



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004604-22-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-004604-22-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROCHEM BIOCARE Argentina S.A. solicita autorización para la venta de Productos para diagnóstico in vitro denominado: Xpert MTB/XDR.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización .

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro Xpert MTB/XDR de acuerdo con lo solicitado por ROCHEM BIOCARE Argentina S.A. con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2022-109707235-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 1667-63 ", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: Microesferas Embólicas

Marca comercial: Xpert MTB/XDR

Indicación/es de uso:

La prueba Xpert MTB/XDR, realizada en los sistemas GeneXpert, es una prueba de diagnóstico cualitativa in vitro de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real anidada para la detección de ADN del complejo de Mycobacterium tuberculosis (MTB) con resistencia a fármacos extensa (XDR) en muestras de esputo sin procesar, en sedimentos concentrados preparados a partir de esputo o en cultivo con BD™ Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT™). En las muestras en las que se detecte MTB, la prueba Xpert MTB/XDR también puede detectar mutaciones asociadas a la resistencia a isoniazida (INH) en los genes katG y fabG1, la región intergénica oxyR-ahpC y el promotor inhA; resistencia a etionamida (ETH) asociada exclusivamente a mutaciones en el promotor inhA; mutaciones asociadas a la resistencia a fluoroquinolona (FLQ) en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR) gyrA y gyrB; y mutaciones asociadas a fármacos inyectados de segunda línea (SLID) en el gen rrs y en la región del promotor eis.

La prueba Xpert MTB/XDR está indicada para utilizarse como prueba "réflex" para una muestra (de esputo sin procesar, sedimentos de esputo concentrados o cultivo MGIT) que se haya determinado como positiva para MTB. Esta prueba está concebida como una ayuda para el diagnóstico de tuberculosis XDR cuando se utiliza junto con

los resultados clínicos y otros hallazgos de laboratorio

Modelos:

Xpert MTB/XDR

Forma de presentación: 10 pruebas

Período de vida útil y condición de conservación: 24 meses ; 2°C a 28 °C

Nombre del fabricante:

Cepheid AB

Lugar de elaboración:

Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-004604-22-0

N° Identificadorio Trámite: 40572

AM

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.10.28 16:57:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.28 16:57:31 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO

RÓTULO ORIGINAL DEL PRODUCTO

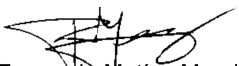


SOBRERÓTULO

Rochem Biocare Argentina S.A.
Agustín Magaldi N° 1765, PB, Nave III, Depósito 4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
S.A.
Director Técnico: Farm. Carlos Bobbett
Fabricante: Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden

“USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE
ANÁLISIS CLÍNICOS”
Autorizado por ANMAT- PM 1667- 63


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO



Cartridge
 Stock Label p/n 300-5505, (latest rev)
 Imprint Label p/n 302-3509, Rev A

Cartucho de Xpert MTB/XDR con tubos de reacción integrados	
Microesfera 1 , microesfera 2, microesfera 3, microesfera 4, microesfera 5	1 de cada por cartucho
Microesfera de control de procesamiento	1 de cada por cartucho
Reactivo 1	4 ml por cartucho
Reactivo 2	4 ml por cartucho
N° de Lote: xxxx	
Fecha de Vencimiento: xxxxx	
IVD	
Conservar entre 2°C a 28°C	

<p>Xpert MTB Sample Rgt., 8.0 mL 1234567890 YYY Y MM DD Cepheid</p> <p>+1 408 400 8495 (USA) www.cephheid.com/support Refer to Hazard Label or SDS for More Information</p> <p>Sample Reagent Label Stock Label p/n 301-8023, (latest revision) Imprint Label p/n 302-3174 Rev A</p>	<p>Sample Reagent - Contains Sodium Hydroxide (5-8%) and Isopropyl Alcohol (10-15%) - 10 x 8.0 mL</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="margin-right: 10px;"> DANGER </div> <div> <p>Flammable liquid and vapour Causes severe skin burns and eye damage. Causes serious eye damage. Suspected of causing genetic defects. Suspected of damaging fertility or the unborn child. May cause damage to organs through prolonged or repeated exposure. Obtain special instructions before use. Do not handle until all safety precautions have been read and understood. Keep away from heat, sparks, open flames and/or hot surfaces. No smoking. Keep container tightly closed. Do not breathe mists, vapours and/or spray. Wash thoroughly after handling. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Use personal protective equipment as required. In case of fire: Use appropriate media for extinction. IF INHALED: Remove victim to fresh air and keep at rest in a position comfortable for breathing. Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician. IF ON SKIN (or hair): Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water/shower. Wash contaminated clothing before reuse. Specific treatment, see supplemental first aid information. IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. IF SWALLOWED: Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. If exposed or concerned: Get medical advice/attention. Get medical advice/attention if you feel unwell. Dispose of content and/or container in accordance with local, regional, national and/or international regulations.</p> </div> </div> <p style="text-align: right; font-size: small;">LBL PN: 300-6923, Rev M</p>
--	---

Carlos E. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158

Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Xpert MTB/XDR[®]

REF GXMTB/XDR-10

Instrucciones de uso

IVD CE


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 26.097.811
Representante Legal

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

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.

© 2020–2021 Cepheid.

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

© 2020–2021 Cepheid.

Consulte el apartado 25 Historial de revisiones para obtener una descripción de los cambios.



Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Xpert[®] MTB/XDR

Para uso diagnóstico *in vitro*

1 Nombre patentado

Xpert[®] MTB/XDR

2 Denominación común o habitual

Xpert MTB/XDR

3 Propósito previsto

3.1 Indicaciones

La prueba Xpert MTB/XDR, realizada en los sistemas GeneXpert, es una prueba de diagnóstico cualitativa *in vitro* de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real anidada para la detección de ADN del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) con resistencia a fármacos extensa (XDR) en muestras de esputo sin procesar, en sedimentos concentrados preparados a partir de esputo o en cultivo con BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™]). En las muestras en las que se detecte MTB, la prueba Xpert MTB/XDR también puede detectar mutaciones asociadas a la resistencia a isoniazida (INH) en los genes *katG* y *fabG1*, la región intergénica *oxyR-ahpC* y el promotor *inhA*; resistencia a etionamida (ETH) asociada exclusivamente a mutaciones en el promotor *inhA*; mutaciones asociadas a la resistencia a fluoroquinolona (FLQ) en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR) *gyrA* y *gyrB*; y mutaciones asociadas a fármacos inyectados de segunda línea (SLID) en el gen *rrs* y en la región del promotor *eis*.

La prueba Xpert MTB/XDR está indicada para utilizarse como prueba "réflex" para una muestra (de esputo sin procesar, sedimentos de esputo concentrados o cultivo MGIT) que se haya determinado como positiva para MTB. Esta prueba está concebida como una ayuda para el diagnóstico de tuberculosis XDR cuando se utiliza junto con los resultados clínicos y otros hallazgos de laboratorio.

3.2 Usuario/entorno previsto

La prueba Xpert MTB/XDR debe ser utilizada por usuarios que hayan recibido formación en un entorno de laboratorio.

4 Resumen y explicación


Carlos E. G. Ballester
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

La tuberculosis, una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, sigue siendo una de las enfermedades más mortales del mundo. En 2018, se calcularon 10 millones de casos nuevos de tuberculosis y cerca de medio millón de casos nuevos de tuberculosis resistente a la rifampicina, de los cuales el 78 % tenía tuberculosis multirresistente (MDR-TB)¹. La MDR-TB, que se define como resistente a isoniazida y rifampicina (dos de los fármacos de primera línea más eficaces), sigue siendo un riesgo para la salud pública, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido nuevas pautas de tratamiento que exigen pruebas rápidas de sensibilidad a fármacos^{2,3}. No obstante, en 2018, el número de casos de MDR/RR-TB notificados en todo el mundo fue de tan solo el 39 % del número de casos de incidentes estimados, y el número de personas que recibió tratamiento fue equivalente al 32 %¹. Del mismo modo, también ha aumentado la preocupación por los casos de tuberculosis resistente a isoniazida y sensible a rifampicina no diagnosticados y no tratados. Sin un acceso sencillo a las pruebas de resistencia a INH, los países tienen dificultades para identificar a los pacientes y aplicar las recomendaciones de tratamiento de la OMS 2018 para la Hr-TB⁴. Los casos más preocupantes de tuberculosis

son causados por cepas MDR MTB que han adquirido resistencias adicionales a las fluoroquinolonas y a cualquiera de los fármacos inyectables de segunda línea: amikacina (AMK), kanamicina (KAN) o capreomicina (CAP). Estas cepas sumamente resistentes se denominan tuberculosis con resistencia a fármacos extensa (XDR-TB). La XDR-TB es muy difícil de tratar y puede dar lugar a elevadas tasas de mortalidad, especialmente cuando el diagnóstico de XDR-TB se pasa por alto y se retrasa el tratamiento adecuado⁵.

El cultivo y las pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos de MTB requieren mucho tiempo y mucho trabajo, y suponen un peligro biológico importante para los técnicos de laboratorio, lo que hace que haya pocos laboratorios acreditados en los países en los que MTB es endémica². Incluso cuando se dispone de pruebas de sensibilidad basadas en cultivo, estas pueden tardar semanas a meses en completarse. También se puede determinar la resistencia a fármacos de MTB mediante ensayos genotípicos rápidos, sensibles y más seguros, que detectan la resistencia identificando mutaciones que se sabe que confieren resistencia a los fármacos de primera y segunda línea en la mayoría de cepas clínicas². Los métodos con pruebas genotípicas que pueden reducirse a unos cuantos pasos manuales son más fáciles de utilizar en entornos próximos al paciente, lo que puede ampliar notablemente su disponibilidad a poblaciones con carencias médicas en entornos con tasas endémicas altas o bajas⁵.

5 Principio del procedimiento

La prueba Xpert MTB/XDR es una prueba diagnóstica automatizada *in vitro* para la detección de ADN del complejo XDR MTB y mutaciones asociadas a resistencia. La prueba se realiza en los de Cepheid equipados con módulos GeneXpert de 10 colores.

Los integran y automatizan el procesamiento de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de las secuencias diana en las muestras, mediante PCR en tiempo real y detección del pico de fusión. Los constan de un instrumento, un ordenador personal, un lector de códigos de barras y un software precargado para la realización de pruebas con las muestras recogidas y la visualización de los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos Xpert desechables de un solo uso, que contienen los reactivos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de la diana, y aloja el proceso de la PCR y la detección del pico de fusión. Como los cartuchos Xpert son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa del sistema, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

El cartucho de la prueba Xpert MTB/XDR incluye reactivos para la detección del perfil XDR MTB así como un control de procesamiento de muestras (SPC) para controlar el procesamiento adecuado de las bacterias diana y supervisar la presencia de inhibidores en la reacción de PCR. El control de comprobación de la sonda (PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad del colorante.

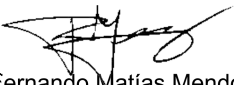
El cartucho de la prueba Xpert MTB/XDR incluye todos los reactivos excepto el reactivo para muestras (SR), que el usuario debe añadir a la muestra antes de cargar la muestra tratada en el cartucho. La prueba está concebida para utilizarse como prueba "réflex" en muestras positivas para MTB.

El software GeneXpert interpreta los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana Ver resultados (View Results) en formato gráfico y tabular. También indica si la prueba no es válida, no hay resultado o se ha producido un error. La prueba Xpert MTB/XDR detecta XDR MTB resistente a INH, ETH, FLQ y SLID directamente de esputo sin procesar o sedimentos concentrados de esputo en menos de 90 minutos.

6 Material suministrado

El kit Xpert MTB/XDR contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene los elementos siguientes:

Cartuchos de Xpert MTB/XDR con tubos de reacción integrados	10 por kit
<ul style="list-style-type: none"> ● Microesfera 1, microesfera 2, microesfera 3, microesfera 4, microesfera 5 (liofilizadas) ● Microesfera de control de procesamiento de muestras (liofilizada) ● Reactivo 1 ● Reactivo 2 	1 de cada por cartucho 1 de cada por cartucho 4,0 ml por cartucho 4,0 ml por cartucho
Pipetas de transferencia desechables	1 bolsa de 12 por kit
Reactivo para muestras	10 x 8 ml por frasco
CD	1 por kit


 Fernando Matías Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal


 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158

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

Nota El reactivo para muestras presenta un rango de colores de incoloro a ámbar, pasando por amarillo. El color puede intensificarse con el tiempo, pero no afecta a la eficacia.

