

Xpert® MRSA

REF GXMRSA-100N-10

REF GXMRSA-120

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

KWIK-STIK[™] is a trademark of Microbiologics, Inc.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289 and its international counterparts owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert[®] instrument. No right under said patents is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

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 © 2008-2023 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.

KWIK-STIK[™] es una marca comercial de Microbiologics, Inc.

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

La compra de este producto incluye una licencia limitada e intransferible según la patente estadounidense 7,449,289 y sus equivalentes internacionales, propiedad de GeneOhm Sciences Canada, Inc (una filial de Becton, Dickinson and Company) para utilizar este producto para uso IVD humano con un instrumento de GeneXpert[®]. No se transfiere ningún derecho de forma explícita, implícita ni por impedimento legal para utilizar este producto para ningún otro propósito.

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 © 2008-2023 Cepheid. Reservados todos los derechos.



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[®] MRSA

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

1 Nombre patentado

Xpert[®] MRSA

2 Denominación común o habitual

Ensayo Xpert MRSA

3 Indicaciones

El ensayo Cepheid Xpert MRSA realizado en el sistema GeneXpert[®] Dx (Xpert MRSA) es una prueba cualitativa de diagnóstico *in vitro* diseñada para la detección rápida de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en hisopos nasales de pacientes con riesgo de colonización nasal. La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real automatizada para detectar el ADN del SARM. El ensayo Xpert MRSA está indicado como una ayuda para la prevención y el control de las infecciones por SARM en entornos sanitarios. El ensayo Xpert MRSA no está indicado para diagnosticar el SARM, ni para guiar o monitorizar el tratamiento de las infecciones por SARM. Los cultivos concomitantes solo son necesarios para la recuperación de microorganismos para su tipificación epidemiológica o para pruebas de sensibilidad adicionales.

4 Resumen y explicación

El *Staphylococcus aureus* (SA) es un patógeno hospitalario importante que causa una variedad de enfermedades, como endocarditis, osteomielitis, síndrome de choque tóxico, intoxicación con alimentos, ántrax y forúnculos. A principios de los años cincuenta del siglo pasado, la obtención y propagación de plásmidos productores de beta-lactamasas frustró la eficacia de la penicilina para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*. En 1959 se introdujo la meticilina, una penicilina sintética. En 1960, se identificaron cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina. Se determinó que esto era el resultado de la adquisición por el *S. aureus* del gen *mecA*. Actualmente, en Estados Unidos, el SARM es responsable de aproximadamente el 25 % de las infecciones hospitalarias y cada vez hay más informes de SARM de adquisición comunitaria, que ocasiona una morbimortalidad significativa. En un intento por limitar la propagación de estas infecciones, se han desarrollado y puesto en práctica estrategias y políticas de control en el entorno sanitario. El control del SARM es uno de los objetivos principales de la mayoría de los programas de control de las infecciones hospitalarias. Actualmente, el método de vigilancia habitual para la detección de SARM es el cultivo, que es muy laborioso y lleva mucho tiempo.^{1,2,3,4,5} Un método rápido y más sensible para la vigilancia del SARM representará una clara ventaja para los programas de control de infecciones.

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 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 MRSA incluye reactivos para la detección de SARM así como un control de procesamiento de muestras (SPC) para controlar el procesamiento adecuado de las bacterias diana y monitorizar la presencia de inhibidores en la reacción PCR. El control de comprobación de sondas (PPC) 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 fluoróforos.

Los cebadores y las sondas del ensayo Xpert MRSA detectan una secuencia patentada para determinar la presencia de un cassette insertado en el cromosoma del *S. aureus*.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Material suministrado



El kit Xpert MRSA (GXMRSA-100N-10) contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de hisopo o de control de calidad. Los kits Xpert MRSA (GXMRSA-120 y GXMRSA-CE-120) contienen reactivos suficientes para procesar 120 muestras de hisopo o de control de calidad.

Los kits contienen lo siguiente:

Cartuchos del ensayo Xpert MRSA con tubos de reacción integrados

- Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)
~6000 esporas no infecciosas de control de preparación de muestras

- Reactivo 1 (hidróxido sódico)

- Reactivo 2

Bolsa de reactivo del Xpert MRSA

Reactivo de elución (tiocianato de guanidinio)

CD

- Archivos de definición del ensayo (ADF)
- Instrucciones para importar los ADF en el software
- Instrucciones de uso (prospecto)

10

1 de cada por cartucho

120

1 de cada por cartucho

3,0 ml por cartucho

3,0 ml por cartucho

3,0 ml por cartucho

3,0 ml por cartucho

1

1

10 x 1,5 ml por vial

120 x 1,5 ml por vial

1

1

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.

6.2 Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos y los reactivos del Xpert MRSA a una temperatura entre 2 °C y 28 °C.
- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- No abra un cartucho hasta que no esté listo para realizar la prueba.
- No utilice ningún reactivo que presente turbidez o un cambio de color.

6.3 Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema GeneXpert Dx (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lápiz 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.
- Dispositivo de recogida de muestras de Cepheid (REF 900-0370)
- Agitadora vorticial
- Pipetas de transferencia estériles desechables
- Gasa estéril

6.4 Materiales disponibles pero no suministrados

KWIK-STIK™ de MicroBioLogics n.º de catálogo 0158 MRSA como control positivo y n.º de catálogo 0371 MSSE (*Staphylococcus epidermidis* sensible a meticilina) como control negativo.

