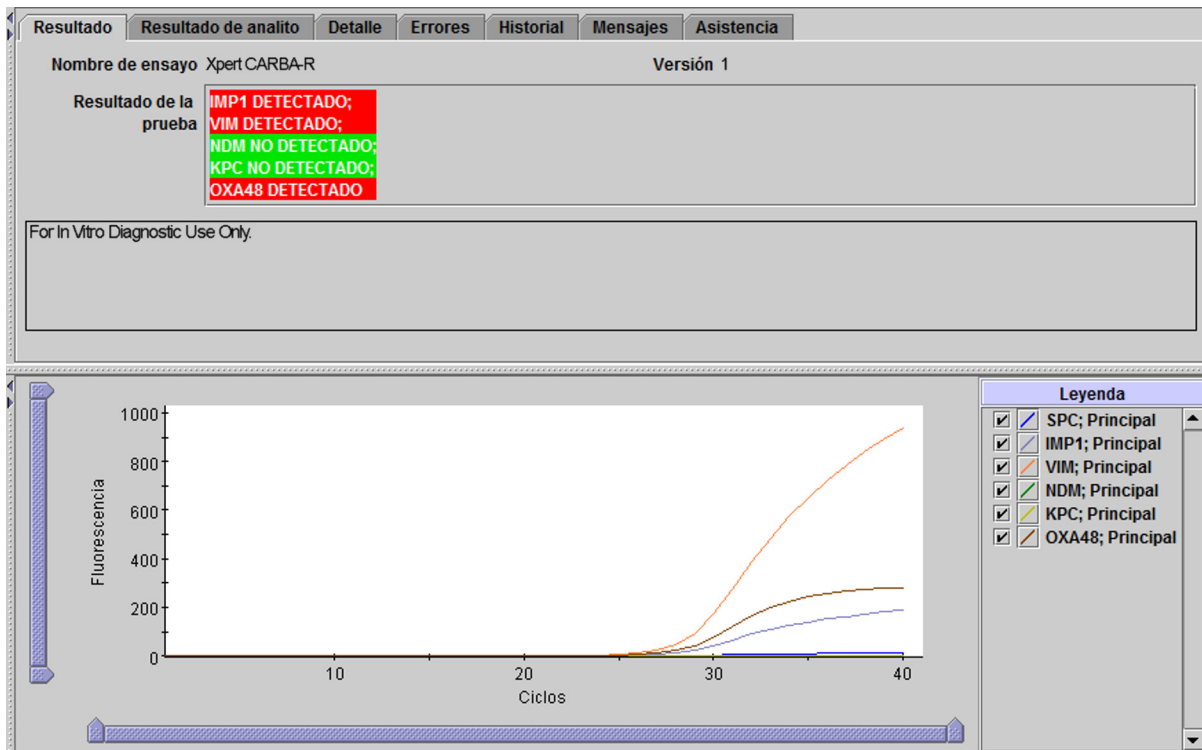


Figura 7. Ensayo Carba-R Assay—IMP-1, VIM y OXA-48 detectados

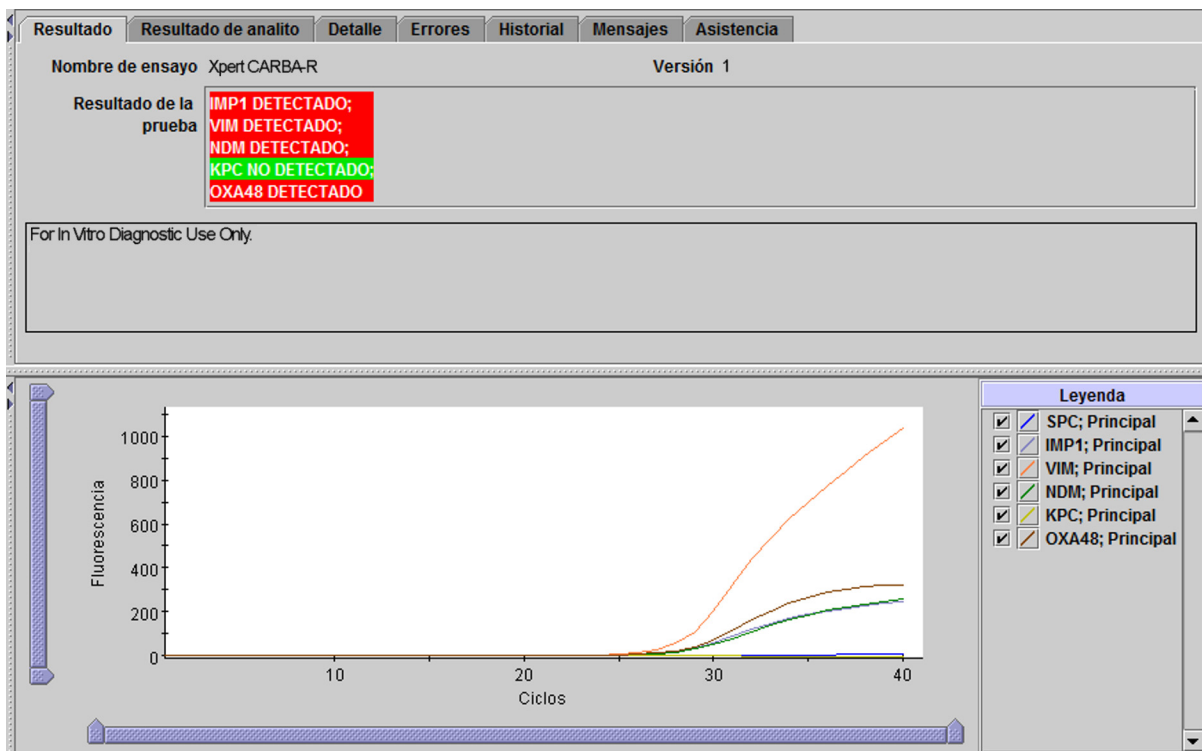


Figura 8. Ensayo Carba-R