Nota Las fichas de datos de seguridad (FDS) están disponibles en www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com, en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)**.

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

Nota Las pipetas de transferencia tienen una sola marca que representa el volumen mínimo de muestra tratada que se necesita transferir al cartucho. Úselas solamente para este fin. El laboratorio deberá suministrar todas las demás pipetas.

7 Conservación y manipulación

- Conserve los contenidos del kit Xpert MTB/XDR a una temperatura de 2 °C a 28 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- Inicie la prueba en las 2,5 horas siguientes a la adición del reactivo para muestras a la muestra o en las 4 horas siguientes, si se ha almacenado a una temperatura de 2 °C a 8 °C.
- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.


8 Materiales requeridos pero no suministrados

- GeneXpert Dx System: Instrumento GeneXpert equipado con módulos GeneXpert de 10 colores, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador
 - Para GeneXpert Dx System: Software versión 6.2 o superior
 - Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el representante de ventas de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Recipiente de muestras estéril con tapa de rosca
- Guantes desechables
- Etiquetas o rotulador de etiquetas indeleble
- Pipetas estériles para procesamiento de muestras

9 Warnings and Precautions

9.1 General

- *Para uso diagnóstico in vitro*
- 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)³ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute) de Estados Unidos.^{6,7,8}
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.


Fernando Matias Mendonça
DNI 23.097.811
Representante Legal

- Utilice guantes protectores desechables, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Lávese las manos a fondo tras manipular las muestras y los reactivos de la prueba.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden presentar características propias de los residuos químicos peligrosos, que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) relativas a la manipulación y eliminación de desechos médicos⁹.
- El reactivo para muestras contiene hidróxido de sodio (pH > 12,5) e isopropanol. Nocivo en caso de ingestión (H302), provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves (H314). Inflamable en estado líquido y gaseoso (H226).
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se ha determinado solamente con el tipo de muestra especificado en el apartado apartado 3.1. Indicaciones. No se ha evaluado la eficacia de esta prueba con otros tipos de muestra.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.


9.2 Muestra

- Los procedimientos de recogida y manipulación de las muestras requieren formación y guía específicas.
- Mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante el transporte de las muestras para garantizar la integridad de las mismas (consulte el apartado 12. Procedimiento). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.
- Rechace las muestras con partículas de alimentos u otras partículas sólidas evidentes.
- La recogida, conservación y transporte adecuados de las muestras son esenciales para obtener resultados correctos.
- El material de cultivo de un frasco de cultivo positivo MGIT puede utilizarse sin diluir o diluido 100 veces con PBS o medio Middlebrook 7H9. La prueba también se puede realizar con cultivos inactivados por calor. Para la inactivación por calor, se recomienda que el cultivo se diluya primero 100 veces con PBS o medio Middlebrook 7H9 y luego se caliente a 100 °C durante 20 minutos.

9.3 Prueba/reactivo


- No sustituya los reactivos de la prueba Xpert MTB/XDR por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho de la prueba Xpert MTB/XDR excepto cuando añada la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del kit o que se hayan agitado después de haber abierto la tapa del cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de abrir la tapa, es posible que se obtengan resultados falsos o indeterminados.
- No coloque la etiqueta de ID de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert MTB/XDR se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos usados.
- La pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables usadas.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio, lo que incluye el cambio de guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.
- 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 dilución 1:10 de lejía de uso doméstico recién preparada. La concentración de cloro activo final deberá ser del 0,5 %, independientemente de la concentración de la lejía de uso doméstico en su país. 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.
- La prueba Xpert MTB/XDR se ha validado con el software Cepheid versión 6.2 o posterior.


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 26.097.811
Representante Legal

10 Peligros químicos^{9,10}

Reactivo para muestras:

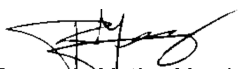
- Contiene alcohol isopropílico
- Contiene hidróxido de sodio
- Palabra de advertencia: PELIGRO
- Pictogramas de peligro del SGA de la ONU: 
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Inflamable en estado líquido y gaseoso.
 - Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
 - Provoca lesiones oculares graves.
 - Se sospecha que provoca defectos genéticos.
 - Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña al feto.
 - Puede provocar daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
- **Prevención**
 - Pedir instrucciones especiales antes del uso.
 - No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
 - Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficies calientes. — No fumar.
 - Mantener el recipiente herméticamente cerrado.
 - No respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
 - Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
 - Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
 - Utilizar el equipo de protección individual obligatorio.
- **Respuesta**
 - En caso de incendio: Utilizar los medios adecuados para apagarlo.
 - EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la víctima al exterior y mantenerla en reposo en una posición confortable para respirar.
 - Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.
 - EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitarse inmediatamente las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua/ ducharse.
 - Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
 - Se necesita un tratamiento específico; ver información adicional de medidas de primeros auxilios.
 - 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.
 - EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provoque el vómito.
 - EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.
 - Consultar a un médico en caso de malestar.
- **Conservación/eliminación**
 - Eliminar el contenido/el recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

11 Recogida, transporte y conservación de muestras

Las muestras pueden recogerse siguiendo los procedimientos habituales de la institución.

La recogida, conservación y transporte correctos de las muestras son fundamentales para el rendimiento de esta prueba. La estabilidad de las muestras en condiciones de transporte y conservación distintas a las indicadas a continuación no se han evaluado con la prueba Xpert MTB/XDR.


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

11.1 Transporte de sedimentos de esputo

Transporte de muestras de sedimento a 2–8 °C

11.2 Transporte de esputo sin procesar

Las muestras de esputo sin procesar deben transportarse de una temperatura de 2 °C a 35 °C.

11.3 Conservación de muestras

Las muestras de esputo sin procesar se pueden almacenar a 2-35 °C durante 7 días (incluido el tiempo de envío)

El sedimento de esputo descontaminado/concentrado y resuspendido puede almacenarse a 2-8 °C durante un máximo de 7 días hasta que se realice la prueba en el GeneXpert.

Cuando se analice esputo sin procesar o sedimento de esputo concentrado/descontaminado, consulte la Tabla 1 a continuación para determinar el volumen de muestra adecuado.

Tabla 1. Volumen de muestra requerido

Tipo de muestra	Volumen mínimo para una prueba	Volumen máximo de la muestra	Relación muestra-reactivo para muestras
Sedimento de esputo	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Esputo sin procesar	1,0 ml	4,0 ml	1:2

^a La relación muestra-reactivo para muestras 1:2 debería utilizarse con un volumen de la muestra de 0,7 ml o superior para una prueba

11.4 Muestras sobrantes tratadas con reactivo para muestras

La prueba Xpert MTB/XDR puede utilizarse para analizar la muestra sobrante tratada con reactivo para muestras de los ensayos Xpert MTB/RIF o Xpert MTB/RIF Ultra. Sin embargo, en tales casos, el volumen de la muestra sobrante tratada con reactivo para muestras debe ser ≥ 2 ml, y la mezcla debe almacenarse a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante no más de 4 horas o hasta 35 °C durante no más de 2,5 horas.

11.5 Aislados de cultivo de un BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)


Se han generado resultados válidos con la prueba Xpert MTB/XDR durante el estudio clínico utilizando cultivos positivos para MTB de un BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). Utilice al menos 1,0 ml de material de cultivo para analizar aislados de MTB de frascos de cultivo positivo MGIT.

Nota Los cultivos de micobacterias de muestras clínicas deben manipularse según los controles de contención de bioseguridad adecuados.

Antes de comenzar la prueba, debe utilizarse una relación de reactivo para muestras 1:2 seguida de una incubación de 15 minutos, con agitación en vórtex durante 10 segundos cada 5 minutos para evitar la formación de depósitos, o con agitación continua. Inicie el ciclo de la prueba GeneXpert en los 30 minutos siguientes a la adición de 2 ml de reactivo para muestras al material de cultivo.

12 Procedimiento


Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

12.1 Procedimiento para el esputo sin procesar

Importante Inicie la prueba en las 2,5 horas siguientes a la adición del reactivo para muestras a la muestra o en las 4 horas siguientes, si se ha almacenado a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Nota Rechace las muestras con partículas de alimentos u otras partículas sólidas evidentes.

Requisito de volumen: ≥ 1 ml de esputo sin procesar.

1. Abra con cuidado la tapa del recipiente hermético para recogida de esputos. Consulte la Figura 1.



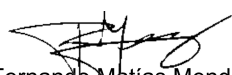
Figura 1. Apertura del recipiente para recogida de esputos

2. Vierta aproximadamente 2 veces el volumen del reactivo de la muestra en el esputo (dilución 2:1, reactivo:esputo). Consulte la Figura 2 y la Figura 3.



Figura 2. Ejemplo de diluciones 2:1 (8 ml de reactivo:4 ml de esputo)


Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

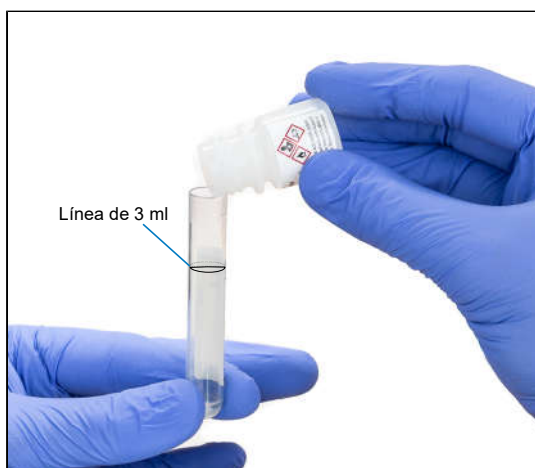


Figura 3. Ejemplo de dilución 2:1 (2 ml de reactivo:1 ml de esputo)

Nota Deseche el reactivo para muestras sobrante y el frasco en el recipiente de residuos adecuado, de acuerdo con las prácticas habituales del centro.

3. Ponga la tapa en el recipiente para muestras.
4. Agite enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.

Nota Cada movimiento adelante y atrás se cuenta como una vez.

5. Incube durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego agite la muestra enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.
6. Incube la muestra a temperatura ambiente durante 5 minutos más.

12.2 Procedimiento para sedimentos de esputo concentrado descontaminado

Importante Inicie la prueba en las 2,5 horas siguientes a la adición del reactivo para muestras a la muestra o en las 4 horas siguientes, si se ha almacenado a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Nota Rechace las muestras con partículas de alimentos u otras partículas sólidas evidentes.

Requisitos de volumen: el método de Kent y Kubica¹¹ (procedimiento de digestión-descontaminación con el método NALC-NaOH y resuspendidos en tampón de fosfato/H₂O 67 mM) puede analizarse con la prueba Xpert MTB/XDR. Después de la resuspensión, conserve al menos 0,5 ml del sedimento resuspendido para la prueba Xpert MTB/XDR. Para todos los volúmenes inferiores a 0,7 ml, realice los pasos del 1 al 5 para preparar las muestras. Estos pasos requieren añadir 3 partes de reactivo para muestras a 1 parte de sedimento para generar el volumen adecuado para el rendimiento óptimo de la prueba. Si el volumen de la muestra es igual o superior a 0,7 ml, habrá que añadir 2 partes de reactivo para muestras a 1 parte de sedimento para generar el volumen adecuado para la prueba. En este ejemplo se añadió 1,4 ml de reactivo para muestras a 0,7 ml de sedimento. Estos volúmenes equivalen a una relación de 2 partes de reactivo para muestras a 1 parte de sedimento.

1. Con una pipeta de transferencia, transfiera 0,5 ml del gránulo resuspendido total a un tubo cónico con tapón de rosca etiquetado con la Id. de muestra o paciente.

Nota Almacene los sedimentos resuspendidos a una temperatura de 2 °C a 8 °C, si no se procesan inmediatamente. No los almacene durante más de 7 días.

2. Añada 1,5 ml de reactivo para muestras a 0,5 ml de sedimento resuspendido.
3. Agite enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.

Nota Cada movimiento adelante y atrás se cuenta como una vez.

Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

Fernando Matias Mendonça
DNI/25.097.811
Representante Legal

4. Incube durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego agite la muestra enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.
5. Incube la muestra a temperatura ambiente durante 5 minutos más.

12.3 Preparación del cartucho

Importante

Asegúrese de que un módulo esté listo para aceptar un cartucho. Inicie la prueba tan pronto como sea posible en las 2,5 horas siguientes a la adición de la muestra tratada con el reactivo para muestras al cartucho, o en las 4 horas si se almacena entre 2 °C y 8 °C.

Reúna lo siguiente: Cartucho del Xpert, pipeta de transferencia (suministrada) y una muestra correctamente recogida y etiquetada para su análisis.

1. Saque un cartucho del envase.
2. Inspeccione el cartucho para comprobar que no esté dañado. Si está dañado, no lo utilice.
3. Deje que el cartucho alcance la temperatura ambiente. Etiquete cada cartucho Xpert MTB/XDR con la identificación de la muestra. Consulte la Figura 4.



Figura 4. Escriba en el lado del cartucho.

Nota

Escriba en el lado del cartucho o pegue una etiqueta de identificación. No ponga la etiqueta en la tapa del cartucho ni sobre el código de barras 2D del cartucho.

4. Abra la tapa del cartucho y luego abra el recipiente de la muestra.
5. Con la pipeta de transferencia suministrada, aspire la muestra líquida hasta la línea de la pipeta. No siga procesando la muestra si el volumen es insuficiente. Consulte la Figura 5.


 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158

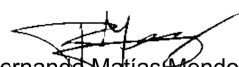

 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal



Figura 5. Aspiración hasta la línea de la pipeta

6. Dispense la muestra lentamente para reducir al mínimo el riesgo de formación de aerosoles. Consulte la Figura 6.

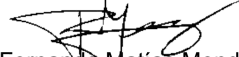


Figura 6. Cartucho Xpert MTB/XDR

7. Cierre la tapa del cartucho.

12.4 Inicio de la prueba


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matías Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Importante Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software el archivo de definición del ensayo Xpert MTB/XDR. Este apartado incluye los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

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

1. Encienda el instrumento GeneXpert:
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert Dx se iniciará automáticamente o podría ser necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
2. Inicie sesión en el software del sistema GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del sistema GeneXpert Dx, haga clic en **Crear prueba (Create Test)**. Aparecerá la ventana **Crear prueba (Create Test)**.
4. Escanee o escriba la Id. paciente (Patient ID) o Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se muestra en el lado izquierdo de la ventana **Ver resultados (View Results)** y está asociada a los resultados de la prueba.
5. Escanee el código de barras del cartucho Xpert MTB/XDR. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: **Id. del lote (Reagent Lot ID)**, **Nº de serie del cartucho (Cartridge S/N)** y **Fecha de caducidad (Expiration Date)**. Consulte la Figura 7.

Nota Si el código de barras del cartucho del Xpert MTB/XDR no se puede escanear, repita la prueba con un cartucho nuevo.

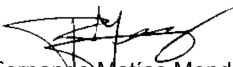
Figura 7. Ventana Crear prueba (Create Test) del GeneXpert Dx

6. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)**. Escriba su contraseña en el cuadro de diálogo que aparece.
7. En el instrumento GeneXpert Dx:
 - a) Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
 - b) Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
 - c) Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
8. Deseche los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados, de acuerdo con las prácticas habituales del centro.

13 Visualización e impresión de los resultados

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

1. Haga clic en el icono **Ver resultados (View Results)** para ver los resultados.


 Fernando Matías Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal


 Carlos E. Bobbetti
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158

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.

14 Controles de calidad integrados

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):** 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 adecuadas 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 asignados.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para 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 asignados.
- **Control de adecuación del volumen de la muestra (SVA):** Antes del procesamiento de la muestra, el sistema GeneXpert mide si hay un volumen adecuado de muestra en la cámara de muestra. Si la comprobación de la SVA falla, significa que no se ha agregado a la cámara de muestras el volumen adecuado de muestra necesario para la prueba.

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

15 Interpretación de los resultados

El GeneXpert Instrument Systems genera los resultados a partir de una combinación de señales fluorescentes medidas y valores de temperatura de fusión (T_m). El sistema GeneXpert detecta las mutaciones y las secuencias de tipo natural utilizando valores de T_m . La determinación de la sensibilidad o resistencia depende de dónde se encuentran los valores de T_m dentro de la ventana de tipo natural o mutante, respectivamente, para un analito en particular. Los resultados positivos de la prueba Xpert MTB/XDR pueden ser **MTB DETECTADO (MTB DETECTED)** y el resultado de todas las dianas de resistencia son **NO DETECTADO (NOT DETECTED)** o **MTB DETECTADO (MTB DETECTED)** y el resultado de una o varias de las dianas de resistencia es **DETECTADO (DETECTED)** o **MTB DETECTADO (MTB DETECTED)**, o el resultado de una o varias de las dianas de resistencia siguientes es **INDETERMINADO (INDETERMINATE)**. Consulte la Tabla 2 para obtener una lista de los posibles resultados para cada diana.

Tabla 2. Posibles resultados de la prueba para cada diana en la prueba Xpert MTB/XDR

Clase de fármaco	Denominación del resultado
N/A	NO VÁLIDO/ERROR/SIN RESULTADO (INVALID/ERROR/NO RESULT)
	MTB DETECTADO (MTB DETECTED)
	MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)
Isoniazida	Baja resistencia a INH DETECTADA (Low INH Resistance DETECTED)
	Resistencia a INH DETECTADA (INH Resistance DETECTED)
	Resistencia a INH NO DETECTADA (INH Resistance NOT DETECTED)
	Resistencia a INH INDETERMINADA (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluoroquinolonas	Baja resistencia a FLQ DETECTADA (Low FLQ Resistance DETECTED)
	Resistencia a FLQ DETECTADA (FLQ Resistance DETECTED)
	Resistencia a FLQ NO DETECTADA (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	Resistencia a FLQ INDETERMINADA (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikacina	Resistencia a AMK DETECTADA (AMK Resistance DETECTED)

Clase de fármaco	Denominación del resultado
	Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED)
	Resistencia a AMK INDETERMINADA (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamicina	Resistencia a KAN DETECTADA (KAN Resistance DETECTED)
	Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED)
	Resistencia a KAN INDETERMINADA (KAN Resistance INDETERMINATE)
Capreomicina	Resistencia a CAP DETECTADA (CAP Resistance DETECTED)
	Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED)
	Resistencia a CAP INDETERMINADA (CAP Resistance INDETERMINATE)
Etionamida ^a	Resistencia a ETH DETECTADA (ETH Resistance DETECTED)
	Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED)

^a La etionamida no proporcionará un resultado indeterminado por el diseño del ensayo.

La Tabla 3 resume los genes a los que se dirige la prueba Xpert MTB/XDR y la región de codones y los nucleótidos cubiertos para cada uno de los genes interrogados para identificar o inferir la resistencia a fármacos.

Tabla 3. Regiones interrogadas que determinan la resistencia a fármacos

Fármaco	Diana genética	Regiones de codones	Nucleótido
Isoniazida	promotor <i>inhA</i>	NA	de -1 a -32 intergénico
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	región intergénica <i>oxyR-ahpC</i>	NA	De -5 a -50 intergénico (o de -47 a -92) ^{12,13}
Etionamida	promotor <i>inhA</i>	NA	de -1 a -32 intergénico
Fluoroquinolonas	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531-544 (o 492-505) ^{12,14}	1596-1632
Amikacina, kanamicina, capreomicina	<i>rrs</i>	NA	1396-1417
	promotor <i>eis</i>	NA	de -6 a -42 intergénico

Consulte la Tabla 4 para obtener ejemplos de posibles resultados y la interpretación correspondiente. La Figura 8 hasta la Figura 16 muestran ejemplos de posibles resultados de la prueba Xpert MTB/XDR.


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

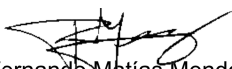
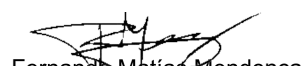

Fernando Matías Mendonça
DNI 26.097.811
Representante Legal

Tabla 4. Ejemplos de resultados e interpretación de los resultados de Xpert MTB/XDR


Resultado	Interpretación
MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Resistencia a INH NO DETECTADA (INH Resistance NOT DETECTED) Resistencia a FLQ NO DETECTADA (FLQ Resistance NOT DETECTED) Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED) Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED) Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED) Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>La muestra contiene la diana de MTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se detectan las mutaciones que dan como resultado resistencia a INH, FLQ, AMK, KAN, CAP o ETH. SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Resistencia a INH DETECTADA (INH Resistance DETECTED) Resistencia a FLQ DETECTADA (FLQ Resistance DETECTED) Resistencia a AMK DETECTADA (AMK Resistance DETECTED) Resistencia a KAN DETECTADA (KAN Resistance DETECTED) Resistencia a CAP DETECTADA (CAP Resistance DETECTED) Resistencia a ETH DETECTADA (ETH Resistance DETECTED)	<p>La muestra contiene la diana de MTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a INH se han detectado en uno o más de los genes siguientes: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> y promotor <i>inhA</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a FLQ se han detectado en uno o más de los genes siguientes: regiones determinantes de resistencia a las quinolonas <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i> (QRDR) Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a AMK se han detectado en uno o más de los genes siguientes: gen <i>rrs</i> y promotor <i>eis</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a KAN se han detectado en uno o más de los genes siguientes: gen <i>rrs</i> y promotor <i>eis</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a CAP se han detectado en el gen siguiente: gen <i>rrs</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a ETH se han detectado en el gen siguiente: promotor <i>inhA</i> SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Resistencia a INH DETECTADA (INH Resistance DETECTED) Resistencia a FLQ NO DETECTADA (FLQ Resistance NOT DETECTED) Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED) Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED) Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED) Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>La muestra contiene la diana de MTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se detectan las mutaciones que dan como resultado resistencia a FLQ, AMK, KAN, CAP y ETH. Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a INH se han detectado en uno o más de los genes siguientes: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> y región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.


 Carlos E. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

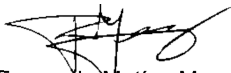
Resultado	Interpretación
MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Resistencia a INH DETECTADA (INH Resistance DETECTED) Resistencia a FLQ INDETERMINADA (FLQ Resistance INDETERMINATE) Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED) Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED) Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED) Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>La muestra contiene la diana de MTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se detectan las mutaciones que dan como resultado resistencia a AMK, KAN, CAP y ETH. Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a INH se han detectado en uno o más de los genes siguientes: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> y región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a FLQ no se pudieron determinar debido a la detección de solo WT Tm de una o más sondas y la ausencia de Tm de una o más sondas dirigidas a uno o más de los genes siguientes: <i>gyrA</i> o <i>gyrB</i>. "O BIEN" sin Tm de ninguna de las sondas dirigidas a los genes <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i>. SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Baja resistencia a INH DETECTADA (Low INH Resistance DETECTED) Resistencia a FLQ NO DETECTADA (FLQ Resistance NOT DETECTED) Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED) Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED) Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED) Resistencia a ETH DETECTADA (ETH Resistance DETECTED)	<p>La muestra contiene la diana de MTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se detectan las mutaciones que dan como resultado resistencia a FLQ, AMK, KAN y CAP. Las mutaciones que contribuyen a la baja resistencia a INH se han detectado en la región del promotor <i>inhA</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a ETH se han detectado en la región del promotor <i>inhA</i> SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Resistencia a INH NO DETECTADA (INH Resistance NOT DETECTED) Baja resistencia a FLQ DETECTADA (Low FLQ Resistance DETECTED) Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED) Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED) Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED) Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>El diana de MTB está presente dentro de la muestra; se detecta resistencia a FLQ de bajo nivel:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se detectan las mutaciones que dan como resultado resistencia a INH, AMK, KAN, CAP y ETH. Las mutaciones que contribuyen a la baja resistencia a FLQ se han detectado en los genes siguientes: <i>gyrA</i> SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.