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 Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)⁶ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁷ de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad del centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- 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. Consulte con el personal encargado de los residuos medioambientales del centro sobre cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados y los reactivos no utilizados.
- El ensayo Xpert MRSA no proporciona resultados de sensibilidad. Se requiere tiempo adicional para realizar el cultivo y las pruebas de sensibilidad.
- No sustituya los reactivos del Xpert MRSA por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert MRSA excepto cuando vaya a añadir la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído o agitado después de haber añadido la muestra.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- Cada cartucho de un solo uso del Xpert MRSA se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos usados.
- Conserve el kit del Xpert MRSA a una temperatura entre 2 °C y 28 °C.



8 Peligros químicos^{8,9}

- Pictograma de peligro del SGA de la ONU:
- Palabra de advertencia: ATENCIÓN
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Nocivo en caso de ingestión.
 - Provoca irritación cutánea.
 - Provoca irritación ocular grave.
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
 - **Prevención**
 - Lavarse concienzudamente las manos tras la manipulación.
 - No comer, beber ni fumar durante su utilización.
 - Evitar su liberación al medio ambiente.
 - Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
 - **Respuesta**
 - EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.
 - Se necesita un tratamiento específico (ver información adicional de medidas de primeros auxilios).
 - Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
 - 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.
 - **Almacenamiento/eliminación**
 - Eliminar el contenido/el recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

9 Recogida y transporte de muestras



Para recoger una muestra adecuada, siga las instrucciones de este apartado al pie de la letra.

1. Abra el dispositivo de recogida de Cepheid despegando el envoltorio exterior.
2. Pida al paciente que incline la cabeza hacia atrás. Introduzca hisopos secos aproximadamente 1 a 2 cm en cada fosa nasal.
3. Gire los hisopos contra el interior de la fosa nasal durante 3 segundos. Aplique una ligera presión con un dedo en el exterior de la nariz para ayudar a garantizar un buen contacto entre el hisopo y el interior de la nariz.
4. Usando los mismos hisopos, repita el procedimiento en la segunda fosa nasal, intentando tocar únicamente el interior de la nariz.
5. Retire el tubo de transporte de plástico. Desenrosque la tapa del tubo y deséchela. Coloque los hisopos en el tubo de transporte de plástico. Los hisopos deben introducirse por completo en el tubo hasta que queden sobre la esponja en el fondo del tubo. Asegúrese de que la tapa roja esté colocada y bien apretada. Los hisopos deben permanecer sujetos a la tapa roja en todo momento.
6. Etiquete el tubo de transporte de plástico con la ID del paciente y envíelo al laboratorio.
7. Si la muestra se va a procesar en las próximas 24 horas, consérvela a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C); en caso contrario, conserve la muestra a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. La muestra de hisopo es estable un máximo de 5 días cuando se conserva a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

10 Procedimiento

10.1 Preparación del cartucho

Importante Inicie la prueba antes de que transcurran 15 minutos después de añadir la muestra al cartucho.

Nota Utilice solo uno de los hisopos. El segundo hisopo se utiliza para repetir la prueba.

Para añadir la muestra en el cartucho (Xpert MRSA):

1. Retire el cartucho y el reactivo de elución del kit.
2. Retire los hisopos del recipiente de transporte y luego separe un hisopo de la tapa roja.
3. Introduzca el hisopo en el tubo que contiene el reactivo de elución.
4. Utilice una gasa estéril para reducir al mínimo los riesgos de contaminación.
5. Sujete el hisopo por el vástago cerca del borde del tubo, levante el hisopo unos milímetros del fondo del tubo y presione el vástago contra el borde del tubo para romperlo. Asegúrese de que el hisopo sea lo suficiente corto para que la tapa pueda cerrarse bien.
6. Cierre la tapa y agite en el mezclador vortex a alta velocidad durante 10 segundos.
7. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia estéril, transfiera todo el contenido del frasco de reactivo de elución a la cámara de muestras (Figura 1) del cartucho GeneXpert.
8. Cierre la tapa del cartucho.

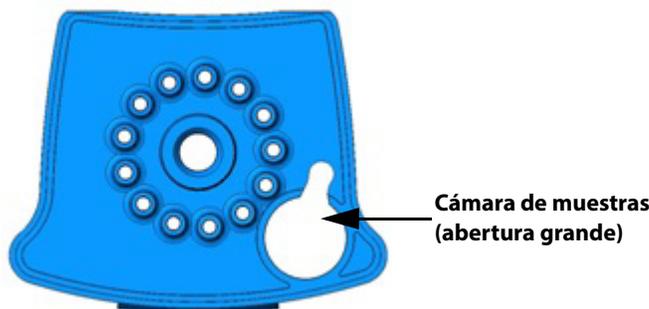


Figura 1. Cartucho del Xpert MRSA (vista superior).

10.2 Inicio de la prueba

Importante Antes de iniciar la prueba, compruebe que se ha importado al software GeneXpert el archivo de definición del ensayo Xpert MRSA.

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 MRSA. Aparecerá la ventana Crear prueba (Create Test). El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge SN) y Fecha de caducidad (Expiration Date).
6. En el cuadro Id. muestra (Sample ID), escanee o escriba la identificación de la muestra. Asegúrese de que escribe 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. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
10. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
11. Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.