Assay—IMP-1, VIM, NDM y OXA-48 detectados

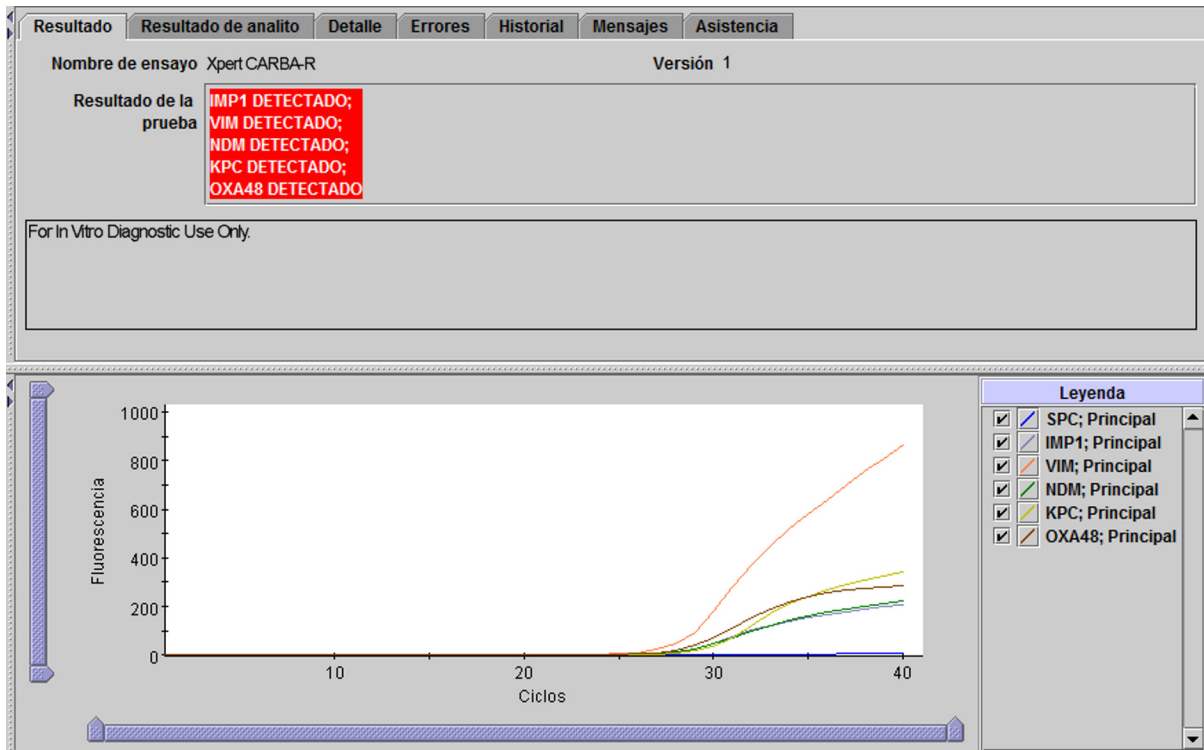


Figura 9. Ensayo Carba-R Assay—IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48 detectados