 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Interpretación
MTB DETECTADO (MTB DETECTED; Resistencia a INH DETECTADA (INH Resistance DETECTED Resistencia a FLQ NO DETECTADA (FLQ Resistance NOT DETECTED Resistencia a AMK DETECTADA (AMK Resistance DETECTED Resistencia a KAN DETECTADA (KAN Resistance DETECTED Resistencia a CAP DETECTADA (CAP Resistance DETECTED Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED	<p>La muestra contiene la diana de MTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se detectan las mutaciones que dan como resultado resistencia a FLQ y ETH. Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a INH se han detectado en uno o más de los genes siguientes: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a AMK se han detectado en uno o más de los genes siguientes: gen <i>rrs</i>; promotor <i>eis</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a KAN se han detectado en uno o más de los genes siguientes: gen <i>rrs</i>; promotor <i>eis</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a CAP se han detectado en el gen siguiente: gen <i>rrs</i> SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO (MTB DETECTED; Resistencia a INH DETECTADA (INH Resistance DETECTED Baja resistencia a FLQ DETECTADA (Low FLQ Resistance DETECTED Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED Resistencia a KAN DETECTADA (KAN Resistance DETECTED Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED	<p>La muestra contiene la diana de MTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se detectan las mutaciones que dan como resultado resistencia a AMK, CAP y ETH. Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a INH se han detectado en uno o más de los genes siguientes: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> y promotor <i>inhA</i> Las mutaciones que contribuyen a la baja resistencia a FLQ se han detectado en el gen siguiente: <i>gyrA</i> Las mutaciones que contribuyen a la resistencia a KAN se han detectado en la región del promotor <i>eis</i> SPC: N/A (NA) (no aplicable). No se requiere una señal de SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)	<p>No se ha detectado la diana de MTB en la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: SUPERADO (PASS). El SPC cumplió los criterios de aceptación. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
NO VÁLIDO (INVALID)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. El SPC no satisface los criterios de aceptación, la muestra no se procesó correctamente o la PCR se ha inhibido. Repita la prueba. Consulte el apartado apartado 16.2. Procedimiento de repetición de la prueba de este documento.</p> <ul style="list-style-type: none"> MTB: NO VÁLIDO (INVALID). No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN del MTB. SPC: NO SUPERADO (FAIL). El resultado de la diana de MTB es negativo, y el umbral de ciclo (Ct) del SPC no está dentro del rango válido. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.

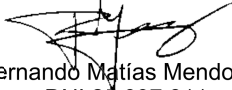

 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Interpretación
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. Repita la prueba. Consulte el apartado apartado 16.2. Procedimiento de repetición de la prueba de este documento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: SIN RESULTADO (NO RESULT) • SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) • Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL). Todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superaron la prueba. <hr/> <p>Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a un fallo de los componentes del sistema, un error del operador o un problema de la integridad del cartucho.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. Repita la prueba. Consulte el apartado apartado 16.2. Procedimiento de repetición de la prueba de este documento. 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"> • MTB: SIN RESULTADO (NO RESULT) • SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT) • Comprobación de la sonda: N/A (NA) (no aplicable)

Nota Las siguientes figuras proporcionan resultados representativos, como la pestaña de pico de fusión que puede esperarse con la prueba Xpert MTB/XDR en la Vista de usuario detallada del GeneXpert Dx. No se muestran todas las combinaciones de resultados posibles.

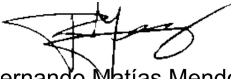

 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo MTB-XDR Versión 3						
Resultado	MTB DETECTADO; INH Resistance NO DETECTADO; FLQ Resistance NO DETECTADO; AMK Resistance NO DETECTADO; KAN Resistance NO DETECTADO; CAP Resistance NO DETECTADO; ETH Resistance NO DETECTADO					
Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre del analito		Temperatura pico de fusión		Alto pico fusión		
inhA-melt			76,3			292,5
katG-melt			73,8			107,0
fabG1-melt			71,5			242,0
ahpC-melt			68,7			41,3
gyrA1-melt			76,2			73,9
gyrA2-melt			70,4			75,8
gyrA3-melt			71,0			129,8
gyrB2-melt			69,5			77,8
rrs-melt			75,0			188,7
eis-melt			68,5			145,3
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figura 8. MTB DETECTADO; resistencia a INH, FLQ, AMK, KAN, CAP y ETH NO DETECTADA


 Carlos E. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158

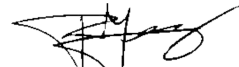

 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo	MTB-XDR	Versión	3			
Resultado	MTB DETECTADO; INH Resistance DETECTADO; FLQ Resistance DETECTADO; AMK Resistance DETECTADO; KAN Resistance DETECTADO; CAP Resistance DETECTADO; ETH Resistance DETECTADO					

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
	Nombre del analito		Temperatura pico de fusión			Alto pico fusión
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt					
	ahpC-melt					
	gyrA1-melt			76,1		90,0
	gyrA2-melt			69,6		39,7
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt					
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt			70,9		259,6
	katG-mut melt			68,4		214,0
	fabG1-mut melt			75,9		181,1
	ahpC-mut melt			66,2		68,2
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt			76,0		125,0
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt			66,0		103,2
	rrs-mut melt			71,0		125,7
	eis-mutA melt			71,4		163,9
	eis-mutB melt					

Figura 9. MTB DETECTADO; resistencia a INH, FLQ, AMK, KAN, CAP y ETH DETECTADA


 Carlos E. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158

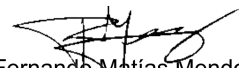

 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo MTB-XDR Versión 3						
Resultado	MTB DETECTADO; INH Resistance DETECTADO; FLQ Resistance NO DETECTADO; AMK Resistance NO DETECTADO; KAN Resistance NO DETECTADO; CAP Resistance NO DETECTADO; ETH Resistance NO DETECTADO					

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
	Nombre del analito		Temperatura pico de fusión			Alto pico fusión
	inhA-melt				76,6	284,9
	katG-melt				74,0	105,2
	fabG1-melt					
	ahpC-melt				69,0	35,4
	gyrA1-melt				76,6	65,2
	gyrA2-melt				70,4	64,9
	gyrA3-melt				71,4	92,2
	gyrB2-melt				69,7	84,7
	rrs-melt				75,3	146,8
	eis-melt				68,7	124,2
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt					
	fabG1-mut melt				75,9	178,0
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Figura 10. MTB DETECTADO; resistencia a INH DETECTADA

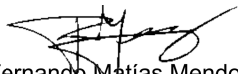

 Carlos E. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo MTB-XDR Versión 4						
Resultado	MTB DETECTADO; INH Resistance DETECTADO; FLQ Resistance NO DETECTADO; AMK Resistance INDETERMINADO; KAN Resistance DETECTADO; CAP Resistance INDETERMINADO; ETH Resistance DETECTADO					
Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
	Nombre del analito		Temperatura pico de fusión			Alto pico fusión
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt			71,5		254,6
	ahpC-melt			68,7		49,4
	gyrA1-melt			76,3		62,9
	gyrA2-melt			70,2		59,8
	gyrA3-melt			71,5		56,5
	gyrB2-melt			69,4		74,8
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt			70,9		277,7
	katG-mut melt			68,2		157,7
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt			62,6		46,5

Figura 11. MTB DETECTADO; resistencia a INH y KAN DETECTADA; AMK y CAP INDETERMINADA


 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158



 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo MTB-XDR Versión 3						
Resultado	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> MTB DETECTADO; INH Resistance DETECTADO; Low FLQ Resistance DETECTADO; </div> <div style="background-color: green; color: black; padding: 5px;"> AMK Resistance NO DETECTADO; KAN Resistance NO DETECTADO; CAP Resistance NO DETECTADO; ETH Resistance NO DETECTADO </div>					

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
	Nombre del analito		Temperatura pico de fusión			Alto pico fusión
	inhA-melt		76,5			313,1
	katG-melt					
	fabG1-melt		71,7			211,5
	ahpC-melt		69,0			47,2
	gyrA1-melt					
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt		69,6			81,1
	rrs-melt		75,2			248,1
	eis-melt		68,8			158,2
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt		68,4			184,6
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt		72,3			125,0
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt		76,0			207,9
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt		76,5			128,0
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Figura 12. MTB DETECTADO; resistencia a INH y baja resistencia a FLQ DETECTADA



 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DN 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo MTB-XDR Versión 3						
Resultado MTB DETECTADO; INH Resistance DETECTADO; FLQ Resistance DETECTADO; AMK Resistance DETECTADO; KAN Resistance DETECTADO; CAP Resistance NO DETECTADO; ETH Resistance NO DETECTADO						
Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
	Nombre del analito		Temperatura pico de fusión			Alto pico fusión
	inhA-melt			76,6		278,9
	katG-melt					
	fabG1-melt			71,7		226,6
	ahpC-melt			69,0		42,9
	gyrA1-melt					
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt			69,8		68,7
	rrs-melt			75,3		198,7
	eis-melt					
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt			68,5		204,1
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt			72,9		88,0
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt			69,1		113,4
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt			71,6		183,4
	eis-mutB melt					

Figura 13. MTB DETECTADO; resistencia a INH, FLQ, AMK y KAN DETECTADA

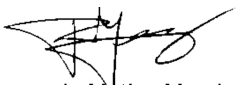

 Carlos E. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo MTB-XDR Versión 3						
Resultado		MTB NO DETECTADO				
Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre del analito	Temperatura pico de fusión			Alto pico fusión		
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figura 14. MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)



 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo	MTB-XDR	Versión 3				
Resultado	NO VÁLIDO					
Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
	Nombre del analito		Temperatura pico de fusión			Alto pico fusión
	inhA-melt			76,8		102,1
	katG-melt					
	fabG1-melt			71,7		53,1
	ahpC-melt			69,1		34,9
	gyrA1-melt			76,6		71,4
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt			71,5		40,7
	gyrB2-melt			70,2		38,9
	rrs-melt					
	eis-melt			68,6		109,4
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt			68,5		49,4
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Figura 15. NO VÁLIDO (INVALID)


 Carlos E. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158



 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre de ensayo	MTB-XDR	Versión	3			
Resultado	ERROR					

Resultado	Resultado de analito	Detalle	Picos de fusión	Errores	Historial	Asistencia
Nombre del analito	Temperatura pico de fusión	Alto pico fusión				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figura 16. ERROR

16 Repetición de pruebas


 Fernando Matías Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

16.1 Razones para repetir la prueba

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado 16.2. Procedimiento de repetición de la prueba.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC falló. 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 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 operador detuvo una prueba en curso o se produjo un corte del suministro eléctrico.
- Un resultado **INDETERMINADO (INDETERMINATE)** indica que la resistencia a un fármaco determinado no se pudo determinar definitivamente en función del algoritmo del ensayo (consulte apartado 17. Limitaciones para obtener más información). La repetición de la prueba con una muestra diferente puede hacer que se obtenga o no un resultado diferente.

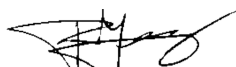
16.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba, utilice un cartucho nuevo (no reutilice el cartucho). Si hay esputo sobrante (el volumen debe ser $\geq 1,0$ ml) o sedimento reconstituido (el volumen debe ser $\geq 0,5$ ml), utilice siempre reactivo para muestras nuevo para descontaminar y licuar el esputo antes de realizar la prueba. Siga las instrucciones de procesamiento de muestras según el apartado 12.1. Procedimiento para el esputo sin procesar o el apartado 12.2. Procedimiento para sedimentos de esputo concentrado descontaminado.

Si se dispone de suficiente muestra sobrante tratada con reactivo para muestra que se ha almacenado durante no más de 2,5 horas a una temperatura de hasta 35 °C, o se ha almacenado durante no más de 4 horas de 2 °C a 8 °C desde la adición inicial del reactivo para muestras a la muestra, la muestra sobrante tratada con reactivo para muestras puede procesarse con un cartucho nuevo. Cuando vuelva a repetir la prueba, utilice siempre un cartucho nuevo y comience la prueba en los 30 minutos siguientes a la adición de la muestra procesada al cartucho. Consulte la apartado 12.3. Preparación del cartucho.

