

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

REF XP3SARS-COV2-10

Instrucciones de uso

Para utilizar con un sistema GeneXpert[®] con pantalla táctil
que ejecute el SO de Cepheid

CE **IVD**

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2022-2023 Cepheid.

Cepheid[®], el logotipo de Cepheid, GeneXpert[®] y Xpert[®] son marcas comerciales de Cepheid, registradas en los EE. UU. y otros países.

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

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

© 2022-2023 Cepheid.

Xpert[®] Xpress CoV-2 plus

1 Nombre patentado

Xpert[®] Xpress CoV-2 plus

2 Denominación común o habitual

Xpert Xpress CoV-2 plus

3 Indicaciones

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba de RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácido nucleico del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores obtenidas de personas que cumplan con los criterios clínicos o epidemiológicos de la COVID-19, así como de personas sin síntomas ni otros motivos de sospecha de infección por COVID-19. Los resultados permiten identificar el ARN de SARS-CoV-2.

Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2; la correlación clínica con los antecedentes del paciente y otra información diagnóstica es necesaria para determinar el estado de infección del paciente. Los resultados positivos no descartan una infección bacteriana ni la coinfección con otros virus. El agente detectado podría no ser la causa definitiva de la enfermedad.

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

3.1 Usuario/entorno previsto

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

4 Resumen y explicación

El 31 de diciembre de 2019 se notificó inicialmente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un brote de enfermedad respiratoria de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.¹ Las autoridades chinas identificaron un nuevo coronavirus (2019-nCoV) que ha producido miles de infecciones confirmadas en seres humanos que se han propagado por todo el mundo desde entonces, causando una pandemia de la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19). Se han notificado casos graves de la enfermedad y algunas muertes. El Comité internacional para la taxonomía de virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) cambió en nombre del virus a SARS-CoV-2.² La COVID-19 se asocia a diversos resultados clínicos, incluidas la infección asintomática, la infección leve de las vías respiratorias altas, la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas (con neumonía e insuficiencia respiratoria) y, en algunos casos, la muerte.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba diagnóstica molecular in vitro que permite la detección y el diagnóstico del virus SARS-CoV-2, y se basa en una tecnología de amplificación de ácidos nucleicos ampliamente utilizada. La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus contiene cebadores, sondas y controles internos que se utilizan en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para la detección cualitativa in vitro de ARN del virus SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores.

El término «laboratorios cualificados» se refiere a los laboratorios en los que todos los usuarios, analistas y cualquier persona que notifique resultados obtenidos con el uso de este dispositivo sea competente en la realización de ensayos de RT-PCR en tiempo real.

5 Principio del procedimiento

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba de diagnóstico *in vitro* automatizada para la detección cualitativa de ARN vírico del SARS-CoV-2. La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se realiza en los GeneXpert system with touchscreen. Los cebadores y las sondas de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus están diseñados para amplificar y detectar secuencias exclusivas de los genes de la nucleocápside (N), de la envoltura (E) y de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP) de genoma del virus SARS-CoV-2.

El GeneXpert system with touchscreen automatiza e integra la preparación de la muestra, la extracción y amplificación del ácido nucleico, y la detección de las secuencias diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de RT-PCR y PCR en tiempo real. El sistema consta de un instrumento, pantalla táctil y software precargado para realizar las pruebas y mostrar los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos desechables de un solo uso, que contienen los reactivos para la RT-PCR y alojan los procesos de la RT-PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa del sistema, consulte el *GeneXpert System with Touchscreen Operator Manual*.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus incluye reactivos para la detección de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores. El cartucho que utiliza el instrumento GeneXpert incluye, además, un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC). El SPC está presente para controlar el procesamiento adecuado de la muestra y monitorizar la presencia de posibles inhibidores en la reacción de RT-PCR. El SPC también garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción de RT-PCR sean adecuadas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la RT-PCR funcionen correctamente. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos y el llenado del tubo de PCR, y confirma la presencia de todos los componentes de la reacción en el cartucho, lo que incluye el seguimiento de la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

La muestra se recoge y se introduce en un tubo de transporte de virus que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT™. La muestra se mezcla brevemente por inversión rápida del tubo de recogida 5 veces. Con la pipeta de transferencia suministrada, se transfiere la muestra a la cámara de muestras del cartucho de Xpert Xpress CoV-2 plus. El cartucho GeneXpert se carga en el instrumento GeneXpert, donde la muestra se procesa automáticamente, sin intervención del usuario, y se lleva a cabo la RT-PCR en tiempo real para la detección del ARN del virus.

6 Materiales suministrados

El kit de Xpert Xpress CoV-2 plus contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

Xpert Xpress CoV-2 plus Cartuchos de con tubos de reacción integrados	10
Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio)	1,0 ml por cartucho
Reactivo de unión	1,0 ml por cartucho
Reactivo de elución	2,0 ml por cartucho
Reactivo de lavado	0,5 ml por cartucho
Pipetas de transferencia desechables	10–12 por kit
Octavilla	1 por kit
<ul style="list-style-type: none">Instrucciones para localizar el archivo de definición del ensayo (ADF) y la documentación, p. ej., las instrucciones de uso en www.cepheid.com.	
Instrucciones de consulta rápida	2 por kit

Para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress

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

Nota El estabilizador de proteínas de 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 mortem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

7 Conservación y manipulación

- Almacene los cartuchos de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus a 2-28 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice cartuchos húmedos o que presenten fugas.