10.3 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*.

11 Control de calidad

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

Control de procesamiento de muestras (SPC): Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC contiene esporas de *Bacillus globigii* en forma de una torta de esporas secas que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado del SARM. El SPC comprueba que se ha producido la lisis del SARM, si los microorganismos están presentes, y verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a las muestras del ensayo de PCR en tiempo real. El SPC debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

Control de comprobación de la sonda (PCC): Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert Dx mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los fluoróforos. La comprobación de la sonda se considera superada si cumple los criterios de aceptación asignados.

Controles externos Puede utilizarse: KWIK-STIK™ (MicroBioLogics, n.º de catálogo 0158 MRSA como control positivo y n.º de catálogo 0371 MSSE como control negativo) para la formación de usuarios, para pruebas de aptitud y como CC externo del sistema GeneXpert Dx. Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda. Siga el procedimiento para controles externos de MicroBioLogics que se describe a continuación:

1. Abra la bolsa rasgándola por la muesca y retire el KWIK-STIK.
2. Comprima la parte inferior de la ampolla del tapón para que salga el líquido hidratante.
3. Sujete verticalmente y de golpecitos para facilitar el flujo del líquido a través del cilindro hasta el fondo de la unidad que contiene el gránulo.
4. Para facilitar la disolución del gránulo de células liofilizado, aplaste el gránulo y comprima suavemente la cámara inferior.
5. Abra el KWIK-STIK para liberar el hisopo, e introduzca el hisopo en el tubo que contiene el reactivo de elución.
6. El hisopo KWIK-STIK está ahora listo para la prueba Xpert MRSA.

12 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert Dx interpola los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana Ver resultados (View Results). Los resultados posibles son:

Resultado	Interpretación
SARM POSITIVO (MRSA POSITIVE)	<p>Se detecta ADN diana de SARM (presunto positivo para colonización por SARM).</p> <ul style="list-style-type: none"> SARM—POSITIVO (MRSA—POSITIVE): La diana de SARM tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC—NC (no corresponde) (SPC—NC [not applicable]): El SPC se omite, ya que la amplificación del SARM podría competir con este control. Comprobación de sondas—SUPERADO (Probe Check—PASS): Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
SARM NEGATIVO (MRSA NEGATIVE)	<p>No se detecta ADN diana de SARM (se supone no colonizado con SARM), el SPC cumple los criterios de aceptación.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARM—NEGATIVO (MRSA—NEGATIVE): No se detecta el ADN diana de SARM. SPC—SUPERADO (SPC—PASS): El SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un valor extremo por encima del valor mínimo configurado. Comprobación de sondas—SUPERADO (Probe Check—PASS): Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de SARM, repita la prueba con un hisopo extra. El SPC no satisface los criterios de aceptación, la muestra no se procesó correctamente o la PCR se ha inhibido.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARM—NO VÁLIDO (MRSA—INVALID): No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN de SARM. SPC—NO SUPERADO (SPC—FAIL): El resultado de la diana del SARM es negativo, el Ct del SPC no está dentro del rango válido y el valor extremo está por debajo del valor mínimo configurado. Comprobación de sondas—SUPERADO (Probe Check—PASS): Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de SARM, repita la prueba con un hisopo extra. El control de comprobación de sondas falló, lo cual se debe probablemente a un tubo de reacción llenado incorrectamente, a un problema con la integridad de las sondas o a que se excedieron los límites de presión máximos.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARM—SIN RESULTADO (MRSA—NO RESULT) SPC—SIN RESULTADO (SPC—NO RESULT) Comprobación de sondas—NO SUPERADO (Probe Check—FAIL)*; todos o alguno de los resultados de la comprobación de sonda no han superado la comprobación. <p>* Si la comprobación de la sonda ha superado la comprobación, el error se debe a un fallo en los componentes del sistema.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de SARM, repita la prueba con un hisopo extra. No se obtuvieron suficientes datos para producir un resultado de la prueba (por ejemplo, el usuario detuvo una prueba que estaba en curso).</p> <ul style="list-style-type: none"> SARM—SIN RESULTADO (MRSA—NO RESULT) SPC—SIN RESULTADO (SPC—NO RESULT) Comprobación de sondas—NC (no corresponde) (Probe Check—NA [not applicable])