17 Limitaciones

- La eficacia de la prueba Xpert MTB/XDR se validó mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones efectuadas en el procedimiento de la prueba XDR deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico.
- La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert MTB/XDR depende de la competencia del usuario y del seguimiento correcto de los procedimientos de la prueba. Los errores de procedimiento de la prueba podrían provocar resultados positivos falsos o negativos falsos. Todos los usuarios del dispositivo deben contar con la formación adecuada en relación con el dispositivo y la prueba.
- Un profesional sanitario formado deberá interpretar los resultados de la prueba en combinación con la historia clínica del paciente, los signos y síntomas clínicos, y los resultados de otras pruebas de diagnóstico.
- Debido a que la detección de ADN del complejo MTB depende del número de microorganismos presentes en la muestra, los resultados de la prueba fiables dependerán de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras. Se pueden obtener resultados erróneos como consecuencia de una recogida incorrecta de la muestra, un seguimiento inadecuado del procedimiento de recogida de muestras recomendado, una manipulación o conservación inadecuadas, un error técnico, una confusión con las muestras o una concentración insuficiente del material de partida. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Los resultados de la prueba también podrían verse afectados por un tratamiento antibiótico anterior o actual. 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 de la tuberculosis.
- Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de microorganismos viables. Sin embargo, se presupone la presencia de ADN del complejo MTB, incluidas las mutaciones asociadas con la resistencia a INH, FLQ, AMK, KAN, CAP y ETH.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o las sondas pueden afectar a la detección de cepas nuevas o desconocidas de XDR-MTB y producir un resultado sensible a fármacos.
- La prueba Xpert MTB/XDR no proporciona confirmación de la sensibilidad a INH, FLQ, AMK, KAN, CAP y ETH, ya que es posible que existan mecanismos de resistencia distintos a los detectados por la prueba que podrían asociarse a una falta de respuesta clínica al tratamiento.
- Las pruebas de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), aspirado gástrico, heces, tejido y orina no se han evaluado para su uso en la prueba Xpert MTB/XDR.
- Aunque las muestras de esputo inducido no se incluyeron en la evaluación de la eficacia clínica de la prueba Xpert MTB/XDR, se probaron soluciones isotónicas o hipertónicas, broncodilatadores y broncodilatadores inhalados que se suelen utilizar en la recogida de esputo inducido, y se observó que no interfieren con la prueba. La inducción con solución salina puede producir un número insuficiente de microorganismos recuperados y podría afectar a la detección de *M. tuberculosis*.
- Los sedimentos de esputo concentrado utilizados en la evaluación de la eficacia diagnóstica de la prueba Xpert MTB/XDR se prepararon siguiendo el método NALC-NaOH descrito en Kent y Kubica¹¹. El uso de otros métodos de preparación de sedimentos podría alterar el rendimiento de la prueba.
- Una prueba negativa no excluye la posibilidad de aislar el ADN del complejo MTB de la muestra de esputo. La prueba Xpert MTB/XDR puede utilizarse junto con un cultivo micobacteriano para abordar el riesgo de resultados negativos falsos, así como para recuperar el microorganismo para pruebas adicionales de caracterización y sensibilidad.
- Se espera que las muestras con resultados de **Traza de MTB DETECTADA (MTB Trace DETECTED)**, cuando se analizan con la prueba Xpert MTB/RIF Ultra, estén por debajo del límite de detección de la prueba MTB/XDR, y no se recomiendan para realizar pruebas con la prueba Xpert MTB/XDR.



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal



Carlos E. Sr. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

- La prueba Xpert MTB/XDR, por diseño, no distingue entre las especies del complejo MTB (esto es, *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* y *M. orygis*). Además, es necesario realizar un cultivo para determinar si hay una cepa de MNT presente además del complejo MTB.
- Se ha descrito en las publicaciones una sensibilidad reducida en pacientes pediátricos debido a la naturaleza difusa de la infección por MTB en los pulmones de este grupo de pacientes, y a las dificultades encontradas en la obtención de muestras adecuadas^{16,17}.
- Las infecciones mixtas con MTB y *M. marinum* pueden producir resultados **INDETERMINADOS (INDETERMINATE)** para el FLQ a $>10^4$ UFC/ml de *M. marinum* en presencia de ≤ 408 UFC/ml de MTB.
- En raras ocasiones, los cebadores y las sondas *rrs* pueden reaccionar de forma cruzada con microbios ambientales o microflora del esputo, lo que puede producir resultados **INDETERMINADOS (INDETERMINATE)** para AMK, KAN y CAP.
- La prueba Xpert MTB/XDR determina la resistencia a ETH asociada únicamente a mutaciones en la región del promotor *inhA*. La ausencia de mutaciones en la región del promotor *inhA* no excluye la resistencia a ETH. Se ha documentado que las mutaciones que confieren resistencia a ETH están presentes en regiones genómicas a las que no va dirigida la prueba Xpert MTB/XDR.¹⁵
- La asociación de mutaciones en los genes *oxyR-ahpC* y *gyrB* con resistencia a INH y FLQ, respectivamente, aún no se ha establecido de manera concluyente. Sin embargo, se ha descrito en estudios publicados que estas mutaciones se encuentran en cepas de resistencia a INH y FLQ.^{18,19}
- La presencia de deleciones o mutaciones raras en cualquiera de los genes diana podría dar lugar a resultados **INDETERMINADOS (INDETERMINATE)** para un fármaco en particular.
- En el caso de muestras con una población mixta de cepas sensibles y resistentes, existe la posibilidad de que la prueba Xpert MTB/XDR no detecte la mutación si la población resistente está presente a niveles indetectables para la prueba.
- En muestras con una carga bacteriana muy baja o una mezcla de cepas tanto sensibles como resistentes, es posible que la prueba Xpert MTB/XDR no distinga de forma fiable entre baja y alta resistencia a FLQ.

18 Eficacia clínica

Se realizaron dos estudios clínicos. La eficacia clínica de la prueba Xpert MTB/XDR se calculó con muestras de esputo sin procesar archivadas congeladas y muestras de sedimento de esputo concentrado obtenidas retrospectivamente en el Estudio clínico 1, y con muestras prospectivas de esputo y cultivo MGIT en el Estudio clínico 2.

18.1 Muestras de esputo

Se realizó un estudio clínico enmascarado para evaluar el eficacia diagnóstica de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con métodos de referencia microbiológicos y moleculares, es decir, pruebas y secuenciación fenotípicas de sensibilidad a fármacos (pDST), respectivamente, para la detección de la resistencia de fármacos a INH, ETH, FLQ y SLID (AMK, KAN y CAP). Además, la eficacia clínica de la prueba Xpert MTB/XDR se comparó con la del ensayo Xpert MTB/RIF o Xpert MTB/RIF Ultra para la detección de MTB. Dos sitios con alta prevalencia conocida de MDR y XDR TB proporcionaron muestras de esputo sin procesar archivadas congeladas o muestras de sedimento de esputo concentrado que se sabe que son positivas o negativas por cultivo MTB.

La Tabla 5 muestra la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con la pDST para la resistencia a fármacos. La sensibilidad fue >90 % para INH, FLQ y AMK, >85 % para KAN y CAP, y >64 % para ETH. La especificidad fue >98 % para todos los fármacos.

Tabla 5. Xpert MTB/XDR frente a pDST para resistencia a fármacos (muestras retrospectivas)

Fármacos	N	PV	NF	NV	PF	Sensibilidad (%)	IC del 95 %	Especificidad (%)	IC del 95 %
INH	478	244	23	209	2	91,4	87,4 - 94,2	99,1	96,6 - 99,7
FLQ	417	148	11	254	4	93,1	88,0 - 96,1	98,5	96,1 - 99,4
AMK	405	79	7	317	2	91,9	84,1 - 96,0	99,4	97,7 - 99,8
KAN	343	58	8	276	1	87,9	77,9 - 93,7	99,6	98,0 - 99,9
CAP	167	21	4	142	0	84,0	65,3 - 93,6	100,0	97,4 - 100,0

Fármacos	N	PV	NF	NV	PF	Sensibilidad (%)	IC del 95 %	Especificidad (%)	IC del 95 %
ETH	230	75	41	112	2	64,7 ^a	55,6 - 72,8	98,3	93,8 - 99,5

^a La notificación de la resistencia a ETH se basa únicamente en la detección de mutaciones del promotor inhA, lo que produce una menor sensibilidad.

La Tabla 6 muestra la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con la secuenciación para la resistencia a fármacos. La sensibilidad fue >93 % para FLQ y superior al 96 % para INH, AMK, KAN, CAP y ETH;. La especificidad fue del 100,0 % para todos los fármacos indicados en la tabla, excepto el INH, que fue del 98,7 %.

Tabla 6. Xpert MTB/XDR frente a secuenciación para resistencia a fármacos (muestras retrospectivas)

Fármacos	N	PV	NF	NV	PF	Sensibilidad (%)	IC del 95 %	Especificidad (%)	IC del 95 %
INH	471	241	3	224	3	98,8	96,5 - 99,6	98,7	96,2 - 99,5
FLQ	469	152	11	306	0	93,3	88,3 - 96,2	100,0	98,8 - 100,0
AMK	463	81	3	379	0	96,4	90,0 - 98,8	100,0	99,0 - 100,0
KAN	463	88	3	372	0	96,7	90,8 - 98,9	100,0	99,0 - 100,0
CAP	463	78	3	382	0	96,3	89,7 - 98,7	100,0	99,0 - 100,0
ETH	473	104	3	366	0	97,2	92,1 - 99,0	100,0	99,0 - 100,0

La Tabla 7 muestra el porcentaje de concordancia positiva (PPA, positive percent agreement) y el porcentaje de concordancia negativa (NPA, negative percent agreement) de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con el ensayo Xpert MTB/RIF para una detección de MTB del 98,9 % y 93,8 %, respectivamente.

Tabla 7. Xpert MTB/XDR frente al ensayo Xpert MTB/RIF para la detección de MTB

		Ensayo Xpert MTB/RIF		
		MTB detectado (MTB Detected)	MTB no detectado (MTB not detected)	Total
Xpert MTB/XDR	MTB detectado (MTB Detected)	273	2 ^a	275
	MTB no detectado (MTB not detected)	3 ^b	30	33
	Total	276	32	308
		PPA	98,9 % (IC del 95 %: 96,9 - 99,6)	
		NPA	93,8 % (IC del 95 %: 79,9 - 98,3)	

^a Los sujetos habían recibido tratamiento prolongado contra la tuberculosis en el momento de la recogida de muestras.

^b Las muestras se detectaron por debajo del límite de detección de la prueba Xpert MTB/XDR.

La Tabla 8 muestra el PPA y NPA de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con la prueba Xpert MTB/RIF Ultra para una detección de MTB del 99,5 % y 100,0 %, respectivamente..


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

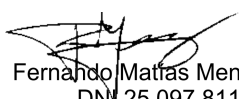

Fernando Matias Mendonça
DN 25.097.811
Representante Legal

Tabla 8. Xpert MTB/XDR frente a Xpert MTB/RIF Ultra para la detección de MTB

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		MTB detectado (MTB Detected)	MTB no detectado (MTB not detected)	Total
Xpert MTB/XDR	MTB detectado (MTB Detected)	207	0	207
	MTB no detectado (MTB not detected)	1 ^a	14	15
	Total	208	14	222
		PPA	99,5 % (IC del 95 %: 97,3 - 99,9)	
		NPA	100,0 % (IC del 95 %: 78,5 - 100,0)	

^a El resultado de Xpert MTB/RIF Ultra fue **Traza de MTB Detectada (MTB Trace Detected)**.

De los 531 ciclos de la prueba Xpert MTB/XDR realizados en combinación con este estudio, 15 ciclos dieron resultados indeterminados (**ERROR, NO VÁLIDO [INVALID] O SIN RESULTADO [NO RESULT]**) en el primer intento. Tras repetir la prueba de estas 15 muestras, un resultado siguió siendo indeterminado. La tasa de indeterminados en la prueba inicial fue del 2,8 % (15/531), y la tasa de indeterminados en la prueba final fue del 0,2 % (1/531).

Se realizó un estudio clínico multicéntrico (Estudio clínico 2) para evaluar la eficacia diagnóstica de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con pDST y la secuenciación para la detección de resistencia a INH, ETH, FLQ y SLID (AMK, KAN y CAP) en muestras de esputo. Se incluyeron muestras de esputo recogidas prospectivamente de cuatro sitios con una alta prevalencia conocida de tuberculosis multirresistente (MDR TB). Se analizaron muestras de esputo sin procesar y muestras aisladas de cultivo MGIT que se sabía que eran positivas mediante cultivo MTB para determinar la resistencia a fármacos.