8 Material requerido pero no suministrado

- Hisopo de microcerdas de nylon (Copan REF 502CS01, 503CS01) o equivalente
- Medio de transporte de virus, 3 ml
- Solución salina al 0,85-0,9 % (p/v), 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (REF de Cepheid SWAB/B-100, REF de Copan 305C) o equivalente
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (REF de Cepheid SWAB/F-100, REF de Copan 346C) o equivalente
- Instrumento GeneXpert, pantalla táctil con escáner de código de barras incorporado y manual del operador
- Cepheid OS

9 Materiales disponibles pero no suministrados

Controles externos ZeptoMetrix®

- Control externo para análisis de coronavirus 2 asociado con el SARS (SARS-CoV-2), N.º de catálogo NATSARS(COV2)-ERC
- Control negativo de coronavirus 2 asociado con el SARS (SARS-CoV-2), N.º de catálogo NATSARS(COV2)-NEG

Medio de recogida y conservación molecular eNAT de Copan Italia S.p.A (Brescia, IT)

- Medio de recogida y conservación molecular eNAT, medio de 2 ml en tubo + Copan Minitip FLOQSwab en bolsa desprendible, N.º de catálogo Copan 6U074S01
- Medio de recogida y conservación molecular eNAT, medio de 2 ml en tubo + Copan Regular FLOQSwab en bolsa desprendible, N.º de catálogo Copan 6U073S01

10 Advertencias y precauciones

10.1 General

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como agentes capaces de transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben manipularse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)⁴ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁵ de Estados Unidos.

- Siga los procedimientos de seguridad establecidos por la institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Consulte el prospecto de Copan eNAT® para obtener información de seguridad y manipulación.
- Evite el contacto directo entre el tiocianato de guanidina y el hipoclorito de sodio (lejía) u otros reactivos altamente reactivos, como ácidos y bases. Estas mezclas podrían liberar gases nocivos.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Consulte al personal encargado de los residuos medioambientales de la institución cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados, que pueden contener material amplificado. Este material puede mostrar características de residuos peligrosos según la Ley de Recuperación y Conservación de Recursos (RCRA) de la EPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) y necesitar requisitos específicos para su eliminación. Compruebe los reglamentos regionales y locales, ya que pueden ser diferentes a los reglamentos de eliminación nacionales. Las instituciones deben consultar los requisitos de eliminación de residuos peligrosos de sus países respectivos.

10.2 Muestras

Para asegurar la integridad de las muestras, mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante su transporte (consulte el Apartado 12, Recogida, transporte y conservación de las muestras). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.

10.3 Ensayo/reactivo

- No abra la tapa del cartucho de Xpert Xpress CoV-2 plus, excepto cuando vaya a añadir la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados indeterminados.
- No coloque la etiqueta de identificación de la muestra sobre la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras del cartucho.
- No utilice cartuchos con etiquetas de código de barras dañadas.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- No utilice los reactivos después de su fecha de caducidad.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se utiliza para procesar una sola prueba. No reutilice los cartuchos procesados.
- Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes entre la manipulación de una muestra y la de la siguiente.
- En caso de un derrame de muestras o controles, póngase guantes y utilice toallitas de papel para absorber el derrame. A continuación, limpie a fondo la zona contaminada con una solución al 10 % de lejía de uso doméstico recién preparada. Deje un mínimo de dos minutos de tiempo de contacto. Asegúrese de que el área de trabajo esté seca antes de usar etanol desnaturalizado al 70 % para eliminar los residuos de lejía. Espere a que la superficie esté completamente seca antes de continuar. O bien, siga los procedimientos habituales del centro en caso de contaminación o derrame. Siga las recomendaciones del fabricante para la descontaminación de los equipos.

11 Peligros químicos^{6,7}

- Palabra de advertencia: ATENCIÓN
- **Declaraciones de peligro del SGA de Naciones Unidas:**
 - Nocivo en caso de ingestión.
 - Puede ser nocivo en contacto con la piel.
 - Provoca irritación ocular.
- **Declaraciones de peligro del SGA de Naciones Unidas:**
 - Prevención

- Lavarse concienzudamente las manos tras la manipulación.
- Respuesta
 - Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
 - 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.

12 Recogida, transporte y conservación de las muestras

La recogida, conservación y transporte correctos de las muestras son fundamentales para la eficacia diagnóstica de esta prueba. Si las muestras se recogen, manipulan o transportan incorrectamente, es posible que se obtengan resultados falsos. Consulte el procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos en el Apartado 12.1, y el procedimiento de recogida de hisopos nasales anteriores en el Apartado 12.2.

Las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores pueden almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) en medio de transporte de virus, solución salina o medio eNAT durante un máximo de 48 horas antes de realizar la prueba en el GeneXpert Instrument Systems. O bien, las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores pueden almacenarse refrigeradas (2-8 °C) durante un máximo de siete días en medio de transporte de virus o solución salina o medio eNAT antes de realizar la prueba en el GeneXpert Instrument Systems.

Las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores recogidas en solución salina y eNAT no deben congelarse. Consulte la Guía de bioseguridad en el laboratorio de la OMS relacionada con la enfermedad causada por el coronavirus de 2019 (COVID-19).

12.1 Procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos

1. Introduzca el hisopo en una fosa nasal hasta la nasofaringe posterior (consulte la Figura 1).



Figura 1. Recogida de hisopos nasofaríngeos

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

12.2 Procedimiento de recogida de hisopos nasales anteriores

1. Introduzca un hisopo nasal 1 a 1,5 cm en una fosa nasal. Haga girar el hisopo en contacto con el interior de la fosa nasal durante 3 segundos, al mismo tiempo que aplica presión con un dedo en el exterior de la fosa nasal (consulte la Figura 2).

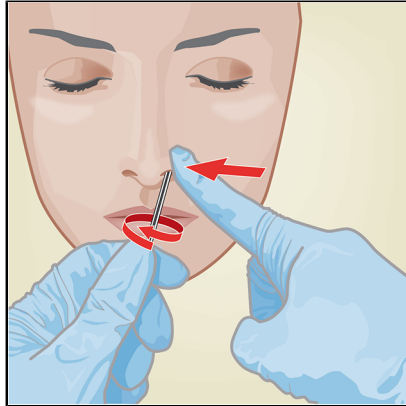


Figura 2. Recogida de hisopo nasal anterior en la primera fosa nasal

2. Repita el procedimiento en la otra fosa nasal con el mismo hisopo, aplicando presión externa en el exterior de la otra fosa nasal (consulte la Figura 3). Para evitar la contaminación de muestras, no toque con la punta del hisopo nada que no sea el interior de la fosa nasal.