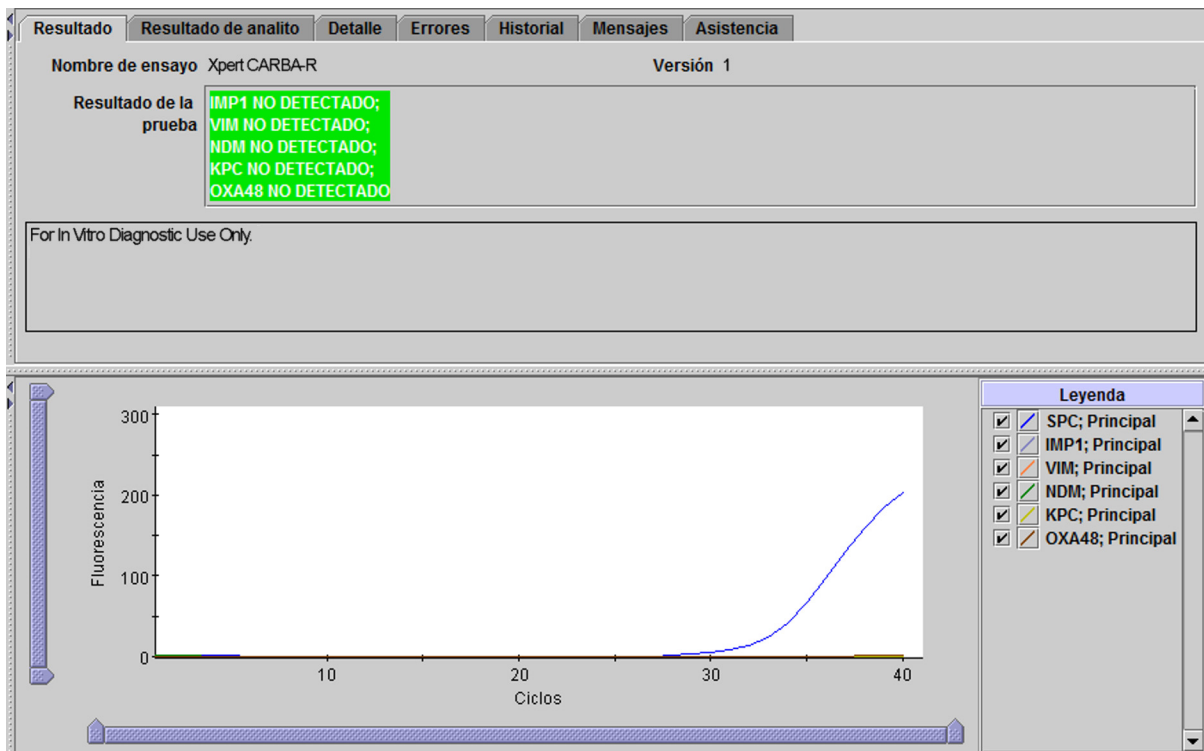


Figura 10. Ensayo Carba-R Assay—IMP-1, VIM, NDM, KPC y OXA-48 no detectados

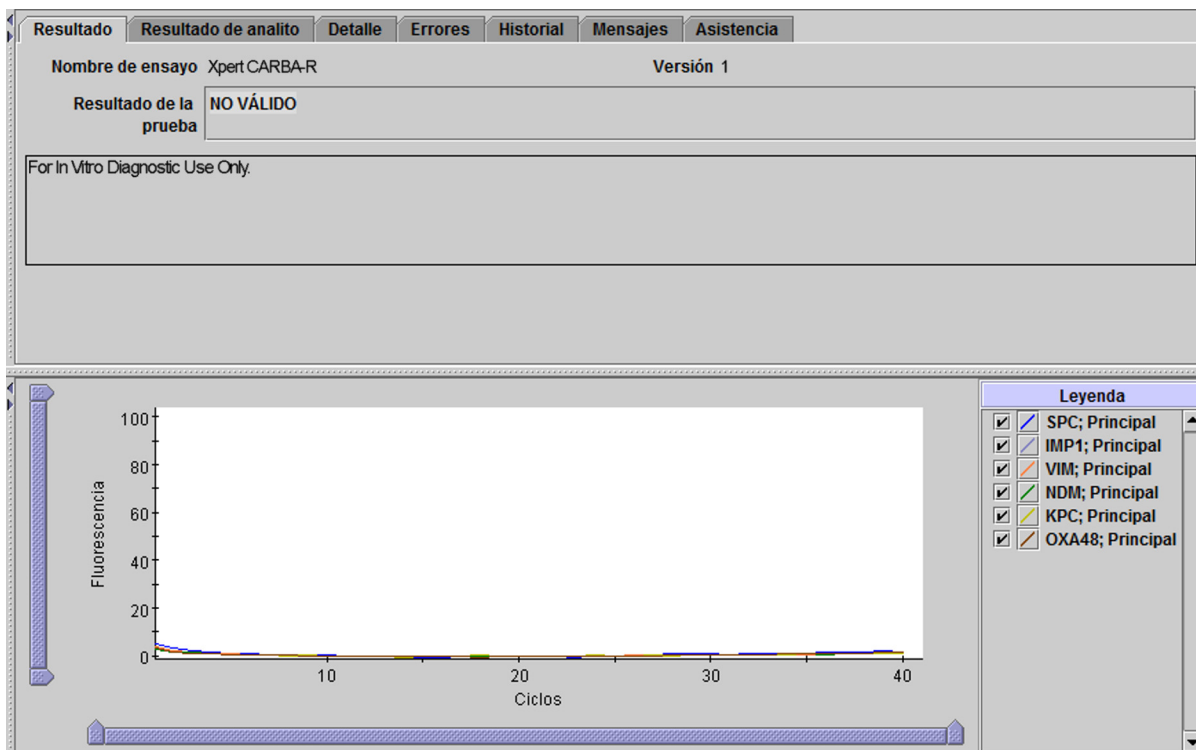


Figura 11. Ensayo Carba-R Assay—No válido

12 Razones para repetir la prueba

Repita la prueba con un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el cartucho) y un frasco de reactivo de muestras nuevo para la dilución.

- Un resultado **NO VÁLIDO** indica que el control SPC no superó la comprobación. La muestra no se procesó correctamente, la PCR se inhibió o el volumen de muestra añadido era inadecuado.
- 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, a que se excedieron los límites máximos de presión o a que se detectó un error de posición de una válvula.
- **SIN RESULTADO** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso o si se produjo un corte del suministro eléctrico.
- Si un CC externo deja de actuar según lo esperado, repita la prueba con el control externo o póngase en contacto con Cepheid para recibir asistencia.

13 Procedimiento de repetición de la prueba

1. Extraiga un cartucho nuevo y un frasco de reactivo de muestras nuevo del kit.
2. Transfiera el líquido que quede en el frasco de reactivo de muestras original que contenga la muestra del hisopo rectal agitada en un mezclador vórtex (que se ha conservado a 2 – 28 °C; consulte el apartado 9.1) al frasco de reactivo de muestras nuevo.
3. Cierre la tapa del frasco de reactivo de muestras y agite el frasco en un mezclador vórtex a alta velocidad durante 10 segundos.
4. Continúe realizando los pasos posteriores del análisis empezando en el paso 6 del apartado 9.1, Preparación del cartucho.