La Tabla 9 muestra la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con la pDST para la resistencia a todos los fármacos en muestras de esputo. La sensibilidad fue >90% para INH, FLQ y KAN, >85 % para AMK, >70 % para CAP, y >50 % para ETH. La especificidad fue ≥92 % para todos los fármacos.

Tabla 9. Xpert MTB/XDR frente a pDST para resistencia a fármacos (muestras prospectivas)

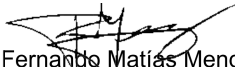
Fármacos	N	PV	NF	NV	PF	Sensibilidad (%)	IC del 95 %	Especificidad (%)	IC del 95 %
INH	587	452	24	106	5	95,0	92,6 - 96,6	95,5	89,9 - 98,1
FLQ	583	203	13	347	20	94,0	90,0 - 96,4	94,6 ^a	91,7 - 96,4
AMK	571	54	9	500	8	85,7	75,0 - 92,3	98,4	96,9 - 99,2
KAN	573	155	14	372	32	91,7	86,6 - 95,0	92,1 ^b	89,0 - 94,3
CAP	573	50	17	503	3	74,6	63,1- 83,5	99,4	98,3- 99,8
ETH	588	169	148	258	13	53,3 ^c	47,8- 58,7	95,2	92,0 - 97,2

^a Varias muestras con mutaciones A90V/S91P/D94A en el gen gyrA fueron detectadas como sensibles en la pDST y resistentes en la prueba, lo que produjo una menor especificidad.

^b Varias muestras con mutaciones del promotor eis y el gen de tipo natural rrs fueron detectadas como sensibles en la pDST y resistentes en la prueba, lo que produjo una menor especificidad.

^c La notificación de la resistencia a ETH se basa únicamente en la detección de mutaciones del promotor inhA, lo que produce una menor sensibilidad.

La Tabla 10 muestra la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con la secuenciación para la resistencia a todos los fármacos en muestras de esputo. La sensibilidad fue >90% para INH, FLQ y KAN (redondeada de 89,5 %), >70 % para AMK, >65 % para CAP, y >95 % para ETH. La especificidad fue ≥98 % para todos los fármacos.


Fernando Matías Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal


Carlos L. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

Tabla 10. Xpert MTB/XDR frente a secuenciación para resistencia a fármacos (muestras prospectivas)

Fármacos	N	PV	NF	NV	PF	Sensibilidad (%)	IC del 95 %	Especificidad (%)	IC del 95 %
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7 - 97,5	97,7	92 - 99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8 - 98,7	99,0	97,2 - 99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62 - 82,5	99,3	98 - 99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3 - 93,1	98,4	96,3 - 99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3 - 76,3	99,8	98,7 - 100
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3 - 98,3	98,9	97,1 - 99,6

18.2 Muestras MGIT

Se realizó un estudio clínico multicéntrico (Estudio clínico 2) para evaluar también la eficacia diagnóstica de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con pDST y la secuenciación para la detección de resistencia a INH, ETH, FLQ y SLID (AMK, KAN y CAP) en muestras positivas para MTB. Se incluyeron muestras de esputo recogidas prospectivamente de cuatro sitios con una alta prevalencia conocida de tuberculosis multirresistente (MDR TB). Se analizaron con Xpert MTB/XDR muestras de esputo sin procesar y muestras aisladas de cultivo MGIT de cada sujeto. Después de las pruebas directas con Xpert MTB/XDR, se inocularon muestras de esputo descontaminadas y concentradas en medio de cultivo MGIT y se incubaron para obtener un crecimiento positivo de MTB. Los aislados de cultivos MGIT positivos se analizaron con la prueba Xpert MTB/XDR. Los aislados de cultivo MGIT se almacenaron entre 2 °C y 8 °C antes de realizar las pruebas, y la mayoría de las muestras (96,9 %) se analizaron en los 2 meses posteriores a que el cultivo MGIT fuera positivo.

La Tabla 11 muestra la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con la pDST para la resistencia a todos los fármacos. La sensibilidad fue >90% para INH, FLQ y KAN, >85 % para AMK, >75 % para CAP, y 55 % para ETH. La especificidad fue ≥92 % para todos los fármacos.

Tabla 11. Xpert MTB/XDR frente a pDST para resistencia a fármacos (cultivo MGIT positivo)

Fármacos	N	PV	NF	NV	PF	Sensibilidad (%)	IC del 95 %	Especificidad (%)	IC del 95 %
INH	596	459	23	109	5	95,2	92,9 - 96,8	95,6	90,1 - 98,1
FLQ	594	208	12	356	18	94,5	90,7 - 96,9	95,2	92,5 - 96,9
AMK	593	57	8	520	8	87,7	77,5 - 93,6	98,5	97,0 - 99,2
KAN	594	163	11	388	32	93,7	89,0 - 96,4	92,4 ^a	89,4 - 94,6
CAP	595	52	17	524	2	75,4	64,0 - 84,0	99,6	98,6 - 99,9
ETH	597	177	145	258	17	55,0	49,5 - 60,3	93,8	90,3 - 96,1

^a Varias muestras con mutaciones del promotor eis y el gen de tipo natural rrs fueron detectadas como sensibles en la pDST y resistentes en la prueba, lo que produjo una menor especificidad.

La Tabla 12 muestra la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert MTB/XDR en relación con la secuenciación para la resistencia a fármacos. La sensibilidad fue >96% para INH, FLQ y ETH, >85 % para KAN, >70 % para AMK, y >62 % para CAP. La especificidad fue ≥97 % para todos los fármacos.


Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Tabla 12. Xpert MTB/XDR frente a secuenciación para resistencia a fármacos (cultivo MGIT positivo)

Fármacos	N	PV	NF	NV	PF	Sensibilidad (%)	IC del 95 %	Especificidad (%)	IC del 95 %
INH	522	418	15	88	1	96,5	94,4 - 97,9	98,9	93,9 - 99,8
FLQ	521	205	5	309	2	97,6	94,5 - 99,0	99,4	97,7 - 99,8
AMK	520	52	20	446	2	72,2	61,0-81,2	99,6	98,4 - 99,9
KAN	520	177	20	319	4	89,8	84,8 - 93,3	98,8	96,9 - 99,5
CAP	522	45	27	450	0	62,5	51,0 - 72,8	100,0	99,2 - 100,0
ETH	523	167	4	344	8	97,7	94,1- 99,1	97,7	95,6- 98,8

De los 1211 ciclos de la prueba Xpert MTB/XDR realizados en este estudio (606 en muestras de esputo, 605 en muestras MGIT), 35 dieron resultados indeterminados en la prueba inicial. Tras repetir la prueba de estas 35 muestras, dos siguieron siendo indeterminadas. La tasa de indeterminados en la prueba inicial fue del 2,9 % (35/1211), y la tasa de indeterminados en la prueba final fue del 0,2 % (2/1211).

19 Eficacia analítica

19.1 Sensibilidad analítica (límite de detección)

Se llevaron a cabo estudios para determinar el límite de detección (LD) analítico de la prueba Xpert MTB/XDR con dos lotes de reactivos en tres días de pruebas. Un resultado positivo para MTB está basado en la detección de la diana de *inhA* de una copia. Para la verificación se seleccionó el LD más alto observado por cepa y por lote, según se determinó mediante análisis probit. La verificación del LD estimado se llevó a cabo con un lote de reactivos durante un mínimo de tres días de pruebas. El LD se determinó *utilizando un miembro representativo de MTBC, Mycobacterium bovis BCG (bacilo Calmette-Guerin)* añadido a esputo sin procesar negativo para MTB y a sedimento de esputo concentrado, negativo para MTB.

El LD es la concentración más baja notificada en UFC/ml que puede distinguirse de forma reproducible de las muestras negativas con una confianza del ≥ 95 %. Se evaluaron 20 réplicas en 5 a 8 concentraciones con dos lotes de reactivos diferentes durante 3 días y se determinó el LD mediante análisis probit.

Para la verificación se seleccionó el LD más alto observado para cada tipo de muestra y lote, según se determinó mediante análisis probit. La verificación del LD estimado se llevó a cabo con un lote de reactivos durante un mínimo de tres días de pruebas, con una especificación basada en un mínimo de 19 de 20 réplicas positivas. Las estimaciones del punto del LD en UFC/ml se indican en la Tabla 13.

Tabla 13. Sensibilidad analítica (límite de detección)

Tipo de muestra	Estimación del punto del LD, UFC/ml
Esputo sin procesar	136
Sedimento	86

19.2 Especificidad analítica (exclusividad)

Se evaluó la especificidad analítica de la prueba Xpert MTB/XDR analizando un grupo de 57 microorganismos formados por 21 bacterias, 1 hongo, 7 virus y 28 micobacterias no tuberculosas (MNT) que representan patógenos respiratorios comunes o aquellos que pueden encontrarse en las vías respiratorias o en la flora orofaríngea. Tres réplicas de todas las cepas bacterianas y de la levadura se analizaron a concentraciones $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml. Todos los virus se analizaron a $\geq 1 \times 10^5$ (dosis infecciosa en el tejido de cultivo) TCID₅₀/ml. Se analizó ADN o ARN de 2 cepas bacterianas y 1 cepa fúngica a concentraciones de $\geq 10^6$ copias/ml, ya que los microorganismos completos no estaban disponibles o no se podía acceder a ellos debido a restricciones de bioseguridad. Se analizaron tres réplicas de cada virus a concentraciones $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los microorganismos analizados se indican en la Tabla 14, la Tabla 15 y la Tabla 16. Ninguno de los microorganismos analizados produjo reactividad cruzada con la sonda de detección de MTB, lo que generó un resultado **MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)** para todos los microorganismos y para

todas las réplicas analizadas. Las tablas siguientes indican los microorganismos analizados para el ensayo de especificidad analítica. *El Aspergillus fumigatus* se analizó y no mostró interferencia ni reactividad cruzada. La reactividad cruzada con cualquier otra especie fúngica no es evidente mediante el análisis *in silico*.

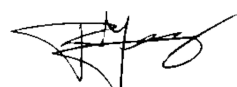
Tabla 14. Especificidad analítica de Xpert MTB/XDR (bacterias/hongos)

Organismo
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomyphila pneumoniae</i> ^a
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i> ^a
<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^a

^a ADN genómico

Tabla 15. Especificidad analítica de Xpert MTB/XDR (virus)

Organismo
Coronavirus 229E
Metaneumovirus humano (hMPV) 16 tipo A1
Virus de la parainfluenza tipo 1
Virus de la parainfluenza tipo 2
Virus de la parainfluenza tipo 3
Virus respiratorio sincicial



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal



Carlos E. y. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

Organismo
Rinovirus 1A

Tabla 16. Especificidad analítica de Xpert MTB/XDR (MNT)

Organismo
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastris</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 cepas. Consulte Tabla 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

19.3 Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica (inclusividad) de la prueba Xpert MTB/XDR se evaluó utilizando un grupo filogenéticamente diverso formado por cepas de MTB sensibles y resistentes a fármacos para evaluar la precisión de los resultados de sensibilidad a fármacos de la prueba. El grupo de veintidós (22) cepas de complejo MTB (MTBC) incluyó ocho (8) cepas sensibles a fármacos con genes diana de tipo natural (Tabla 17) y catorce (14) cepas resistentes a fármacos bien caracterizadas (Tabla 18). Todas las cepas se analizaron por triplicado a concentraciones iguales o próximas a 3 x LD de la diana del promotor *inhA*. El número de copias analizadas para lisados de ADN genómico se basó en un ensayo de unión de colorantes fluorescentes específico para ADN bicatenario (ADNbc).

Se analizaron las cepas sensibles a fármacos, formadas por cinco cepas de MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) y tres especies de micobacterias del complejo MTB (*M. bovis*, *M. canetti* y *M. microti*). Se seleccionaron las cepas de MTB para representar en líneas generales el rango de diversidad genética, e incluyen un representante de cada uno de los principales linajes filogenéticos basados en grupos del complejo SNP (SCG)²⁰.

Las 14 cepas de MTB resistentes a fármacos se analizaron mediante lisados de ADN genómico de muestras bien caracterizadas que contienen 16 mutaciones canónicas clínicamente significativas, con al menos una de las ocho regiones diana de la prueba. Estas mutaciones suelen estar presentes en cepas de MTB resistentes a varios fármacos o con resistencia a fármacos extensa en todo el mundo, con excepción de una mutación en el gen *gyrB*.