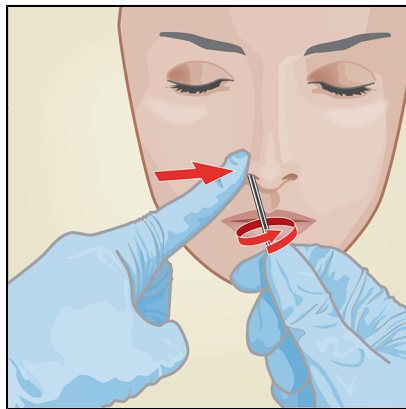


Figura 3. Recogida de hisopo nasal anterior en la segunda fosa nasal

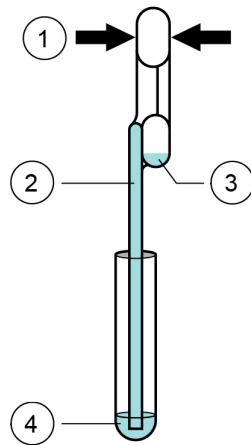
3. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

13 Procedimiento

13.1 Preparación del cartucho

Nota Importante: Inicie la prueba antes de que transcurran 30 minutos desde que añadió la muestra al cartucho.

1. Saque un cartucho del envase.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestra esté cerrado.
3. Mezcle la muestra invirtiendo rápidamente el tubo de transporte de muestras 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Extraiga la pipeta de transferencia de su envoltura.
6. Apriete por completo el bulbo superior de la pipeta de transferencia y ponga la punta de la pipeta en el tubo de transporte de muestra (consulte la Figura 4).



Número	Descripción
1	Apriete aquí
2	Pipeta
3	Bulbo con depósito de desbordamiento
4	Muestra

Figura 4. Pipeta de transferencia

7. Sulte lentamente el bulbo superior de la pipeta para llenar esta antes de extraerla del tubo. Después de llenar la pipeta, podrá ver el exceso de muestra en el bulbo con depósito de desbordamiento de la pipeta (consulte la Figura 4). Compruebe que la pipeta no tenga burbujas.
8. Para transferir la muestra al cartucho, apriete de nuevo el bulbo superior de la pipeta de transferencia por completo para vaciar el contenido de la pipeta en la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la Figura 5. Deseche la pipeta usada.



Figura 5. Xpert Xpress CoV-2 plus Cartucho de (vista superior)

Nota

Dispense todo el volumen de líquido en la cámara de muestras. Pueden producirse resultados negativos falsos si no se añade suficiente volumen de muestra al cartucho.

9. Cierre la tapa del cartucho.

13.2 Controles externos

Los controles externos descritos en el Apartado 9 están disponibles, pero no se suministran y pueden utilizarse de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, provinciales/regionales y nacionales, según corresponda.

Para analizar un control utilizando la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus, lleve a cabo los pasos siguientes:

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

4. Con una pipeta de transferencia limpia, transfiera una extracción de la muestra de control externo a la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la Figura 5.
5. Cierre la tapa del cartucho.

14 Inicio de la prueba en Cepheid OS 1.0

Importante Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema contenga módulos con la versión 1.0 o superior del Cepheid OS Software, y de que se haya importado el archivo de definición del ensayo del Xpert Xpress SARS-CoV-2 al software.

Importante Este apartado enumera los pasos predeterminados para utilizar el sistema GeneXpert con pantalla táctil. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert con pantalla táctil*.

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

1. Encienda el sistema GeneXpert con pantalla táctil:
 - a) Encienda el instrumento GeneXpert II o GeneXpert IV. El interruptor de alimentación se encuentra en la parte posterior del instrumento. Ponga el interruptor en la posición de **encendido (I)**.
 - b) Encienda el sistema GeneXpert con pantalla táctil. El interruptor de alimentación se encuentra en la parte posterior del Pod. Ponga el interruptor en la posición de **encendido (I)**.
2. Inicie una sesión en el Cepheid OS Software con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la pantalla Inicio (Home), toque **Nueva prueba (New test)**.
4. Introduzca una Id. muestra (Sample ID).
5. Pulse **CONTINUAR (CONTINUE)** y **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
6. Introduzca la Id. muestra (Sample ID).
7. Pulse **CONTINUAR (CONTINUE)** y **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
8. Escanee el código de barras del cartucho. Mantenga el cartucho a unos 10 cm (4 pulg.) del escáner.

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

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

Nota No apague ni desenchufe los instrumentos mientras se está realizando una prueba. Si el ordenador del Pod o el instrumento GeneXpert se apaga o se desenchufa, la prueba se detendrá.

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

15 Visualización de resultados en Cepheid OS 1.0

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones más detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert con pantalla táctil*.

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

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

16 Inicio de la prueba en Cepheid OS 2.1 o superior

Antes de comenzar la prueba, asegúrese de que:

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

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

1. Encienda el sistema GeneXpert con pantalla táctil
2. Inicie sesión en el software del sistema con su nombre de usuario y contraseña.
3. En la pestaña Módulos, toque **Iniciar prueba**.
4. Siga las indicaciones en pantalla para crear una nueva prueba e introducir la información del paciente y la muestra.
5. Escanee o introduzca manualmente el número de serie del cartucho. Si está escaneando, mantenga el cartucho a unos 3-7 cm (1-3 pulgadas) del escáner. El escáner proyecta una cruz verde que debe centrar en el código de barras. El escaneado finaliza cuando se oye un pitido audible. Toque **Continuar**.
6. Seleccione la prueba deseada y toque **Continuar**.
7. Vea el vídeo de preparación del cartucho, si es necesario.
8. En la pantalla Confirmar, revise todos los datos y toque **Confirmar**.
9. Abra la puerta del módulo situada debajo de la luz verde parpadeante e inserte el cartucho.
10. Cierre por completo la puerta del módulo del cartucho presionando hasta que se bloquee. Se inicia la prueba.
11. Cuando haya finalizado una prueba, aparece la pantalla **Resumen de resultados**. Abra la puerta del módulo y retire el cartucho.
12. Deseche el cartucho usado en el recipientes de residuos adecuado, de acuerdo con las prácticas habituales del centro.

17 Visualización de resultados en Cepheid OS 2.1 o superior

La pantalla de resultados del sistema GeneXpert con pantalla táctil interpretará automáticamente los resultados de las pruebas y los mostrará claramente en la ventana **Ver resultados**.