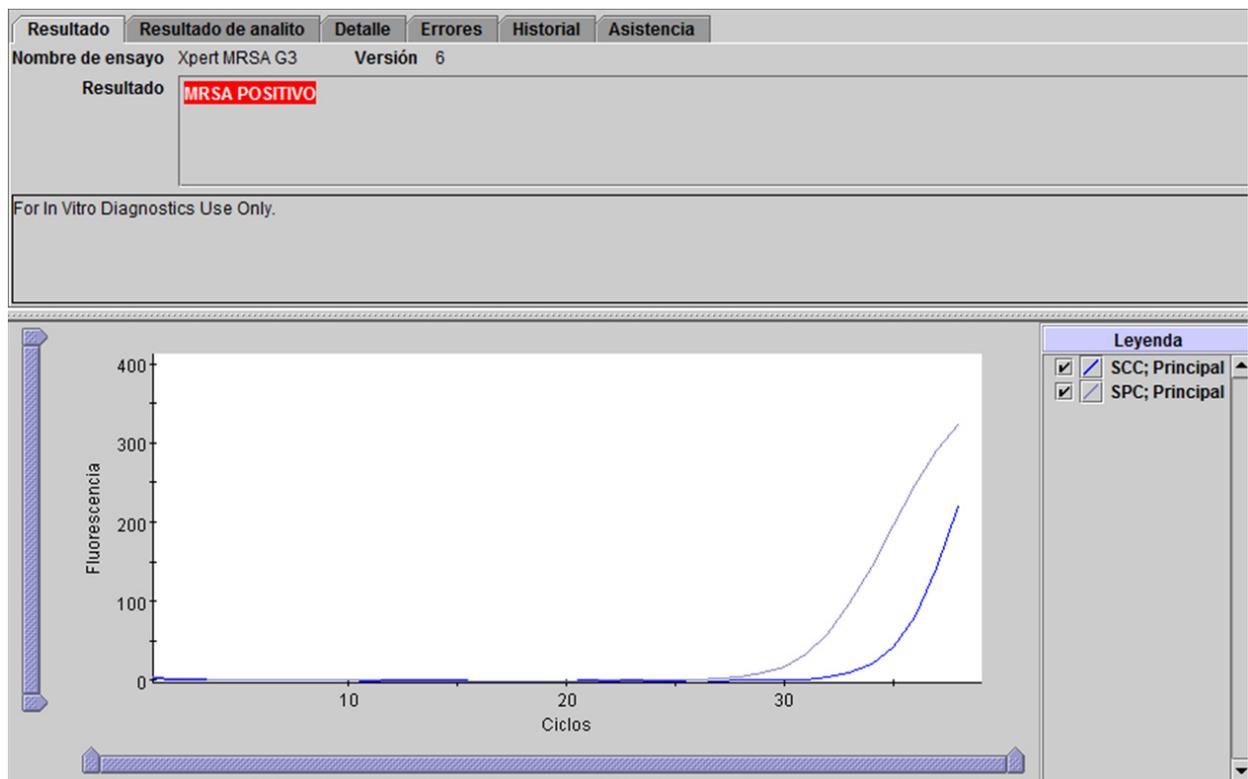


Figura 2. Ejemplo de un resultado SARM POSITIVO

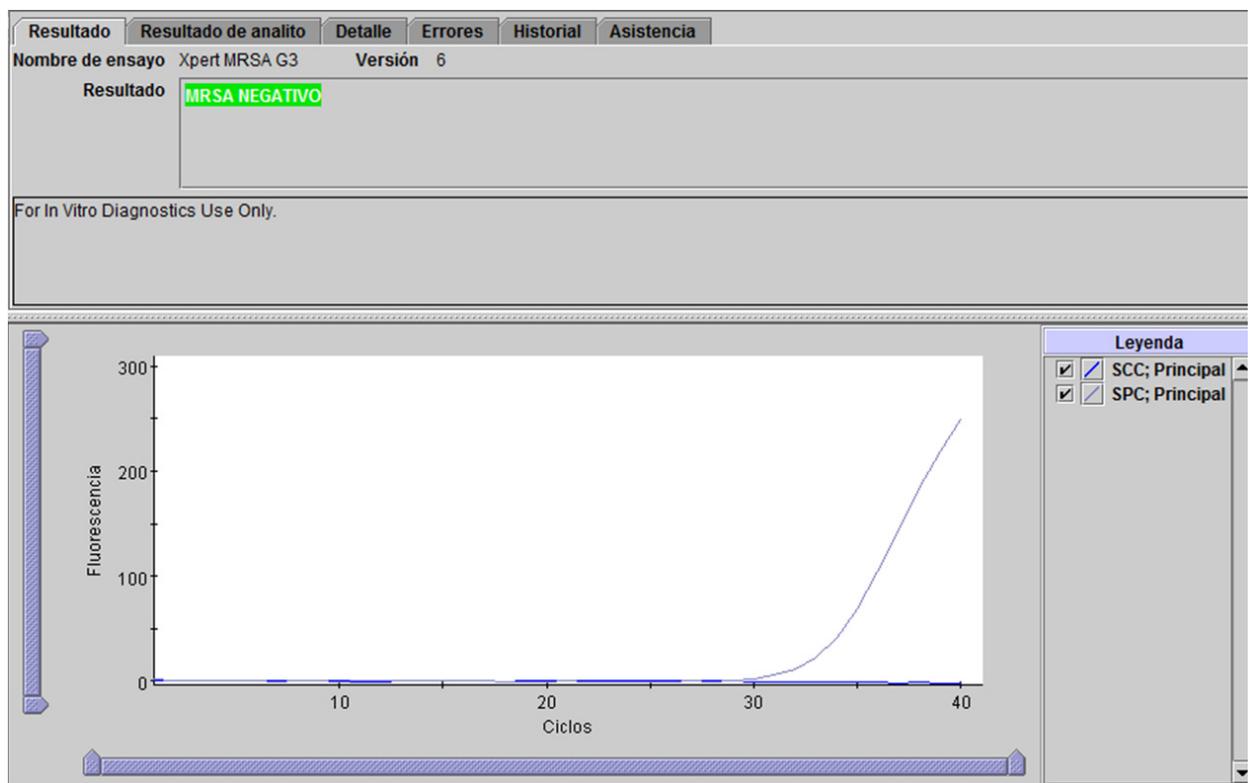


Figura 3. Ejemplo de un resultado SARM NEGATIVO

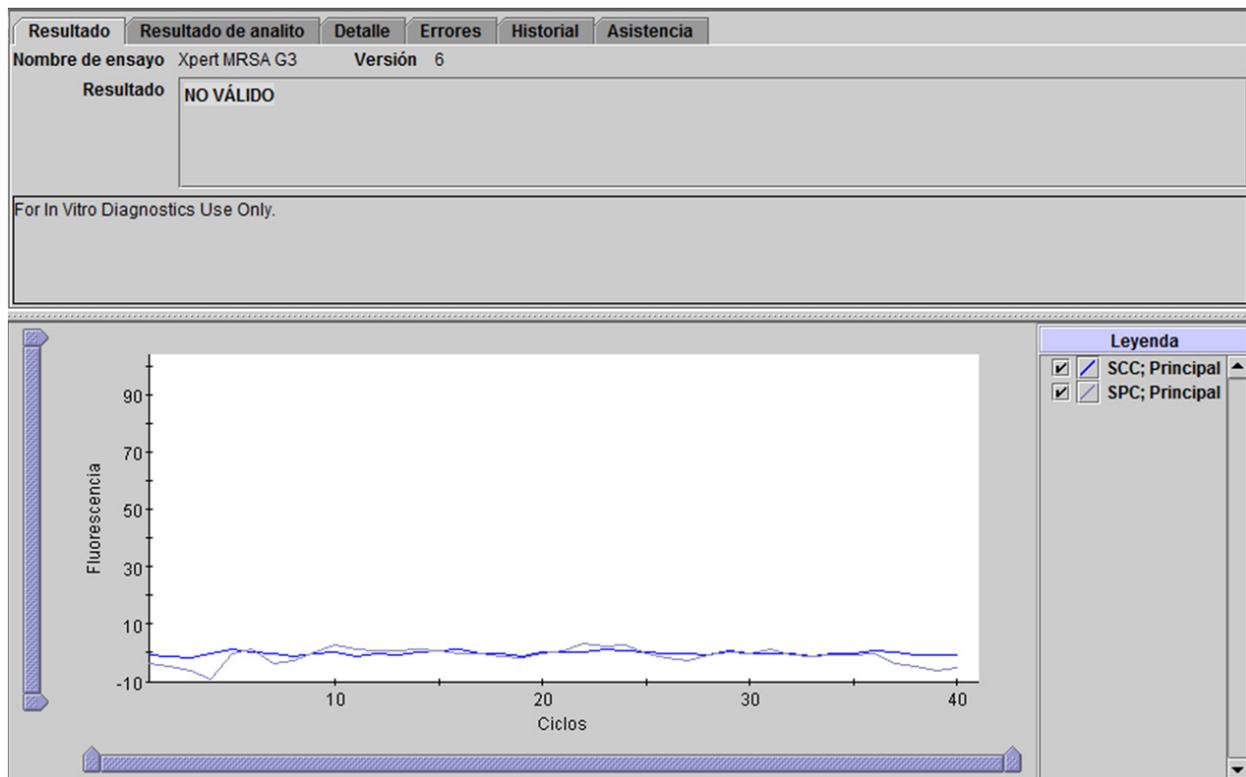


Figura 4. Ejemplo de un resultado SARM NO VÁLIDO

13 Motivos para repetir el ensayo

Repita la prueba usando un cartucho nuevo y reactivo de elución nuevo (no vuelva a utilizar el cartucho), o inicie los procedimientos alternativos si obtiene uno de los siguientes resultados de la prueba:

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el SPC 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.

14 Limitaciones

- El rendimiento del ensayo Xpert MRSA se validó únicamente con los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia diagnóstica de la prueba. Los resultados del ensayo Xpert MRSA deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico.
- El rendimiento del ensayo Xpert MRSA no se ha evaluado en pacientes de menos de dos años de edad.
- Las muestras de hisopos nasales obtenidas de pacientes neonatos que tienen concentraciones elevadas de estafilococos coagulasa-negativos que contienen el gen *mecA* pueden dar resultados positivos falsos debido a la presencia de una secuencia *SCCmec*.