La Tabla 17 resume los resultados con cepas sensibles a fármacos que muestran el número de resultados correctos para cada uno de los análisis individuales en la prueba. Todos los miembros del grupo generaron un resultado **MTB DETECTADO; RESISTENCIA NO DETECTADA (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED)**. La prueba Xpert MTB/XDR identificó correctamente todas las réplicas de las cepas analizadas cerca del límite de detección, con resultados de tipo natural para todas las sondas excepto *oxyR-ahpC*. Dado que la diana *oxyR-ahpC* tiene un LD más alto que las otras dianas de la prueba, algunas réplicas analizadas no produjeron resultados de Tm.

Los resultados indicados en la Tabla 18 muestran que la prueba también identificó correctamente las mutaciones de resistencia esperadas en las 14 cepas resistentes a isoniazida, con mutaciones en el promotor *inhA*, *katG* y la región intergénica *oxyR-ahpC*; resistencia a SLID con mutaciones *rrs* y región del promotor *eis*; y resistencia a FLQ con mutaciones en *gyrA*.

Tabla 17. Reactividad analítica (inclusividad) para cepas sensibles a fármacos

Muestra	Linaje de la cepa	<i>inhA</i>	<i>katG</i>	<i>fabG1</i>	<i>oxyR-ahpC</i> ^a	<i>gyrA1</i>	<i>gyrA2</i>	<i>gyrA3</i>	<i>gyrB2</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>
(<i>M. bovis</i> BCG)	No asignado	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	NO SUPERADO (FAIL)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
<i>M. bovis</i>	No asignado	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	NO SUPERADO (FAIL)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB (AR2)	2	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB (GD139)	3	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB (AH1)	4	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB (HR36)	5	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	NO SUPERADO (FAIL)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
<i>M. canetti</i>	No asignado	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	NO SUPERADO (FAIL)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
<i>M. microti</i>	No asignado	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)

^a El LD para *oxyR-ahpC* es mayor que el de *inhA* utilizado para la determinación de la positividad del MTB. «SUPERADO» («PASS») indica que todas las réplicas analizadas generaron la Tm de tipo natural esperado; «NO SUPERADO» («FAIL») indica que al menos una o más réplicas no generaron valores de Tm.


Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

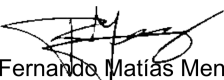

Fernando Matías Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Tabla 18. Reactividad analítica (inclusividad) para cepas resistentes a fármacos (n.º de resultados positivos / total analizado)

ID de la cepa	Gen	Mutación esperada	MTB detectado (MTB Detected)	Tm de sonda mutante detectada (n.º de positivos/analizados)	Denominaciones correctas de RESISTENCIA DETECTADA (RESISTANCE DETECTED) (n.º de positivos/analizados)
Clínica	gyrA	GAC 94 TAC	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3); gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Clínica	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (2/3), ^a gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Clínica	gyrA	GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3 / 3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
Clínica	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]

ID de la cepa	Gen	Mutación esperada	MTB detectado (MTB Detected)	Tm de sonda mutante detectada (n.º de positivos/analizados)	Denominaciones correctas de RESISTENCIA DETECTADA (RESISTANCE DETECTED) (n.º de positivos/analizados)
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) ^b	INH [3/3]
Clínica	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Clínica	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT ^c	*No se detecta resistencia [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MutB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Clínica	gyrA	TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

^a Esta muestra, que contenía tres mutaciones diferentes en el gen *gyrA* no siempre generaba temperaturas de fusión (Tm) del tipo mutante para las tres sondas de *gyrA*. Sin embargo, para que se realice la denominación de resistencia correcta, al menos una sonda necesita generar una Tm del tipo mutante. La denominación se realizó correctamente para todas las réplicas, ya que al menos una sonda de *gyrA* generaba siempre al menos una Tm del tipo mutante en la prueba.

^b Esta muestra es un mutante doble katG / ahpC. La réplica con un Tm mutante ahpC ausente se denominó INH-R debido a la presencia de la mutación katG, que fue detectada por la prueba.

^c La prueba no detecta esta mutación específica. Sin embargo, existe evidencia clínica limitada de que esta mutación puede contribuir realmente a la resistencia a FLQ (mutación de baja confianza para la resistencia a FLQ).

19.4 Estudio de sustancias interferentes

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert MTB/XDR se evaluó en presencia de 35 sustancias potencialmente interferentes que pueden estar presentes en el esputo. Las clases de sustancias potencialmente interferentes incluyen sustancias endógenas que pueden estar presentes en la muestra, y sustancias exógenas que podrían introducirse en la muestra. Se analizaron soluciones isotónicas o hipertónicas, broncodilatadores y broncodilatadores inhalados que se suelen utilizar en la recogida de esputo inducido, y se observó que no interfieren con la prueba. La inducción con solución salina puede producir un número insuficiente de microorganismos recuperados y podría afectar a la detección de *M. tuberculosis*.

Las sustancias analizadas se indican en la Tabla 19, y se muestran junto con los principios activos y las concentraciones analizadas. Se analizaron muestras negativas (n=8) con cada sustancia para determinar el efecto sobre el rendimiento del control de procesamiento de muestras (SPC). Se analizaron muestras positivas (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* añadidas a una concentración de 3 veces el límite de detección analítico para la positividad de tuberculosis por sustancia. Todas las sustancias se analizaron en el fondo de esputo humano combinado, negativo para MTB, incluido en este estudio. Todas las réplicas positivas y negativas se identificaron correctamente utilizando la prueba Xpert MTB/XDR excepto para el gel Zicam (50 % p/v; produjo un resultado **MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)** en el 11,1 % de las réplicas analizadas).


Carlos E. Bobbette
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Tabla 19. Sustancias potencialmente interferentes en la prueba Xpert MTB/XDR

Sustancia/clase	Descripción/principio activo	Concentración analizada
Sangre (humana)	Sangre al 5 % (v/v)	5 % (v/v)
ADN/células humanas	Estirpe celular HELA 229	10 ⁶ células/ml
Leucocitos (humanos)	Matriz de leucocitos/pus (30 % de capa leucocitaria, 30 % de plasma, 40 % de PBS) ^A	100 % (v/v)
Antimicótico; antibiótico	Nistatina 500KU (100 %)	20 % (v/v)
Colutorio germicida	Enjuague bucal con gluconato de clorhexidina (0,12 %), USP	20 % (v/v)
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NaCl al 2 %	0,5 % (v/v) en NaCl al 1 %
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NALC al 2 %	0,5 % (v/v) en NALC al 1 %
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NALC al 2 % más citrato 25 mM	0,5 % (v/v) en NALC al 1 % más citrato 12,5 mM
Ácido gástrico	Solución de pH 3 a 4 en agua, neutralizada con bicarbonato de sodio	100 % (v/v)
Anestésicos (intubación endotraqueal)	Lidocaína HCl al 4 %	4 % (v/v)
Soluciones nebulizadoras	NaCl al 5 % (p/v)	5 % (p/v)
Mucina	Mucina al 5 % (p/v)	5 % (p/v)
Antibacteriano sistémico	Levofloxacino 25 mg/ml	5 mg/ml
Corticosteroides nasales	Fluticasona 500 mcg/nebulización	5 µg/ml;
Broncodilatadores inhalados	Sulfato de albuterol (2 mg/5 ml)	100 µg/ml
Anestésicos orales	Orajel (benzocaína al 20 %)	5 % (p/v)
Antivirales	Aciclovir	50 µg/ml
Antibiótico en forma de pomada nasal	Neosporin (bacitracina 400 U, Neomycina 3,5 mg, polimixina B 5000 U)	5 % (p/v)
Tabaco	Nicogel (extracto de tabaco al 40 %)	0.5%
Antituberculosos	Estreptomina 1 mg/ml	25 µg/ml
Antituberculosos	Etambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Antituberculosos	Isoniacida 50 mg/5 ml	50 µg/ml
Expectorantes orales	Guaifenesina (400 mg/ comprimido)	5 mg/ml
Antituberculosos	Pirazinamida (500 mg/ comprimido)	100 µg/ml
Gel nasal (homeopático)	Gel Zicam	50 % (p/v)
		20 % (p/v)
Spray nasal	Fenilefrina, 1 %	0,5 % v/v

Sustancia/clase	Descripción/principio activo	Concentración analizada
Antituberculosos	Rifampicina (300 mg/comprimido)	25 µg/ml
Medicamento antialérgico (homeopático)	Aceite de árbol del té, 100 % puro (<5% Cineole, >35 % Terpinin-4-ol.)	0,5 % v/v
Soluciones nebulizadoras	Isetionato de pentamidina	300 ng/ml
Antituberculosos	Amoxicilina	25 µg/ml
Broncodilatador	Epinefrina	1 mg/ml
Antituberculosos	Amikacina	70 µg/ml
Antituberculosos	Capreomicina	50 µg/ml
Antituberculosos	Kanamicina	50 µg/ml
Antituberculosos	Etionamida	50 µg/ml
FluMist Qual Nasal	Vacuna intranasal viva contra la influenza	5 %

19.5 Estudio de contaminación por arrastre

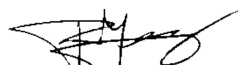
Se llevó a cabo un estudio para demostrar que el arrastre y contaminación cruzada no se producen cuando se utilizan cartuchos autónomos de un solo uso de Xpert MTB/XDR. El estudio consistió en procesar una muestra negativa inmediatamente después de procesar una alta concentración de *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) a $1 \times 10^{+6}$ UFC/ml en esputo humano utilizando el mismo módulo GeneXpert. Esta prueba se repitió al menos 20 veces en dos módulos GeneXpert, para un total de 41 ciclos que arrojaron 20 muestras positivas y 21 negativas por módulo.

Las 20 muestras positivas se notificaron correctamente como **MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Resistencia a INH NO DETECTADA (INH Resistance NOT DETECTED); Resistencia a FLQ NO DETECTADA (FLQ Resistance NOT DETECTED); Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED); Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED); Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED); Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Las 21 muestras negativas se notificaron correctamente como **MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)**. No hubo ningún indicio de contaminación por arrastre según las condiciones de este estudio cuando se realizó la prueba con una muestra de BCG positiva muy alta a la concentración de $1,0 \times 10^{+6}$ UFC/ml.

19.6 Estudio de interferencia competitiva

Se evaluó la interferencia competitiva de la prueba causada por la presencia de altas concentraciones de micobacterias no tuberculosas (MNT) durante la detección de niveles bajos de MTB en la prueba Xpert MTB/XDR analizando el miembro representativo del MTBC, BCG a $\sim 3 \times LD$ (411 UFC/ml) en presencia de diferentes cepas de MNT a una concentración de $1 \times 10E+06$ UFC/ml en un fondo de tampón de control negativo. La positividad de MTB se basa en la detección de la altura del pico de fusión y la temperatura del pico de fusión válidas del promotor *inhA*. La detección de resistencia se basa en una altura del pico de fusión de mutación y una temperatura del pico de fusión de mutación válidas para analitos individuales (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* y *eis*). Los analitos *oxyR-ahpC* y *fabG1* se excluyeron debido a una menor sensibilidad y el *rrs* se excluyó debido a la interferencia conocida con la microflora. Todas las muestras con BCG deben tener los resultados **MTB DETECTADO (MTB DETECTED); Resistencia a INH NO DETECTADA (INH Resistance NOT DETECTED); Resistencia a FLQ NO DETECTADA (FLQ Resistance NOT DETECTED); Resistencia a AMK NO DETECTADA (AMK Resistance NOT DETECTED); Resistencia a KAN NO DETECTADA (KAN Resistance NOT DETECTED); Resistencia a CAP NO DETECTADA (CAP Resistance NOT DETECTED); Resistencia a ETH NO DETECTADA (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Se analizaron cuatro réplicas de cada condición de prueba de mezcla competitiva de MNT/BCG, junto con una condición de control positivo con solo BCG a $\sim 3 \times LD$. Ninguna de las cepas de MNT analizadas interfirió con la detección de 411 UFC/ml de BCG y generaron el resultado correcto tal como se ha indicado anteriormente. Sin embargo, en las condiciones de este estudio, se observaron efectos inhibidores competitivos en presencia de solo una de las dos cepas de *M. marinum* (ATCC



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal



Carlos E. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

0927) analizadas. Se observó interferencia con las sondas gyrA2 solo a concentraciones de provocación de $>10^4$ UFC/ml, lo que produjo resultados INDETERMINADOS (INDETERMINATE) de resistencia a FLQ a estas altas concentraciones de provocación. Consulte apartado 17. Limitaciones para obtener más información.