14 Limitaciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio, lo que incluye el cambio de guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.
- 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. La observación atenta de las instrucciones de este prospecto es necesaria para evitar resultados erróneos.
- Dado que la detección de secuencias de genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} y *bla*_{IMP-1} depende del número de microorganismos presentes en la muestra, la fiabilidad de los resultados dependerá de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras.
- Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de microorganismos viables.
- La prueba con el Xpert Carba-R Assay deberá utilizarse como complemento de otros métodos disponibles.
- Las mutaciones o los polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o las sondas pueden afectar a la detección de variantes nuevas o desconocidas de *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} y *bla*_{IMP-1}, y hacer que se obtenga un resultado negativo falso.
- En un cultivo mixto que contenga microorganismos que tengan más de una de las cinco secuencias de genes diana, el límite de detección (LD) del ensayo puede variar, sobre todo cuando haya una concentración extremadamente alta de uno o más de las cinco secuencias de genes.
- Como con todas las pruebas de diagnóstico *in vitro* basadas en PCR, es posible detectar niveles extremadamente bajos de la diana por debajo del LD del ensayo, pero estos resultados podrían no ser reproducibles.
- En ocasiones, el Xpert Carba-R Assay puede dar resultados **NO VÁLIDOS** debido a un control SPC que no supere la comprobación, o llevar a una situación de **ERROR** o **SIN RESULTADO**, y obligar a repetir la prueba, lo que puede provocar un retraso en la obtención de los resultados finales.

15 Eficacia diagnóstica

La eficacia diagnóstica del Xpert Carba-R Assay se evaluó en un estudio prospectivo multicéntrico realizado en dos centros de los Estados Unidos y en dos de Europa (UE). Debido a la baja prevalencia de microorganismos con genes resistentes al carbapenemo en ausencia de un brote, y a la dificultad que supone obtener muestras recientes que contengan microorganismos no sensibles al carbapenemo, las muestras prospectivas recogidas para este estudio se suplementaron con muestras artificiales (aislados bien caracterizados inoculados en una matriz de hisopo rectal negativo).

Los sujetos incluyeron personas cuya atención médica ordinaria incluyó la recogida de muestras de hisopos rectales para el análisis de detección de microorganismos resistentes al carbapenemo, o personas que ofrecieron su consentimiento informado. Se utilizó un conjunto de dos hisopos para recoger muestras rectales de sujetos aptos. Uno de los hisopos del conjunto se utilizó para el cultivo de referencia y las pruebas de susceptibilidad; el otro se utilizó para realizar las pruebas con el Xpert Carba-R Assay. Se extrajo ADN de todos los aislados no sensibles al carbapenemo y se envió a un laboratorio independiente para la identificación de secuencias de ADN. El tratamiento de los pacientes continuó en el centro siguiendo la práctica habitual.

Las pruebas de sensibilidad se realizaron de acuerdo con los documentos M2-A11, M7-A9 y M100-S23 del CLSI.^{13,14,15} Para detectar la resistencia al carbapenemo se utilizaron discos de meropenem en pruebas de difusión en disco.

Los resultados del Xpert Carba-R Assay se compararon con el cultivo de referencia y con la secuenciación en los casos de los aislados no sensibles al carbapenemo confirmados por el cultivo.

Se analizaron un total de 633 muestras utilizando el Xpert Carba-R Assay para la detección de las secuencias de los genes resistentes al carbapenemo diana (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} y *bla*_{IMP-1}) y el método de referencia. Con respecto al método de referencia, el Xpert Carba-R Assay demostró una sensibilidad y una especificidad globales del 96,6 % (IC del 95 %: 92,2 – 98,9) y del 98,6 % (IC del 95 %: 97,1 – 99,4), respectivamente (tabla 2), en el conjunto combinado de muestras artificiales y prospectivas. Los resultados del Xpert Carba-R Assay se definieron como positivos si se detectaba una o más de las cinco secuencias diana, y negativos si no se detectaba ninguna de las dianas.

Tabla 2. Eficacia global del Xpert Carba-R frente a cultivo de referencia + secuenciación

Xpert Carba-R	Cultivo + Secuenciación			
		Pos.	Neg.	Total
	Pos.	142	7	149
	Neg.	5	479	484
Total	147	486	633	
Sensibilidad: 96,6 % (95 % IC: 92,2–98,9) Especificidad: 98,6 % (95 % IC: 97,1–99,4)				

La tabla 3 muestra las estimaciones de valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud del Xpert Carba-R Assay en función de la prevalencia.

Tabla 3. Estimaciones globales de VPP, VPN y exactitud del Xpert Carba-R Assay en función de la prevalencia

Prevalencia	VPP	VPN	Exactitud
0,00 %	0,00 %	100,00 %	98,56 %
10,00 %	88,17 %	99,62 %	98,36 %
20,00 %	94,37 %	99,14 %	98,17 %
30,00 %	96,64 %	98,54 %	97,97 %
40,00 %	97,81 %	97,75 %	97,78 %
50,00 %	98,53 %	96,66 %	97,58 %
60,00 %	99,02 %	95,08 %	97,38 %
70,00 %	99,37 %	92,55 %	97,19 %
80,00 %	99,63 %	87,87 %	96,99 %
90,00 %	99,83 %	76,30 %	96,79 %
100,00 %	100,00 %	0,00 %	96,60 %

La tabla 4 muestra una tabulación por diana individual de los resultados del Xpert Carba-R Assay correspondientes a todas las muestras. Hubo un total de 633 muestras, cada una de ellas con resultados referidos a las cinco dianas individuales, lo que supone un total de 3165 resultados.