- Pueden obtenerse resultados de la prueba erróneos 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 la prueba no detecte el número de microorganismos en la muestra. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Debido a que la detección de SARM depende del número de microorganismos presentes en la muestra, los resultados fiables dependerán de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras.

- Para la repetición del Xpert MRSA en caso de resultados **NO VÁLIDO (INVALID)**, **ERROR** y **SIN RESULTADO (NO RESULT)** deben seguirse las prácticas y políticas de cada centro. Deberá contarse con procedimientos alternativos (por ejemplo, cultivo en placas de agar escogidas con o sin incubación durante toda la noche en un caldo de enriquecimiento selectivo). Para el cultivo, las muestras de hisopo restantes deberán colocarse en sistemas de transporte adecuados y cultivarse en un plazo de 4 días.
- Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de un microorganismo viable. Sin embargo, se presupone la presencia de SARM.
- La prueba con el ensayo Xpert MRSA deberá utilizarse como complemento de otros métodos disponibles.
- Los resultados de la prueba también podrían verse afectados por un tratamiento antibiótico simultáneo. Por lo tanto, el éxito o el fracaso terapéutico no se pueden evaluar con esta prueba debido a que el ADN puede persistir tras el tratamiento antimicrobiano.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de sondas o cebadores pueden afectar a la detección de variantes de SARM nuevas o desconocidas, y producir un resultado negativo falso.