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

18 Controles internos

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

Control de procesamiento de muestras (SPC): Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC verifica que el procesamiento de la muestra es 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 la sonda (Probe Check Control, 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. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

19 Controles externos

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

Cepheid recomienda que todos los laboratorios realicen un control de calidad externo con cada nuevo lote y envío de reactivos, como mínimo, mientras se realiza la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus.

Si no se obtienen los resultados esperados para los materiales de control externo, repita los controles externos antes de emitir los resultados del paciente. Si, tras la repetición, no se obtienen los resultados esperados para los materiales de control externo, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid.

20 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert interpreta automáticamente los resultados y los muestra claramente en la ventana **Ver resultados (View Results)**. La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus proporciona los resultados de la prueba basándose en la detección de tres dianas génicas, según los algoritmos que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados posibles de

Texto de resultado	N2	E	RdRP	SPC
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+	+	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+/-	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+/-	+	+/-
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	-	-	-	+
NO VÁLIDO (INVALID)	-	-	-	-

Consulte la Tabla 2 para interpretar las declaraciones de resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus.

Tabla 2. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados e interpretación de la prueba

Resultado	Interpretación
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Una o más dianas de ácido nucleico del SARS-CoV-2 (N2, E o RdRP) tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque podría haber tenido lugar la amplificación de la diana del coronavirus. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>No se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Las dianas de ácido nucleico del SARS-CoV-2 (N2, E y RdRP) no tienen un Ct dentro del rango válido ni un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. SPC: SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación. No puede determinarse la presencia o ausencia de los ácidos nucleicos de SARS-CoV-2. Repita la prueba según las indicaciones del Apartado 21.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NO SUPERADO (FAIL); las dianas de ácido nucleico del SARS-CoV-2 no tienen un Ct dentro del rango válido y tienen un punto extremo por debajo del valor mínimo configurado. La(s) curva(s) de amplificación para uno o más genes diana (E, N2 o RdRP) no cumple(n) los criterios de aceptación. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.

Resultado	Interpretación
ERROR	<p>La presencia o ausencia del SARS-CoV-2 no puede determinarse. Repita la prueba según las indicaciones del Apartado 21.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)^a; uno o todos los resultados de comprobación de la sonda son No superado.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>La presencia o ausencia del SARS-CoV-2 no puede determinarse. Repita la prueba según las indicaciones del Apartado 21.2. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) ● Comprobación de la sonda: N/A (NA) (no aplicable).

^a Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus incluye una función de terminación precoz del ensayo (EAT), que proporciona resultados en menos tiempo cuando las muestras tienen títulos altos, si la señal del ácido nucleico diana alcanza un umbral predeterminado antes de que se hayan completado 45 ciclos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Cuando los títulos de SARS-CoV-2 sean suficientemente altos para iniciar la función de EAT (terminación precoz del ensayo), es posible que la curva de amplificación de la diana adicional o el SPC no sea visible y que no se notifiquen sus resultados.

21 Repetición de pruebas

21.1 Motivos para repetir el ensayo

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba una vez de acuerdo con las instrucciones del Apartado 21.2.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC no superó la comprobación o que la(s) curva(s) de amplificación de uno o más genes diana (E, N2 o RdRP) no cumple(n) los criterios de aceptación. La muestra no se procesó correctamente, la PCR se inhibió o la muestra no se recogió correctamente.
- Un resultado de **ERROR** puede deberse, entre otras cosas, a un fallo del control de comprobación de la sonda, a un fallo de algún componente del sistema o a que se excedieron los límites máximos de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el cartucho no superó la prueba de integridad, el operador detuvo una prueba que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

Si un control externo deja de actuar según lo esperado, repita la prueba con el control externo o póngase en contacto con Cepheid para recibir asistencia.

21.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba de un resultado indeterminado (**NO VÁLIDO [INVALID], SIN RESULTADO [NO RESULT] o ERROR**), utilice un cartucho nuevo.

Use la muestra sobrante del tubo de medio de transporte de muestras original o un nuevo tubo de control externo.

1. Póngase un par de guantes limpios. Obtenga un cartucho nuevo de Xpert Xpress CoV-2 plus y una pipeta de transferencia nueva.
2. Confirme que el tubo de transporte de muestra o el tubo de control externo estén cerrados.
3. Mezcle la muestra, invirtiendo rápidamente el tubo de medio de transporte de muestra o el tubo de control externo 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra o del tubo de control externo.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Con una pipeta de transferencia limpia (suministrada), transfiera la muestra (una extracción) a la cámara de muestras que tiene la abertura grande en el cartucho.
6. Cierre la tapa del cartucho.

22 Limitaciones

- La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus solo se ha determinado con muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopo nasales anteriores. No se han evaluado otros tipos de muestras que no sean de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores y se desconoce la eficacia diagnóstica.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se estableció sobre la base de la evaluación de un número limitado de muestras clínicas. La eficacia clínica no se ha establecido en todas las variantes circulantes, pero se prevé que refleje las variantes prevalentes en circulación en el momento y el lugar de la evaluación clínica. La eficacia en el momento de la prueba puede variar según las variantes circulantes, incluidas las nuevas cepas emergentes del SARS-CoV-2 y su prevalencia, que cambia con el tiempo.
- La eficacia diagnóstica de este producto no se ha evaluado en una población vacunada contra la COVID-19 o que haya recibido tratamiento para la COVID 19.
- Los resultados negativos no descartan la infección por SARS-CoV-2, y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.
- Se pueden obtener falsos negativos si el virus está presente en concentraciones inferiores al límite de detección del análisis.
- Los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus deben correlacionarse con la historia clínica, los datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico que evalúa al paciente.
- Al igual que ocurre con cualquier prueba molecular, las mutaciones en las regiones diana de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus pueden afectar a la unión de los cebadores o las sondas, y hacer que falle la detección de la presencia del virus.
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos víricos o bacterianos.