Tabla 4. Tabla del Xpert Carba-R Assay de todos los resultados por diana individual

Xpert Carba-R	Cultivo + Secuenciación						Neg.	Total
	IMP-1+	VIM+	NDM+	KPC+	OXA-48+			
IMP-1+	26	0	0	0	0	0	26	
VIM+	0	29	0	0	0	1	30	
NDM+	0	0	26	0	0	1	27	
KPC+	0	0	0	29	0	4	33	
OXA-48+	0	0	0	0	38	1	39	
NEG	1	2	0	1	2	3004 ^a	3010	
Total	27	31	26	30	40	3011	3165	

a. Las parejas negativas (total de 3004) se categorizaron de la manera siguiente: 606 ambas pruebas IMP-1 y NEG; 601 ambas pruebas VIM y NEG; 606 ambas pruebas NDM y NEG; 599 ambas pruebas KPC y NEG; 592 ambas pruebas OXA-48 y NEG.

Con respecto al método de referencia, el Xpert Carba-R Assay demostró una sensibilidad y una especificidad para la diana IMP-1 del 96,3 % y del 100 %, respectivamente. Consulte la tabla 5.

Tabla 5. Eficacia del Xpert Carba-R Assay—IMP-1

		Cultivo + Secuenciación		
		Pos.	Neg.	Total
Xpert Carba-R	Pos.	26	0	26
	Neg.	1	606	607
	Total	27	606	633
		Sensibilidad: 96,3 % (95 % IC: 81,0–99,9) Especificidad: 100 % (95 % IC: 99,4–100)		

Con respecto al método de referencia, el Xpert Carba-R Assay demostró una sensibilidad y una especificidad para la diana VIM del 93,5 % y del 99,8 %, respectivamente. Consulte la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia del Xpert Carba-R Assay—VIM

		Cultivo + Secuenciación		
		Pos.	Neg.	Total
Xpert Carba-R	Pos.	29	1	30
	Neg.	2	601	603
	Total	31	602	633
		Sensibilidad: 93,5 % (95 % IC: 78,6–99,2) Especificidad: 99,8 % (95 % IC: 99,1–100)		

Con respecto al método de referencia, el Xpert Carba-R Assay demostró una sensibilidad y una especificidad para la diana NDM del 100 % y del 99,8 %, respectivamente. Consulte la tabla 7.

Tabla 7. Eficacia del Xpert Carba-R Assay – NDM

		Cultivo + Secuenciación		
		Pos.	Neg.	Total
Xpert Carba-R	Pos.	26	1	27
	Neg.	0	606	606
	Total	26	607	633
		Sensibilidad: 100 % (95 % IC: 86,8–100) Especificidad: 99,8 % (95 % IC: 99,1–100)		

Con respecto al método de referencia, el Xpert Carba-R Assay demostró una sensibilidad y una especificidad para la diana KPC del 96,7 % y del 99,3 %, respectivamente. Consulte la tabla 8.

Tabla 8. Eficacia del Xpert Carba-R Assay—KPC

		Cultivo + Secuenciación		
		Pos.	Neg.	Total
Xpert Carba-R	Pos.	29	4	33
	Neg.	1	599	600
	Total	30	603	633
		Sensibilidad: 96,7 % (95 % IC: 82,8–99,9) Especificidad: 99,3 % (95 % IC: 98,3–99,8)		

Con respecto al método de referencia, el Xpert Carba-R Assay demostró una sensibilidad y una especificidad para la diana OXA-48 del 95,0 % y del 99,8 %, respectivamente. Consulte la tabla 9.

Tabla 9. Eficacia del Xpert Carba-R Assay—OXA-48

Xpert Carba-R	Cultivo + Secuenciación			Total
	Pos.	Neg.	Total	
Pos.	38	1	39	
Neg.	2	592	594	
Total	40	593	633	
Sensibilidad: 95,0 % (95 % IC: 83,1–99,4) Especificidad: 99,8 % (95 % IC: 99,1–100)				

16 Eficacia analítica

16.1 Sensibilidad analítica (límite de detección)

Se realizaron estudios para determinar el límite analítico de detección (LD) del Xpert Carba-R Assay con microorganismos productores de carbapenemasa inseminados en matriz de hisopos rectales combinados humanos naturales negativos. Se determinó el LD de dos bacterias productoras de carbapenemasa correspondiente a analito de cada gen, esto es, de los genes codificadores de KPC, NDM, VIM, OXA-48 e IMP-1. Las bacterias se titularon mediante recuentos de placa y se diluyeron en matriz de hisopos rectales combinados negativos. Se evaluaron tandas de 20 réplicas a un mínimo de seis concentraciones diferentes y se calcularon los LD mediante análisis probit. Para este estudio, el LD calculado se define como la concentración más baja de células diana que puede distinguirse de forma reproducible de muestras negativas con una confianza del 95 %. El estudio se realizó con dos lotes diferentes de reactivos Xpert Carba-R, y el LD supuesto es el superior de las dos determinaciones. Los LD calculados se verificaron preparando y analizando 10 réplicas de dos diluciones independientes de cada bacteria a cada LD calculado.

En todos los casos, el IC del 95 % unilateral superior de la proporción que fue positivo fue superior al 95 %, esto es, $\geq 19/20$.

Los LD supuestos de cada par de microorganismos productores de carbapenemasa se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. LD de microorganismos productores de carbapenemasa

Microorganismo	ID de la cepa	LD (UFC/hisopo)
KPC <i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13438	348
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	C8823	750
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2146	246
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	C8658	306
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	OM22	213
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	501	451
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	695	1165
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMPBMI	258
VIM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	C8667	274
VIM <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	C10107	118

16.2 Reactividad analítica (inclusividad)

La sensibilidad analítica del Xpert Carba-R Assay se evaluó analizando un grupo de 60 muestras compuesto por 20 cepas bacterianas bien caracterizadas para la diana *bla*_{OXA-48} (que incluye las variantes *bla*_{OXA-181/232}) y 10 cepas bacterianas bien caracterizadas para cada una de las otras cuatro dianas de Carba-R. Consulte la tabla 11. Los microorganismos se analizaron por triplicado en matriz de hisopos rectales negativos combinados. Todos los microorganismos se analizaron cerca del límite analítico de detección (LD) y las concentraciones se confirmaron mediante cultivos en placas sobre medios no selectivos por triplicado y determinando recuentos viables. Bajo las condiciones de este estudio, todas las 60 cepas bacterianas se detectaron con el Xpert Carba-R Assay. La inclusividad fue del 100 %.