15 Sustancias interferentes

Las sustancias potencialmente interferentes evaluadas incluyeron: sangre, mucosidad y aerosoles nasales utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal o la irritación. La presencia de estas sustancias no inhibió significativamente la PCR, y no produjo resultados no válidos o erróneos.

En el estudio de investigación del ensayo Xpert MRSA, se observaron posibles sustancias interferentes (sangre, mucosidad o ambas) en 45 de las 1077 (4,2 %) muestras de hisopos nasales. De las 31 muestras que dieron un resultado equívoco en la prueba inicial, tres muestras tenían mucosidad y una muestra tenía sangre en el hisopo. Tres de las cuatro muestras produjeron resultados al repetir la prueba, mientras que una que contenía mucosidad permaneció indeterminada.

16 Valores esperados

En el estudio clínico del Xpert MRSA, se recogió un total de 1077 muestras nasales de 1077 sujetos en 7 centros de inclusión de todo Estados Unidos. La población del estudio se agrupó en sujetos de asilos de ancianos o centros de estancia prolongada, hospitalizados más de 3 días, hospitalizados 3 días o menos, clínica ambulatoria, y personal u otros. Se calculó el número y el porcentaje de casos positivos y negativos en relación con el método del cultivo de referencia; los resultados se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 1. Valores esperados para SARM en estudios de diferentes poblaciones

Grupo	N positivos (%)	N negativos (%)	Total (%)^a
Residencias de ancianos, centros de media y larga estancia	62 (25,5)	181 (74,5)	243 (22,6)
Hospitalizado >3 días	61 (23,0)	204 (77,0)	265 (24,7)
Hospitalizado = 3 días	29 (13,1)	193 (86,9)	222 (20,7)
Clínica ambulatoria	46 (17,7)	214 (82,3)	260 (24,2)
Personal y otros	11 (12,9)	74 (87,1)	85 (7,9)
Total	209 (19,4)	866 (80,6)	1075

a. Dos sujetos hospitalizados que habían dado positivo en el cultivo tenían fechas de ingreso desconocidas.

17 Eficacia diagnóstica

17.1 Eficacia clínica

Las características de rendimiento del ensayo Xpert MRSA se determinaron en un estudio de investigación prospectivo multicéntrico en siete instituciones por comparación del ensayo de SARM en el sistema GeneXpert (ensayo Xpert MRSA) con una segunda prueba de amplificación de ácidos nucleicos (nucleic acid amplification test, NAAT) aprobada por la FDA, y cultivo enriquecido, el método de cultivo más sensible. Los sujetos incluyeron personas y personal médico con riesgo de colonización nasal. Cada sujeto se incluyó en el estudio solo una vez. Se excluyeron del estudio los sujetos que habían recibido antibióticos nasales tópicos o sistémicos en el período de 48 horas a una semana antes de la inclusión en el estudio, los menores de 2 años y los sujetos para quienes la recogida de hisopos nasales estaba contraindicada. Solo se incluyó a los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Se recogieron hisopos nasales de cada sujeto. Un hisopo se analizó mediante el ensayo Xpert MRSA y el otro con la segunda prueba NAAT aprobada por la FDA. Se realizaron los dos tipos de pruebas NAAT en cada centro participante y un hisopo adicional se envió a un laboratorio centralizado para la prueba de cultivo.

En el laboratorio centralizado, el hisopo se frotó directamente en una placa de agar cromógeno selectivo con cefoxitina y la placa se incubó durante 24 a 48 horas a 35 °C ± 2 °C. El hisopo se transfirió a un caldo de soja tripticasa (TSB) con un 6,5 % de cloruro sódico y se incubó durante 18 a 24 horas a 35 °C ± 2 °C. Si la estriación directa fue negativa a las 24 horas, se frotó TSB enriquecido sobre otra placa de agar cromógeno con cefoxitina y se incubó durante 24 a 48 horas a 35 °C ± 2 °C. La confirmación de las colonias presuntamente positivas de cualquiera de los dos métodos de cultivo se realizó con una prueba de coagulasa en tubo y tinción de Gram.

El rendimiento del ensayo Xpert MRSA y de la segunda prueba NAAT aprobada por la FDA se calculó en relación con los resultados del cultivo del laboratorio central (cultivo de referencia).

17.2 Resultados generales

Un total de 1077 sujetos aptos (una muestra por paciente) se sometieron a análisis de SARM con el Xpert MRSA, y una 2ª prueba NAAT aprobada por la FDA y cultivo. El Xpert MRSA identificó el 86,3 % de las muestras positivas para SARM y el 94,9 % de las muestras negativas para SARM en relación con el método del cultivo de referencia. Para los sujetos analizados, el valor predictivo positivo fue del 80,5 % y el valor predictivo negativo fue del 96,6 %.