- La eficacia diagnóstica de esta prueba se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Se pueden obtener resultados de prueba erróneos como consecuencia de una recogida incorrecta de la muestra; un seguimiento inadecuado de los procedimientos recomendados de recogida, manipulación o conservación de muestras; un error técnico o la confusión de las muestras. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- El ácido nucleico vírico puede persistir *in vivo*, independientemente de la infectividad del virus. La detección de los analitos diana no implica que los virus correspondientes sean infecciosos, ni que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- Esta prueba se ha evaluado para uso exclusivo con material de muestras de origen humano.
- La prueba es de carácter cualitativo y no proporciona un valor cuantitativo del microorganismo presente detectado.
- Esta prueba no ha sido evaluada para monitorizar el tratamiento de la infección.
- Esta prueba no ha sido evaluada para la detección de la presencia de SARS-CoV-2 en sangre o hemoderivados.
- Solo se ha evaluado el efecto de las sustancias interferentes enumeradas en la etiqueta. La interferencia de otras sustancias diferentes de las descritas puede dar lugar a resultados erróneos.
- No se ha establecido la eficacia diagnóstica con medios que contienen tiocianato de guanidina (GTC) distintos de eNAT.
- La reactividad cruzada con microorganismos de las vías respiratorias distintos de los que se describen aquí puede dar lugar a resultados erróneos.

23 Eficacia clínica

23.1 Evaluación clínica: eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus en muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se evaluó utilizando muestras clínicas archivadas de hisopos nasofaríngeos (NP) e hisopos nasales (NS) anteriores en medio de transporte de virus o medio de transporte universal. Las muestras archivadas se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del analito. Se analizó un total de 164 muestras de hisopos nasofaríngeos y 111 muestras de hisopos nasales con Xpert Xpress CoV-2 plus frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE de un modo aleatorizado y enmascarado.

El porcentaje de concordancia de positivos (PCP), el porcentaje de concordancia de negativos (PCN) y la tasa de indeterminados se determinaron comparando los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus con respecto a los resultados de la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marcado CE para la diana de SARS-CoV-2.

Para las muestras de hisopos nasofaríngeos, la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus demostró un PCP y PCN del 100,0 % y 96,5 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (Apartado 23.1). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 1,8 % (3/164). Al repetir la prueba, las tres (3) muestras dieron resultados válidos. La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 0 % (0/164).

Tabla 3. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de eficacia diagnóstica de con muestras de hisopos nasofaríngeos

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	164	79	3	82	0	100,0 % (95,4 % - 100,0 %)	96,5 % (90,1 % - 98,8 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

Para las muestras de hisopos nasales, la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus demostró un PCP y PCN del 100,0 % y 100,0 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 4). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus con muestras de hisopos nasales fue del 2,7 % (3/111). Al repetir la prueba, las tres (3) muestras dieron resultados válidos. La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 0 % (0/111).

Tabla 4. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de eficacia diagnóstica de con muestras de hisopos nasales

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0 % (92,3 % - 100,0 %)	100,0 % (94,4 % - 100,0 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

Eficacia diagnóstica en muestras con mutaciones N2

La Tabla 5 indica el análisis que compara los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus en relación con los resultados de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 para las muestras con mutaciones N2.

Tabla 5. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de eficacia diagnóstica de la prueba en muestras con mutaciones N2

Muestra	Mutación	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 plus			
		Resultado de la prueba	E	N2	Resultado de la prueba	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+

^a El presunto positivo con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 se incluye como positivo en el análisis final de los datos.

Las seis (6) muestras de SARS-CoV-2 con una mutación N2 dieron resultados positivos al SARS-CoV-2 con la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Cuando se analizó con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 (comparador), una (1) muestra dio positivo y cinco (5) dieron resultados presuntos positivos. Los resultados presuntos positivos en la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 se consideraron positivos para los análisis.

23.2 Evaluación clínica: eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus en muestras asintomáticas de cribado

Un total de 125 muestras clínicas congeladas, anonimizadas y archivadas de hisopos nasales de personas asintomáticas de cribado. Estas muestras se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del analito. Las muestras de los individuos asintomáticos de cribado se analizaron con Xpert Xpress CoV-2 plus frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE de un modo aleatorizado y enmascarado. La Xpert Xpress CoV-2 plus demostró un PCP and PCN del 100,0 % y 99,0 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 6). La tasa de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 0 % (0/125).

Tabla 6. Resultados de eficacia diagnóstica de Xpert Xpress CoV-2 plus utilizando muestras de hisopos nasales de personas asintomáticas de cribado

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	125	20	1	104	0	100,0 % (83,9 % - 100,0 %)	99,0 % (94,8 % - 99,8 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

24 Eficacia analítica

24.1 Sensibilidad analítica (límite de detección) del hisopo nasofaríngeo

La sensibilidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se calculó en primer lugar con dos lotes de reactivos analizando diluciones limitantes de una cepa del virus NATrol SARS-CoV-2 diluido en una matriz clínica combinada de hisopos nasofaríngeos (NPS) negativos, siguiendo la guía del documento EP17-A2 del Instituto de Normas de Laboratorio y Clínicas (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). El LD se calculó considerando cada gen diana (E, N2 y RdRP) además de la tasa de positividad general de la prueba CoV-2 plus. El valor de LD calculado determinado por el análisis de regresión Probit se basó en el gen diana más débil (N2) y se verificó usando dos lotes de reactivos de Xpert Xpress CoV-2 plus para dos matrices clínicas de NPS (UTM/VTM, eNAT). El nivel de concentración con tasas de aciertos observadas superiores o iguales al 95 % en el estudio de determinación del límite de detección (LD) calculado fue de 200 y 70 copias/ml para la diana RdRP y la diana E, respectivamente. El LD del virus SARS-CoV-2 verificado para las respectivas matrices clínicas de NPS se resumen en la Tabla 7

Tabla 7. Xpert Xpress CoV-2 plus Límite de detección (hisopo nasofaríngeo)

Virus/cepa	Matriz de NPS	Concentración del LD de N2
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	UTM/VTM	403 copias/ml
	eNAT	
	Solución salina	

24.2 Reactividad analítica (inclusividad)

La inclusividad de los cebadores de Xpert Xpress CoV-2 plus se evaluó el 30 de junio de 2022 utilizando análisis *in silico* de los amplicones del ensayo en relación con 11 650 640 secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en la base de datos de genes GISAID para tres dianas, E, N2 y RdRP. Las 11 650 640 secuencias de SARS-CoV-2 se separaron en los linajes de interés según el linaje Pango asignado a cada genoma por GISAID, y se eliminaron las que tenían nucleótidos ambiguos. Por lo tanto, el siguiente análisis de inclusividad se centra en las secuencias combinadas no ambiguas de las variantes de interés y las variantes preocupantes a fecha 30 de enero de 2022. Estaban constituidas por 10 469 612 secuencias para la diana E, 10 587 381 secuencias para la diana N2 y 10 333 656 secuencias para la diana RdRP. La Tabla 8 resume la inclusividad prevista efectiva de los amplicones E, N2 y RdRP para las variantes de interés y las variantes preocupantes.