Tabla 11. Lista y concentraciones (UFC/ml) de microorganismos productores de carbapenemasa analizados con el Xpert Carba-R Assay

Microorganismo	ID de la cepa	Característica confirmada	Concentración en la prueba (UFC/ml)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13438	KPC-3	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31551	KPC-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1705	KPC	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	COL	KPC-2	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	KBM18	KPC-2	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BM9	KPC-3	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA3	KPC-2	100
<i>Serratia marcescens</i>	CGNC	KPC-2	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	CFVL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	COL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13476	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	695	IMP-1	450
<i>Enterobacter cloacae</i>	2340	IMP-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMPBMI	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_1	IMP	500
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_2	IMP	500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6852	IMP-1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MKAM	IMP-1	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70450-1	IMP	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3994	IMP-10	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 13437	VIM-10	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13439	VIM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13440	VIM-1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	758	VIM	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PA_87	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B92A	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Col1	VIM-2	400
<i>Serratia marcescens</i>	BM19	VIM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	KOW7	VIM-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DIH	VIM-19	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13443	NDM-1	100

Tabla 11. Lista y concentraciones (UFC/ml) de microorganismos productores de carbapenemasa analizados con el Xpert Carba-R Assay (continuación)

Microorganismo	ID de la cepa	Característica confirmada	Concentración en la prueba (UFC/ml)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2146	NDM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34262	NDM	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB-GEN	NDM-1	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	3047	NDM-1	100
<i>Proteus mirabilis</i>	7892	NDM-1	100
<i>Salmonella spp.</i>	CAN	NDM-1	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	EGY	NDM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	I5	NDM-4	100
<i>Escherichia coli</i>	405	NDM-5	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13442	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OM11	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	501	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DUW	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	OM22	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	BOU	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	TUR	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	11670	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	AME	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11978	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	166643	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42194	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-6	OXA-181	150
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-44	OXA-181	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-64	OXA-181	150
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-72	OXA-181	100
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-73	OXA-181	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-18	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-51	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-75	OXA-232	50

16.3 Reactividad cruzada analítica (exclusividad)

La especificidad analítica del Xpert Carba-R Assay se evaluó analizando un grupo de 54 muestras compuesto por 22 cepas bacterianas bien caracterizadas de perfiles de resistencia afines (consulte la tabla 12), 28 cepas bacterianas bien caracterizadas representativas de patógenos o no patógenos comúnmente encontrados en el tubo digestivo (consulte la tabla 13), tres microorganismos víricos representativos de virus que pueden estar presentes en el tubo digestivo (consulte la tabla 13) y una estirpe celular de carcinoma de vejiga urinaria representativa de ADN genómico humano (consulte la tabla 14).

Se cultivaron y titularon todas las cepas bacterianas. Las cepas se analizaron a concentraciones $\geq 10^5$ UFC/ml. Los adenovirus y los enterovirus se analizaron a concentraciones $\geq 10^5$ DICT₅₀/ml; los norovirus se analizaron como una muestra clínica positiva en norovirus a una concentración de $2,5 \times 10^7$ copias de ARN/ml. La estirpe celular de vejiga urinaria (AND genómico humano) se analizó a una concentración de 1×10^5 células/ml. Los microorganismos se diluyeron en matriz de hisopos rectales negativos combinados y se analizaron por triplicado. Ninguno de los 54 microorganismos y ácidos nucleicos que podían provocar reactividad cruzada que se analizaron fue detectado con el Xpert Carba-R Assay. Se incluyeron controles positivos y negativos en el estudio. La especificidad analítica fue del 100 %.

Tabla 12. Lista de microorganismos de resistencia afín

Nombre de organismo	Betalactamasas presentes	Concentración en la prueba (UFC/ml)
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M (15)	$5,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (25)	$7,5 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	Deficientes en OmpC/OmpF	$9,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	TEM (WT+164S)	$7,3 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	AmpC (ACT/MIR)	$4,9 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M (2); TEM; OXA-2	$1,3 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	CTX-M (2); TEM	$9,5 \times 10^7$
<i>Serratia marcescens</i>	CTX-M (2); TEM	$2,2 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	CTX-M (2); TEM	$9,3 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	CTX-M (2); TEM	$8,2 \times 10^7$
Género <i>Salmonella</i>	CTX-M (U)	$7,8 \times 10^7$
<i>Shigella flexnerii</i>	CTX-M (2); TEM	$3,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV	$4,1 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13; CTX-M; SHV-1	$8,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	$3,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV	$5,3 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-27	$8,3 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV (-5, -55); TEM	$5,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV; TEM	$6,4 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	SHV (WT+238S+240K)	$6,5 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	SHV (WT+238S+240K)	$9,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	AmpC (CMY II); TEM	$8,0 \times 10^8$