Tabla 2. Xpert MRSA frente al método del cultivo de referencia

		Cultivo			
		+	-		
Xpert MRSA	+	182	44	226	Concordancia positiva: 86,3 %
	-	29	819	848	Concordancia negativa: 94,9 %
		211	863	1074 ^a	VPP ^b : 80,5 %
					VPN ^c : 96,6 %

- a. 3 muestras no produjeron resultados con el ensayo Xpert tras dos intentos.
 b. Valor predictivo positivo
 c. Valor predictivo negativo

Cuando se comparó con el método de cultivo directo (los hisopos se frotran directamente sobre placas de agar cromógeno selectivo con cefoxitina sin enriquecer con TSB y se incuban durante 24 a 48 horas a 35 °C ± 2 °C), el Xpert MRSA identificó el 94,3 % de las muestras positivas para SARM y el 93,2 % de las muestras negativas para SARM; el valor predictivo positivo fue del 73,0 % y el valor predictivo negativo fue del 98,8 %.

Tabla 3. Xpert MRSA frente al método de cultivo directo

		Cultivo directo			
		+	-		
Xpert MRSA	+	165	61	226	Concordancia positiva: 94,3 %
	-	10	838	848	Concordancia negativa: 93,2 %
		175	899	1074	VPP ^a : 73,0 %
					VPN ^b : 98,8 %

- a. Valor predictivo positivo
 b. Valor predictivo negativo

Las tablas siguientes muestran el rendimiento del Xpert MRSA y la prevalencia de SARM en cada centro clínico en comparación con los métodos de cultivo de referencia y cultivo directo.

Tabla 4. Rendimiento del Xpert MRSA por centro en comparación con el método del cultivo de referencia

Centro	Prevalencia de SARM ^a	Concordancia positiva (n) (IC del 95 %) ^b	Concordancia negativa (n) (IC del 95 %) ^c	Núm. de resultados indeterminados
1	20,2 % (78/387)	87,2 % (n=78) (77,7-93,7 %)	93,9 % (n=309) (90,6-96,3 %)	10
2	5,2 % (3/58)	100,0 % (n=3) (29,2-100,0 %)	98,2 % (n=55) (90,3-100,0 %)	3
3	44,4 % (12/27)	91,7 % (n=12) (61,5-99,8 %)	100,0 % (n=15) (78,2-100,0 %)	3
4	12,3 % (20/162)	80,0 % (n=20) (56,3-94,3 %)	97,2 % (n=142) (92,9-99,2 %)	9
5	20,5 % (46/224)	89,1 % (n=46) (76,4-96,4 %)	94,9 % (n=178) (90,6-97,7 %)	1
6	22,3 % (42/188)	81,0 % (n=42) (65,9-91,4 %)	93,2 % (n=146) (87,8-96,7 %)	6
7	35,7 % (10/28)	90,0 % (n=10) (55,5-99,8 %)	94,4 % (n=18) (72,7-99,9 %)	2
Total	19,6 % (211/1074)	86,3 % (n=211) (80,9-90,6 %)	94,9 % (n=863) (93,2-96,3 %)	34

a. Determinado a partir de los resultados obtenidos con el método del cultivo de referencia

b. Número de positivos determinado por el método del cultivo de referencia

c. Número de negativos determinado por el método del cultivo de referencia

Tabla 5. Rendimiento del Xpert MRSA por centro — Comparación con el método de cultivo directo

Centro	Concordancia positiva	Concordancia negativa
1	95,4 % (87,1-99,0 %)	92,2 % (88,8-94,9 %)
2	100,0 % (29,2-100,0 %)	98,2 % (90,3-100,0 %)
3	91,7 % (61,5-99,8 %)	100,0 % (78,2-100,0 %)
4	81,3 % (54,4-96,0 %)	95,2 % (90,4-98,1 %)
5	94,9 % (82,7-99,4 %)	93,0 % (88,3-96,2 %)
6	97,1 % (84,7-99,9 %)	92,9 % (87,6-96,4 %)
7	100,0 % (54,1-100,0 %)	81,8 % (59,7-94,8 %)
Total	94,3 % (89,7-97,2 %)	93,2 % (91,4-94,8 %)

El rendimiento del Xpert MRSA, la 2ª NAAT aprobada por la FDA y el método de cultivo directo en centros individuales en relación con el método del cultivo de referencia se presenta en las tablas siguientes.

Tabla 6. Resultados del Xpert MRSA, el método de cultivo directo y la segunda prueba NAAT aprobada por la FDA con muestras positivas para SARM por el método del cultivo de referencia

Concordancia positiva (IC del 95%)			
Centro	Xpert MRSA	2ª NAAT	Cultivo directo ^a
1	87,2 % (77,7-93,7 %)	80,8 % (70,3-88,8 %)	83,3 % (73,2-90,8 %)
2	100,0 % (29,2-100,0 %)	100,0 % (29,2-100,0 %)	100,0 % (29,2-100,0 %)
3	91,7 % (61,5-99,8 %)	83,3 % (51,6-97,9 %)	100,0 % (73,5-100,0 %)
4	80,0 % (56,3-94,3 %)	78,9 % (54,4-93,9 %)	80,0 % (56,3-94,3 %)
5	89,1 % (76,4-96,4 %)	89,1 % (76,4-96,4 %)	84,8 % (71,1-93,7 %)
6	81,0 % (65,9-91,4 %)	78,6 % (63,2-89,7 %)	81,0 % (65,9-91,4 %)
7	90,0 % (55,5-99,7 %)	100,0 % (69,2-100,0 %)	60,0 % (26,2-87,8 %)
Total	86,3 % (80,9-90,6 %)	83,3 % (77,6-88,1 %)	82,9 % (77,2-87,8 %)

a. Hisopos frotados directamente sobre placas de agar cromógeno selectivo con cefoxitina e incubados durante 24 a 48 horas a 35 °C ± 2 °C.