Tabla 8. Inclusividad prevista de los amplicones E, N2 y RdRP para las variantes de interés y las variantes preocupantes del SARS-CoV-2

Amplicón de la diana del SARS-CoV-2	Coincidencia exacta	1 discrepancia ^a	2 o más discrepancias	Inclusividad prevista
E	10 420 248 de 10 469 612 en total (99,5 %)	48 562 (0,5 %)	802 (0,01 %)	100 %
N2	10 386 068 de 10 587 381 en total (98,1 %)	196 336 (1,9 %)	4977 (0,05 %)	99,95 %
RdRP	10 247 146 de 10 333 656 en total (99,2 %)	85 373 (0,8 %)	1137 (0,01 %)	100 %

^a Está previsto que las discrepancias de un solo nucleótido no afecten a la eficacia de la prueba.

La inclusividad *in silico* de los oligonucleótidos de la sonda de Xpert Xpress CoV-2 plus para E, N2 y RdRP también se evaluó frente a las 20 coincidencias más frecuentes en la base de datos de secuencias de EpiCoV GISAID a fecha 15 de junio de 2022, constituidas por 10 310 839 para la diana E, 10 428 014 para la diana N2 y 10 178 602 para la diana RdRP.

Para cada uno de los oligonucleótidos de sonda utilizados en la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus, la Tabla 9 resume las secuencias numéricas, así como el porcentaje correspondiente de secuencias de este conjunto de datos con coincidencia exacta, 1 discrepancia/inserción y 2 o más discrepancias/inserciones en la alineación.

Tabla 9. Inclusividad prevista de las sondas E, N2 y RdRP para las variantes de interés y las variantes preocupantes del SARS-CoV-2

Sonda diana del SARS-CoV-2	Coincidencia exacta	1 discrepancia/inserción ^a	2 o más discrepancias/ inserciones	Inclusividad prevista
E	10 300 688 de 10 310 839 en total (99,9 %)	9853 (0,1 %)	22 (0,0002 %)	100 %
N2	10 351 581 de 10 428 014 en total (99,3 %)	72 957 (0,7 %)	0 (0 %)	100 %
RdRP	0	10 140 254 de 10 178 602 en total (99,6 %)	37 492 (0,4 %)	99,6 %

^a Está previsto que las discrepancias/inserciones de un solo nucleótido no afecten a la eficacia de la prueba.

Además del análisis in silico de la inclusividad de los cebadores y las sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la inclusividad de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus mediante un banco de ensayos frente a múltiples cepas del SARS-CoV-2 a concentraciones cercanas al LD analítico. En este estudio se analizó un total de 25 cepas constituidas por 5 cepas del virus SARS-CoV-2 y 20 transcritos de ARN in vitro del SARS-CoV-2 que representan cepas variantes con la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se analizaron tres réplicas para cada cepa. Todas las cepas de SARS-CoV-2 tuvieron un resultado positivo en las tres réplicas. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Reactividad analítica (inclusividad) de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus

Cepa de SARS-CoV-2	Título analizado	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1 ^a	5 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 ^{ab}	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_5574/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Australia/VIC01/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3

Cepa de SARS-CoV-2	Título analizado	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
USA/CA9/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA-PC101P/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Iceland/5/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-EC-K005299/2020 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-SEQ-221_S66_R1_001/2021 ^c	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3

a Fluido de cultivo vírico inactivado por calor

b En una de las 3 réplicas se notificó un ERROR. El ciclo se repitió con éxito para obtener tres réplicas válidas.

c Transcritos de ARN *in vitro*

24.3 Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica/reactividad cruzada de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus incluyó la evaluación del cebador y las sondas de prueba del SARS-CoV-2 con microorganismos que pueden provocar reactividad cruzada mediante análisis *in silico*. El análisis se llevó a cabo asignando las sondas y los cebadores de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus individualmente a las secuencias de microorganismos descargadas de la base de datos GISAID. Las sondas y cebadores E no son específicos para el SARS-CoV-2 y detectarán el SARS-coronavirus tanto de humanos como de murciélagos. No se prevé reactividad cruzada inesperada con otros microorganismos indicados en la lista de la Tabla 11, de acuerdo con el análisis *in silico*.

Tabla 11. Microorganismos analizados en el análisis *in silico* de la diana del SARS-CoV-2

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
Coronavirus humano 229E	Adenovirus (p. ej., C1 Ad. 71)
Coronavirus humano OC43	Citomegalovirus
Coronavirus humano HKU1	Enterovirus (p. ej., EV68)
Coronavirus humano NL63	Virus de Epstein-Barr
SARS-coronavirus	Metaneumovirus humano (hMPV)
MERS-coronavirus	Gripe A
Coronavirus del murciélago	Gripe B
	Virus del sarampión
	Paperas
	Virus paragripales 1-4
	Parechovirus
	Virus respiratorio sincitial
	Rinovirus
	<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Bordetella parapertussis</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Lactobacillus</i> sp.
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Mycoplasma genitalium</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Neisseria elongata</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>