Tabla 13. Lista de comensales y otros microorganismos intestinales

Nombre de organismo	Origen	Concentración en la prueba (UFC/ml)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	$6,1 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	$2,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	$6,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	$9,8 \times 10^7$
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	$1,3 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	$2,9 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 700621	$5,2 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	$6,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC 13182	$8,0 \times 10^7$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC BAA-747	$2,2 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	$9,4 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	$1,2 \times 10^7$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 51331	$4,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter koseri</i>	ATCC 27028	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	$5,3 \times 10^7$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CCUG 29780/ATCC 12401	$3,1 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 51697	$7,8 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	$3,4 \times 10^7$
<i>Acinetobacter spp.</i>	CCUG 34787	$1,6 \times 10^7$
<i>Bifidobacterium adolescent</i>	CCUG 24604	$2,3 \times 10^7$
<i>Campylobacter jejuni</i>	CCUG 43594/ATCC 33560	$1,5 \times 10^6$
<i>Citrobacter freundii</i>	CCUG 418	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Clostridium difficile</i> (no toxígeno)	ATCC 700057	$4,5 \times 10^7$
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	CCUG 33629	$4,0 \times 10^7$
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 17874	$1,3 \times 10^7$
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 33548	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	CCUG 7835	$5,0 \times 10^5$
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	$7,8 \times 10^7$
<i>Adenovirus B tipo 7A/NY</i>	MRVP/Zeptomatrix	$1,4 \times 10^5$ DICT ₅₀ /ml
<i>Enterovirus tipo 71/NY</i>	MRVP/Zeptomatrix	$4,4 \times 10^5$ DICT ₅₀ /ml
<i>Norovirus GII</i>	Muestra clínica: Cepheid Solna	$2,5 \times 10^7$ copias de ARN/ml

Tabla 14. Estirpe celular representativa de ADN genómico humano

Nombre de organismo	Origen	Concentración en la prueba (células/ml)
Carcinoma de células de vejiga urinaria (ADN genómico humano)	ATCC HTB-4	$1,0 \times 10^5$

16.4 Sustancias potencialmente interferentes

Un estudio no clínico utilizó el Xpert Carba-R Assay para evaluar 23 sustancias potencialmente interferentes que pueden estar presentes en muestras de hisopos rectales. Las soluciones de las sustancias potencialmente interferentes se prepararon y analizaron a las concentraciones especificadas en la tabla 15. Se analizaron 8 réplicas de muestras negativas por cada sustancia para determinar el efecto en la eficacia del control de procesamiento de muestras (SPC).

Para determinar si la presencia de las sustancias potencialmente interferentes causó resultados negativos falsos, se analizaron ocho réplicas de muestras positivas por sustancia. Dichas muestras positivas consistieron en una mezcla de cinco microorganismos productores de carbapenemasa a concentraciones de dos a cuatro veces superiores al LD analítico determinado previamente para cada microorganismo. Las sustancias y los microorganismos se diluyeron en reactivo para muestras para realizar el análisis.

El efecto de cada sustancia potencialmente interferente en las réplicas positivas y negativas se evaluó comparando los valores de umbral de ciclo diana (Ct) generados en presencia de la sustancia con los valores Ct obtenidos con controles de reactivo para muestras que carecían de la sustancia.

En presencia de las 23 sustancias potencialmente interferentes, no se observaron resultados no válidos debido a la inhibición del SPC en muestras negativas. De las 23 sustancias potencialmente inhibitoras analizadas, el Pepto-Bismol (subsalicilato de bismuto) 0,25 % p/v tuvo un efecto inhibitor estadísticamente significativo sobre la detección de IMP-1 en el Xpert Carba-R Assay. No se observaron otros efectos inhibidores estadísticamente significativos.

Tabla 15. Sustancias potencialmente interferentes analizadas

Sustancia/clase	Principio activo	Concentración analizada
Antiinflamatorios no esteroideos	Naproxeno	0,25 % p/v
Compuesto para estudios de imagen	Sulfato de bario	0,25 % p/v
Antibiótico (oral)	Cefalexina	0,25 % p/v
	Ciprofloxacino	0,25 % p/v
Antibiótico (tópico)	Polimixina B/neomicina/bacitracina	0,25 % p/v
Cremas/pomadas/supositorios	Hidrocortisona	0,25 % p/v
Laxante	Senósidos	0,25 % p/v
Enemas	Aceite de vaselina	0,25 % p/v
Antidiarreicos	Hidrocloruro de loperamida	0,25 % p/v
	Subsalicilato de bismuto (2)	0,25 % p/v
Crema tópica	Gluconato de clorhexidina y hidroxibenzoato de metilo	0,25 % p/v
	Vaselina	0,25 % p/v
Antiácidos	Carbonato de calcio/hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona	0,25 % p/v
	Cimetidina	0,25 % p/v
	Famotidina	0,25 % p/v
Reductor de ácido; antiácido	Omeprazol	0,25 % p/v
Antifúngico/antiprurito vaginal	Nistatina	0,25 % p/v
	Benzocaína, resorcinol	0,25 % p/v
Cremas/pomadas antihemorroidales	Fenilefrina	0,25 % p/v
Enemas	Solución salina	0,25 % p/v
Preservativo con lubricante espermicida	Nonoxinol-9	1 preservativo ^a
Toallitas húmedas	Cloruro de benzalconio en etanol	1 trozo ^b

a. Un preservativo añadido a 40 ml de reactivo para muestras.

b. Un trozo (de 12,7 cm x 19 cm) añadido a 40 ml de reactivo para muestras.