Tabla 7. Resultados del Xpert MRSA, el método de cultivo directo y la segunda prueba NAAT aprobada por la FDA con muestras negativas para SARM por el método del cultivo de referencia

Concordancia negativa (IC del 95%)			
Centro	Xpert MRSA	2ª NAAT	Cultivo directo ^a
1	93,9 % (90,6-96,3 %)	92,2 % (88,7-95,0 %)	100,0 % (98,8-100,0 %)
2	98,2 % (90,3-100,0 %)	98,2 % (90,3-100,0 %)	100,0 % (93,6-100,0 %)
3	100,0 % (78,2-100,0 %)	100,0 % (79,4-100,0 %)	100,0 % (79,4-100,0 %)
4	97,2 % (92,9-99,2 %)	97,9 % (93,9-99,6 %)	100,0 % (97,5-100,0 %)
5	94,9 % (90,6-97,7 %)	93,8 % (89,2-96,9 %)	100,0 % (97,9-100,0 %)
6	93,2 % (87,8-96,7 %)	94,5 % (89,5-97,6 %)	100,0 % (97,5-100,0 %)
7	94,4 % (72,7-99,9 %)	94,4 % (72,7-99,9 %)	100,0 % (81,5-100,0 %)
Total	94,9 % (93,2-96,3 %)	94,4 % (92,7-95,9 %)	100,0 % (99,6-100,0 %)

a. Hisopos frotados directamente sobre placas de agar cromógeno selectivo con cefoxitina e incubados durante 24 a 48 horas a 35 °C ± 2 °C.

18 Especificidad analítica

Se analizaron cultivos de 51 cepas de la American Type Culture Collection (ATCC) y la Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* (NARSA) que representaban especies filogenéticamente relacionadas con *S. aureus* y miembros de la flora comensal nasal, 32 cepas de estafilococos coagulasa negativos sensibles a meticilina y 12 cepas de estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina. Se analizaron tres réplicas de cada aislado a $=1 \times 10^6$ UFC/hisopo. El ensayo no detectó ninguno de estos aislados. La especificidad fue del 100 %.

19 Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica del Xpert MRSA se determinó utilizando 6 cepas de SARM que representaban los seis tipos y subtipos del SCCmec (I, II, III, IV, IVa y V). Los cultivos de estas cepas se cuantificaron y luego se diluyeron a valores que abarcaban el rango de 10 a 1000 unidades formadoras de colonias (UFC) por hisopo. Todas las diluciones se analizaron en réplicas de 4. El límite de detección obtenido para cada tipo o subtipo analizado muestra el número mínimo de UFC/hisopo al que las 4 réplicas dieron positivas. El ensayo Xpert MRSA detectó todas las cepas que representaban cassettes de SCCmec de tipo I - V.

Tabla 8. Detección del tipo de SCCmec

SCCmec	(UFC/hisopo)
tipo I	10
tipo II	10
tipo III	10
tipo V	10
tipo IV	50
tipo IVa	100

Se realizaron estudios adicionales con células de tipo II para determinar el intervalo de confianza del 95% para el límite de detección analítico (LD) de este ensayo. El límite de detección se define como el número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC) de SARM por hisopo que pueden distinguirse de forma reproducible de las muestras negativas con una confianza del 95%. Los resultados indican que el Xpert MRSA producirá un resultado positivo con una confianza del 95% para un hisopo con 80 UFC.

20 Reproducibilidad

Un grupo de muestras con concentraciones variables de SARM y *Staphylococcus epidermidis* sensible a meticilina (negativo) se analizó por triplicado en 10 días diferentes en cada uno de los tres centros (4 muestras x 3 veces/día x 10 días x 3 centros). Se utilizó un lote del kit Xpert MRSA en cada uno de los 3 centros de análisis. Los ensayos Xpert MRSA se realizaron de acuerdo con el procedimiento del Xpert MRSA.

Tabla 9. Resumen de los resultados de reproducibilidad

ID de la muestra	SARM UFC/ hisopo	MSSE UFC/ hisopo	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Concordancia total	% de concordancia total
Negativo	0	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	30/31 ^a	90/91	98,9 %
Positivo débil	117	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	27/29 ^a	87/89	97,8 %
Positivo	800	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	30/30	90/90	100,0 %
Positivo intenso	$2,6 \times 10^4$	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	30/30	90/90	100,0 %
Concordancia total			120/120	120/120	117/120	357/360	99,2 %
% de concordancia			100,0 %	100,0 %	97,5 %		

a. El ensayo Xpert MRSA se realizó accidentalmente en una muestra negativa adicional y una muestra positiva débil menos

21 Bibliografia

1. Mainous AG, Hueston WJ, Everett, CJ, Vanessa A. Diaz VA. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S. aureus* in the United States, 2001-2002. *An Family Medicine*. 2006;4(2):132-137.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
3. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA* 1999;282(19):1745-51.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases* 2001;7(2) 323-6.
5. Salgado CD et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis of Prevalence and Risk Factors. *CID* 2003;36:131.
6. 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.
7. 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).
8. 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).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

22 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

23 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.

24 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
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Representante autorizado en Suiza
	Importador
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Atención



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



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



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



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