Además del análisis *in silico* de la reactividad cruzada de los cebadores y sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus mediante un banco de ensayos del grupo de 55 microorganismos que comprenden 4 coronavirus humanos, 1 coronavirus MERS, 1 coronavirus SARS, 19 virus respiratorios diferentes, 26 bacterias respiratorias, 2 cepas de levadura, 1 cepa de hongos y 1 líquido de lavado nasal humano que representan una flora microbiana diversa presente en las vías respiratorias humanas. El grupo se analizó en diferentes mezclas de microorganismos; si una mezcla tuvo un resultado positivo, entonces cada miembro de la mezcla se habría evaluado individualmente. Se analizaron tres réplicas de cada mezcla. Una muestra se consideraba negativa si las tres réplicas eran negativas. Las cepas bacterianas y de levaduras se analizaron en concentraciones $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml, con excepción de *Chlamydia pneumoniae*, que se analizó a $1,1 \times 10^6$ UIF/ml y *Lactobacillus reuteri*, que se analizó a $1,1 \times 10^6$ copias/ml de ADN genómico. Se analizaron los virus a concentraciones $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Especificidad analítica (exclusividad) de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus

Virus de la misma familia genética	Grupo de análisis	Concentración analizada	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Coronavirus humano, 229E	1	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus humano, OC43		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
MERS-coronavirus		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Coronavirus humano, NL63	2	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus humano, HKU1 ^a	3	1,1e6 copias genómicas/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
SARS-coronavirus, Urbani ^a	4	1,1e6 copias genómicas/ml	POS	3/3	0/3	0/3
Gripe A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Gripe B (linaje Victoria), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
RSV-A, cepa: 4/2015 Aislado 1		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Adenovirus tipo 1	6	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Adenovirus tipo 7A		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Citomegalovirus		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Ecovirus	7	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Enterovirus, cepa D68 US/KY/14-18953		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus de Epstein-Barr (Virus herpes humano 4 [Hhv-4])		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus herpes simple (VHS) tipo 1		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Metaneumovirus humano (hMPV-5, tipo B1)		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				

Virus de la misma familia genética	Grupo de análisis	Concentración analizada	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Virus del sarampión		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus de las paperas		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus paragripales humanos tipo 1	8	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Virus paragripales humanos tipo 2		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus paragripales humanos tipo 3		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus paragripales humanos tipo 4		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Rinovirus tipo 1A		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Burkholderia cepacia</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida albicans</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida parapsilosis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Bordetella pertussis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		1,1e6 UIF/ml				
<i>Citrobacter freundii</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Corynebacterium xerosis</i>	10	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Escherichia coli</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Enterococcus faecalis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no virulenta)	11	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Neisseria mucosa</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Propionibacterium acnes</i> (= <i>Cutibacterium acnes</i>) Z144		1,1e6 UFC/ml				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Z139		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus aureus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1,1e6 UFC/ml				

Virus de la misma familia genética	Grupo de análisis	Concentración analizada	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<i>Streptococcus salivarius</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus sanguinis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)		1,1e6 UFC/ml				
<i>Lactobacillus reuteri</i> , F275 ^b	13	1,1e6 copias genómicas/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^b		1,1e6 copias genómicas/ml				
Lavado nasal humano combinado	14	N/A	NEG	0/3	0/3	0/3
Gripe C	15	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

^a Las muestras de ARN se analizaron en el tampón Tris-EDTA+ ((NH₄)₂)(SO₄) del ADF sin preparación de las muestras.

^b Las muestras de ADN se analizaron en una matriz de fondo simulada de hisopos nasofaríngeos/nasales utilizando todo el ADF de preparación de las muestras.

24.4 Interferencia microbiana

Se evaluó la interferencia microbiana de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus causada por la presencia de cepas bacterianas o víricas que podrían encontrarse en muestras de las vías respiratorias superiores humanas analizando un grupo de 10 microorganismos comensales, compuesto de 7 cepas víricas y 3 cepas bacterianas. Las muestras artificiales consistieron en virus de SARS-CoV-2 inseminados a 3x el límite de detección (LD) en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS) en presencia de adenovirus tipo 1C, coronavirus humano OC43, rinovirus tipo 1A, metaneumovirus humanos, virus paragripales humanos tipos 1, 2 y 3 (cada uno inseminado a 1x10⁵ unidades/ml), *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* (cada uno inseminado a 1x10⁷ UFC/ml).

Se analizaron réplicas de 8 muestras positivas con virus SARS-CoV-2 y cada combinación de cepas de interferencia microbiana potencial. Las 8 de las 8 muestras de réplicas positivas se identificaron correctamente como SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE) mediante la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. No se notificó ninguna interferencia de las cepas bacterianas o víricas comensales.

24.5 Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluaron sustancias que podrían estar presentes en la nasofaringe (o introducirse durante la recogida y manipulación de las muestras) y que podrían interferir potencialmente con la detección precisa de SARS-CoV-2 mediante pruebas directas con Xpert Xpress CoV-2 plus.

Las sustancias potencialmente interferentes en las fosas nasales y en la nasofaringe pueden incluir, entre otras: sangre, mucosidad o secreciones nasales, y medicamentos nasales o faríngeos utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal, la irritación, o los síntomas del asma y la alergia, así como antibióticos y antivirales. Se prepararon muestras positivas y negativas en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS). Se analizaron muestras negativas (n=8) en presencia de cada sustancia para determinar el efecto en el rendimiento del control de procesamiento de muestras (SPC). Se analizaron muestras positivas (N = 8) por sustancia con virus SARS-CoV-2 añadidos a una concentración de 3x el LD. Los controles eran muestras con virus SARS-CoV-2 añadidos a una concentración de 3x el LD en una matriz de NPS/NS simulada que no contenía ninguna sustancia potencialmente interferente. Las sustancias con ingredientes activos que se evaluaron se indican en la Tabla 13.