16.5 Estudio de contaminación por arrastre

Se realizó un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso previenen la contaminación por arrastre en muestras negativas. El estudio consistió en una muestra negativa procesada en el mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra muy altamente positiva. La muestra altamente positiva estaba compuesta de células de *E. coli* inactivadas que contenían un plásmido con una inserción consistente en un oligonucleótido sintético de las secuencias de los amplicones de los cinco genes de los analitos diana del Xpert Carba-R Assay. Las células positivas se diluyeron en matriz de hisopos rectales negativos combinados a una concentración de 1×10^6 UFC/ml. El programa de análisis se repitió 20 veces en dos módulos GeneXpert, con un total de 102 pruebas (25 muestras altamente positivas por módulo y 26 muestras negativas por módulo). En todas las 50 muestras positivas, el Xpert Carba-R Assay notificó correctamente todas sus dianas como **DETECTADAS**. En todas las 52 muestras negativas, el Xpert Carba-R Assay notificó correctamente todas sus dianas como **NO DETECTADAS**.

16.6 Reproducibilidad del ensayo

La reproducibilidad del Xpert Carba-R Assay se evaluó en un estudio multicéntrico de cinco días de duración en el que dos operadores en cada uno de tres centros analizaron de manera ciega un grupo de precisión de 11 miembros. Cada miembro del grupo se analizó por triplicado hasta obtener un total de 90 réplicas por cada miembro del grupo. Este grupo estaba compuesto de aislados bien caracterizados inoculados en matriz de hisopos rectales negativos. Los datos se resumen por diana del ensayo. Consulte la tabla 16 y la tabla 17.

Tabla 16. Resumen de los resultados de reproducibilidad: Porcentaje de acuerdo por centro y operador

Muestra	Centro 1		Centro 2		Centro 3		% de concordancia total por muestra
	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	
Pos. bajo en KPC	80,00 % (12/15)	86,70 % (13/15)	80,00 % (12/15)	93,30 % (14/15)	86,70 % (13/15)	93,30 % (14/15)	86,7 % (78/90)
Pos. mod. en KPC	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (90/90)
Pos. bajo en VIM	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	93,30 % (14/15)	86,70 % (13/15)	96,7 % (87/90)
Pos. mod. en VIM	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (90/90)
Pos. bajo en NDM	100 % (15/15)	100 % (15/15)	73,30 % (11/15)	86,70 % (13/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	93,3 % (84/90)
Pos. mod. en NDM	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (90/90)
Pos. bajo en OXA-48	100 % (15/15)	86,70 % (13/15)	80,00 % (12/15)	86,70 % (13/15)	93,30 % (14/15)	86,70 % (13/15)	88,9 % (80/90)
Pos. mod. en OXA-48	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (90/90)
Pos. bajo en IMP-1	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	86,70 % (13/15)	86,70 % (13/15)	100 % (15/15)	95,6 % (86/90)
Pos. mod. en IMP-1	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (90/90)
Neg.	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (15/15)	100 % (90/90)

Tabla 17. Resumen de los datos de reproducibilidad^a

Muestra	Canal del ensayo (analito)	N ^b	Ct medio	Entre centros		Entre días		Entre usuarios		Intraensayo		Total	
				DE ^c	CV ^d (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Pos. bajo en KPC	KPC	84	36,1	0,13	0,4	0	0	0,08	0,2	1,14	3,2	1,15	3,2
Pos. mod. en KPC	KPC	90	34,0	0	0	0,21	0,6	0,15	0,4	0,53	1,6	0,59	1,7
Pos. bajo en VIM	VIM	89	35,0	0,35	1	0	0	0,28	0,8	1,08	3,1	1,17	3,4
Pos. mod. en VIM	VIM	90	31,6	0,15	0,5	0	0	0,18	0,6	0,34	1,1	0,41	1,3
Pos. bajo en NDM	NDM	87	35,8	0,16	0,4	0,07	0,2	0,17	0,5	0,86	2,4	0,89	2,5
Pos. mod. en NDM	NDM	90	33,2	0	0	0,13	0,4	0	0	0,58	1,8	0,60	1,8
Pos. bajo en OXA-48	OXA-48	87	36,6	0	0	0	0	0	0	0,99	2,7	0,99	2,7
Pos. mod. en OXA-48	OXA-48	90	32,4	0,09	0,3	0	0	0	0	0,37	1,1	0,38	1,2
Pos. bajo en IMP-1	IMP-1	89	36,1	0	0	0,13	0,4	0,29	0,8	0,89	2,5	0,95	2,6
Pos. mod. en IMP-1	IMP-1	90	33,7	0,04	0,1	0,09	0,3	0,15	0,4	0,49	1,5	0,52	1,5
Neg.	SPC	90	33	0	0	0	0	0,27	0,8	0,63	1,9	0,69	2,1

- La variabilidad debida a algunos factores puede ser numéricamente negativa; esto ocurre si la variabilidad debida a esos factores es muy pequeña. Cuando esto ocurre, la variabilidad indicada por los valores de DE y CV se establece en 0.
- Resultados con valores de Ct distintos a cero de entre 90.
- DE = desviación estándar.
- CV = coeficiente de variación.

17 Bibliografia

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. Cornaglia. 2012. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)—2012 CRE Tool kit. Edited by Department of Health and Human Services, <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
12. 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).
13. CLSI M100-S23. 2013. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third informational supplement, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
14. CLSI M7-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
15. CLSI M2-A11. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Eleventh Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

18 Oficinas centrales de Cepheid

Sede central corporativa	Sede central europea
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 EE. UU.	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Francia
Teléfono: +1 408.541.4191	Teléfono: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

19 Asistencia técnica

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

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

Información de contacto

Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222

Correo electrónico: techsupport@cepheid.com



















Francia

Teléfono: + 33 563 825 319

Correo electrónico: support@cepheideurope.com

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

20 Tabla de símbolos

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



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



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



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