Tabla 13. Sustancias potencialmente interferentes analizadas

ID de la sustancia	Sustancia/clase	Sustancia/ingrediente activo
Sin sustancia	Control	Medio de transporte universal (UTM) Copan
Afrin	Aerosol nasal	Oximetazolina, 0,05 %
Sulfato de albuterol	Broncodilatador beta adrenérgico	Sulfato de albuterol (5 mg/ml)
Medio de transporte universal BD	Medio de transporte	Medio de transporte universal BD
Sangre	Sangre	Sangre (humana)
Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)	Medio de transporte	Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)
FluMist	FluMist®	Vacuna intranasal con virus vivo
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona
Ibuprofeno	Analgésico (antiinflamatorio no esteroideo [AINE])	Ibuprofeno
Mentol	Pastillas para la garganta, anestesia bucal y analgésico	Benzocaína, mentol
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina o porcina)
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina, tipo I-S)
Mupirocina	Antibiótico en forma de pomada nasal	Mupirocina (20 mg/g=2 %)
Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)
PHNY	Gotas nasales	Fenilefrina, 1 %
Remel M4RT	Medio de transporte	Remel M4RT
Remel M5	Medio de transporte	Remel M5
Solución salina	Aerosol nasal salino	Cloruro sódico (0,65 %)
Snuff	Tabaco	Nicotina
Tamiflu	Antivirales	Zanamivir
Tobramicina	Antibacteriano sistémico	Tobramicina
Zicam	Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, azufre (0,05 %)
Zinc	Suplemento de zinc	Gluconato de zinc

Los resultados del estudio (Tabla 14) muestran que en la mayoría de los casos, 8 de cada 8 réplicas notificaron resultados positivos para cada combinación de virus SARS-CoV-2 y sustancia analizada y no se observaron interferencias. Cuando se probó el aerosol nasal de propionato de fluticasona a 5 µg/ml, una de las 8 réplicas tuvo un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**.

Tabla 14. Virus SARS-CoV-2 probado en presencia de sustancias potencialmente interferentes

Sustancia	Concentración analizada	Número de resultados correctos/Número analizado			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Matriz de NPS/NS simulada de control (sin sustancia)	100 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Sulfato de albuterol	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Medio de transporte universal BD	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Sangre	2 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	5 µg/ml	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a
	2,5 µg/ml	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b
Ibuprofeno	21,9 mg/dl	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	0,1 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	2,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocina	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	1x10 ³ células/µl	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Solución salina	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Snuff	1 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramicina	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Zinc	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Con aerosol nasal de propionato de fluticasona a 5 µg/ml, una de las 8 réplicas tuvo un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**. A los genes diana se les asignó un Ct de 45 para el análisis estadístico. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre el Ct medio de control para cada gen diana y el Ct medio de la prueba para cada gen diana.

^b Para la sustancia con un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** (aerosol nasal de propionato de fluticasona), la concentración se redujo a la mitad y no se observaron interferencias.

24.6 Contaminación por arrastre

Se realizó un estudio para evaluar si el cartucho de Xpert Xpress CoV-2 plus autónomo de un solo uso previene el arrastre de muestras y amplicones analizando una muestra negativa inmediatamente después de analizar una muestra positiva muy alta en el mismo módulo GeneXpert. La muestra negativa utilizada en este estudio consistió en una matriz NPS/NS simulada, y la muestra positiva consistió en concentraciones altas del virus del SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inactivado a 5e4 copias/ml) insemñado en una matriz de NPS/NS negativa. La muestra negativa se analizó en un módulo GeneXpert al inicio del estudio. Tras el análisis inicial de la muestra negativa, se procesó la muestra positiva alta en el mismo módulo GeneXpert, tras lo que se procesó inmediatamente otra muestra negativa. Este proceso se repitió 20 veces en el mismo módulo, produciendo 20 muestras positivas y 21 muestras negativas para el módulo. El estudio se repitió utilizando un segundo módulo GeneXpert para un total de 40 muestras positivas y 42 muestras negativas. Las 40 muestras positivas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)** y las 42 muestras negativas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)** con la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. No se observó contaminación por arrastre de muestras o amplicones en este estudio.

25 Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se determinó en tres (3) centros con un grupo de 3 muestras, que incluía una muestra negativa, una muestra positiva baja (~1,5x LD) y una muestra positiva moderada (~3x LD). La muestra negativa consistía en una matriz simulada sin microorganismos diana ni ARN diana. Las muestras positivas eran muestras artificiales en una matriz simulada utilizando NATrol SARS-CoV-2 inactivado (ZeptoMetrix).

Las pruebas se realizaron durante seis (6) días, utilizando tres (3) lotes de cartuchos de Xpert Xpress CoV-2 plus en tres (3) centros participantes, con (2) operadores, para obtener un total de 144 observaciones por cada miembro del grupo de muestras (3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 días/lote x 2 ciclos x 2 repeticiones = 144 observaciones/miembro del grupo de muestras). Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15. Resumen de los resultados de reproducibilidad, % de concordancia

Miembro del grupo	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordancia total e IC del 95 % por miembro del grupo
	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	
Negativo	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23) ^a	100 % (47/47)	99,3 % (142/143) [96,1 % - 99,9 %]
SARS-CoV-2 Positivo bajo	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 % - 100 %]
SARS-CoV-2 Positivo moderado	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 % - 100 %]

^a Una muestra resultó indeterminada tras la prueba inicial y la repetición de la prueba, y se excluyó de los análisis.

26 Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Acceso el 9 de febrero de 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Acceso el 3 de marzo de 2020.
3. Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins.& Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acceso el 8 de septiembre de 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar la última edición). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar la última edición).
6. REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas que modifica y anula la Lista de Declaraciones de Precaución, Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE (que modifica la normativa (CE) N.º 1907/2006).
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

27 Oficinas centrales de Cepheid

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

28 Asistencia técnica

Antes de ponerse en contacto con nosotros

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

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

Notifique los incidentes graves asociados con la prueba a Cepheid y a la autoridad competente del estado miembro en el que se haya producido el incidente grave.

Servicio técnico en los Estados Unidos



















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

Servicio técnico en Francia

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

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

29 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Marca CE – Conformidad europea
	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
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Representante autorizado en Suiza
	Importador
	Sólo con receta médica



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Teléfono: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



30 Historial de revisiones

Descripción de los cambios: 302-8404, Rev. A a Rev. B

Propósito: Actualizar los pasos del software y los datos analíticos de rendimiento

Apartado	Descripción del cambio
Inicio de la prueba	Se actualizaron los pasos del software.
Visualización de los resultados	Se actualizaron los pasos del software.
Reactividad analítica (inclusividad)	Se ha actualizado la inclusividad <i>in silico</i> con datos de análisis a fecha 30 de junio de 2022.
Especificidad analítica (exclusividad)	Se ha actualizado la tabla 11 para incluir microorganismos adicionales de alta prioridad analizados mediante análisis de exclusividad <i>in silico</i> .
Historial de revisiones	Se actualizó la tabla de Historial de revisiones.