Tabla 20. Interferencia competitiva de MNT en la detección de MTB y detección de la sensibilidad a fármacos

Condición de prueba / ID de cepa de MNT	MNT UFC/ml	MTB detectado (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
MTB + <i>M. avium</i> / (NJH)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.gastris</i> / (ATCC 15754)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.gordonae</i> / (NJH)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.marinum</i> / (NJH)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	NO SUPERADO (FAIL)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
	10E+05	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	NO SUPERADO (FAIL)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
	10E+04	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
	10E+03	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.avium</i> / (ATCC 15769)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.intracellulare</i> / (ATCC 35771)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
MTB + <i>M.kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)	SUPERADO (PASS)
«SUPERADO» («PASS») indica que todas las réplicas analizadas generaron el resultado esperado «RESISTENCIA NO DETECTADA» («RESISTANCE NOT DETECTED») para los fármacos pertinentes;								
«NO SUPERADO» («FAIL») indica que al menos una o más réplicas generaron el resultado «RESISTENCIA INDETERMINADA» («RESISTANCE INDETERMINATE») para el fármaco particular.								

19.7 Equivalencia de esputo reciente y congelado

Se evaluó la equivalencia de esputo reciente y congelado con la prueba Xpert MTB/XDR analizando células de *M.bovis* - Bacillus Calmette-Guerin (BCG) en un fondo de esputo combinado sin procesar negativo para MTB a dos concentraciones que representan 3X LD (400 UFC/ml) y 1000X LD ($1,3 \times 10^5$ UFC/ml). Las muestras replicadas a cada concentración se congelaron y conservaron a -80 °C, y al menos 8 réplicas se descongelaron y analizaron después de la conservación tras 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 9 meses. Los resultados se compararon con el esputo sin procesar añadido con las mismas concentraciones analizadas en el momento cero antes de la congelación.

La eficacia diagnóstica del ensayo no se vio afectada y se obtuvieron resultados correctos para todas las réplicas analizadas a 3X LD después de conservarlas a -80 °C tras 2 semanas, 3 meses y 6 meses. Una sola réplica en la semana 1 produjo un resultado de **Resistencia a INH indeterminada (INH-Resistance Indeterminate)** debido a la caída de la sonda *katG*, y una sola réplica después de 1 mes produjo una caída de *ahpC*, si bien se observaron resultados correctos para todas las réplicas a los 3 y 6 meses. Se obtuvieron resultados correctos a los 9 meses a 3X LD en 8 de 9 réplicas (89 %). No se observó ningún efecto en la eficacia diagnóstica del ensayo cuando el esputo con 1000X LD se almacenó a -80 °C en todos los puntos temporales analizados durante 9 meses. Los resultados de este estudio apoyan la conservación congelada a -80 °C de esputo sin procesar durante un máximo de 6 meses.

19.8 Inactivación de micobacterias en muestras de esputo

La capacidad de desinfección del reactivo para muestras Xpert MTB se determinó usando un método cuantitativo normalizado de cultivo de células causantes de tuberculosis.²¹ Se inocularon muestras de esputo con una alta concentración de células viables de *M. bovis*, se mezclaron con el reactivo para muestras en una proporción de 2:1 y se incubaron durante 15 minutos. Tras la incubación, la mezcla de reactivo para muestras/esputo se neutralizó mediante dilución y filtración, y luego se realizó un cultivo con ella. La viabilidad de los microorganismos de *M. bovis* en el esputo tratado se redujo en al menos 6 logs en relación con el control no tratado.

Cada laboratorio debe determinar la efectividad de las propiedades de desinfección del reactivo para muestras empleando sus propios métodos normalizados y debe seguir la normativa recomendada sobre seguridad biológica.

20 Precisión y reproducibilidad

La precisión y reproducibilidad de la prueba Xpert MTB/XDR se estableció en un estudio multicéntrico (tres sitios) enmascarado que utilizaba un diseño anidado multifactorial. El estudio consistió en un grupo de muestras de cinco miembros. Cada miembro del grupo se preparó añadiendo una cepa de MTB de tipo natural (WT) y una cepa de MTB mutante (MUT) a una matriz de esputo artificial. Las cepas WT y MUT se elaboraron a partir de plásmidos que portaban secuencias de tipo natural o mutante de MTB XDR para los genes a los que se dirige el ensayo, encapsulados en *E. coli* destruido y fijado químicamente.

Los miembros del grupo se prepararon a ~1x LD y ~3x LD con las temperaturas de fusión (T_m , melt temperatures) de la diana del promotor *inhA* en la prueba Xpert MTB/XDR, que genera el resultado **MTB DETECTADO/NO DETECTADO (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** según la presencia o ausencia de la T_m específica del promotor *inhA* de tipo natural o mutante. Las pruebas se realizaron durante seis días con tres lotes de cartuchos de Xpert MTB/XDR. Cada sitio tenía dos operadores (OP1 y OP2) que realizaban dos ciclos, cada uno con dos réplicas/ciclos cada día. Una réplica era una prueba de cartucho individual. El porcentaje de concordancia para cada miembro del grupo se presenta en la Tabla 21.

Tabla 21. Porcentaje de concordancia de Xpert MTB/XDR para la detección de MTB e *inhA*

Muestra	Centro 1			Centro 2			Centro 3			Concordancia total por muestra
	OP 1	OP 2	Subtotal	OP 1	OP 2	Subtotal	OP 1	OP 2	Subtotal	
MTB MUT 1x LD	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	96,5 % (139/144)
MTB MUT 3x LD	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,92 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB WT 1x LD	100 % (24/24)	91,67 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	94,4 % (136/144)
MTB WT 3x LD	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)
NEG	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (143/144)

En la Xpert MTB/XDR se indica la eficacia diagnóstica de la prueba Tabla 22 en las cepas WT y MUT de MTB con muestras del grupo con LD bajo (~1x) y moderado (~3x) para cada diana del gen donde se detectó MTB.

Tabla 22. Porcentaje de concordancia de Xpert MTB/XDR en muestras de tipo MUT y WT de MTB

Fármaco	Porcentaje de concordancia			
	MUT de MTB 1x LD (IC del 95 %) [n concuerdan/ total n]	MUT de MTB 3x LD (IC del 95 %) [n concuerdan/ total n]	WT de MTB 1x LD (IC del 95 %) [n concuerdan/ total n]	WT de MTB 3x LD (IC del 95 %) [n concuerdan/ total n]
INH	100,00 % (97,3 - 100) [139/139]	100,00 % (97,4-100,0) [143/143]	89,1 % (82,6 - 93,4) [115/129]	99,3 % (96,2 - 99,9) [143/144]
FLQ	87,80 % (81,3 - 92,2) [122/139]	100,00 % (97,4-100,0) [143/143]	81,4 % (73,8 - 87,2) [105/129]	95,8 % (91,2 - 98,1) [138/144]
ETH	100,00 % (97,3 - 100) [139/139]	100,00 % (97,4-100,0) [143/143]	99,2 % (95,7 - 99,9) [128/129]	100,0 % (97,4-100,0) (144/144)
AMK	100,00 % (97,3 - 100) [139/139]	100,00 % (97,4-100,0) [143/143]	91,5 % (85,4 - 95,2) [118/129]	98,6 % (95,1 - 99,6) [142/144]
CAP	99,30 % (96,3 - 99,0) [138/139]	100,00 % (97,4-100,0) [143/143]	98,4 % (94,5 - 99,6) [127/129]	99,3 % (96,2 - 99,9) [143/144]
KAN	100,00 % (97,3 - 100) [139/139]	100,00 % (97,4-100,0) [143/143]	91,5 % (85,4 - 95,2) [118/129]	98,6 % (95,1 - 99,6) [142/144]

21 Bibliografía

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. PLoS Med 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use J Clin Microbiol Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (anteriormente denominado National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Documento M29 (consultar la última edición).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (anteriormente denominado National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (consultar la última edición).

9. 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).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Microbiology 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to isoniazida. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. J Antimicrob Chemother.
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? Int J Tuberc Lung Dis. Ene 2013;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children. J Clin Microbiol 54:1434 –1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review. PLoS ONE 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of Mycobacterium tuberculosis and implications for tuberculosis product development. Lancet Infect Dis. Mayo 2007;7(5):328-37.
21. Banada, P. et.al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010.48:10. 3551-3557.

22 Oficinas centrales de Cepheid

Sede central corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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


Sede central europea

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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



Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

23 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, «Service Tag» (número de servicio técnico) del ordenador

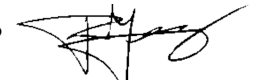
Estados Unidos

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

Francia















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

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






Fernando Matías Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

24 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Marca CE: conformidad europea
	No reutilizar
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contiene suficiente para <i>n</i> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Precaución
	Líquidos inflamables



Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158

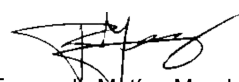
Símbolo	Significado
	Corrosión cutánea
	Toxicidad para la reproducción y los órganos
	País de fabricación



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden




Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

25 Historial de revisiones

Descripción de los cambios: 302-3514 Rev C a Rev D

Apartado	Descripción del cambio
En todo el documento	Las apariciones de "ensayo" utilizado como nombre de marca han cambiado a "prueba".
Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual	Se ha actualizado conforme a la norma de publicaciones técnicas.
3.1	Se ha añadido "cualitativa" a las indicaciones ya que el producto tiene una función cualitativa.
9.2	Se ha añadido información sobre cultivos MGIT.
11.5	Se ha actualización la manipulación de MIGT.
14	Se ha añadido información sobre controles externos.
18.1	Se han actualizado los títulos de las tablas para identificar claramente los datos prospectivos y retrospectivos únicamente para mejorar la legibilidad o claridad. Se han añadido notas al pie a las tablas 5 y 9.
18.2	Se ha añadido la manipulación de cultivos MGIT antes de realizar la prueba.
22	Se ha actualizado conforme a la norma de publicaciones técnicas.
23	Se ha añadido una declaración sobre cómo informar de los incidentes graves. Se ha actualizado conforme a la norma de publicaciones técnicas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROCHEM BIOCARE Argentina S.A rótulos e instrucciones de uso

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 49 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.14 13:34:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.14 13:35:00 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004604-22-0

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente N° 1-0047-3110-004604-22-0

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por ROCHEM BIOCARE Argentina S.A. ; se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre Comercial: PCR para la detección del ADN de Mycobacterium tuberculosis (MTB) extensamente resistente (XDR)

Indicación/es de uso:

La prueba Xpert MTB/XDR, realizada en los sistemas GeneXpert, es una prueba de diagnóstico cualitativa in vitro de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real anidada para la detección de ADN del complejo de Mycobacterium tuberculosis (MTB) con resistencia a fármacos extensa (XDR) en muestras de esputo sin procesar, en sedimentos concentrados preparados a partir de esputo o en cultivo con BD™ Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT™). En las muestras en las que se detecte MTB, la prueba Xpert MTB/XDR también puede detectar mutaciones asociadas a la resistencia a isoniazida (INH) en los genes katG y fabG1, la región intergénica oxyR-ahpC y el promotor inhA; resistencia a etionamida (ETH) asociada

exclusivamente a mutaciones en el promotor inhA; mutaciones asociadas a la resistencia a fluoroquinolona (FLQ) en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR) gyrA y gyrB; y mutaciones asociadas a fármacos inyectados de segunda línea (SLID) en el gen rrs y en la región del promotor eis.

La prueba Xpert MTB/XDR está indicada para utilizarse como prueba "réflex" para una muestra (de esputo sin procesar, sedimentos de esputo concentrados o cultivo MGIT) que se haya determinado como positiva para MTB. Esta prueba está concebida como una ayuda para el diagnóstico de tuberculosis XDR cuando se utiliza junto con los resultados clínicos y otros hallazgos de laboratorio

Forma de presentación: 10 pruebas

Período de vida útil: 24 meses ; 2°C a 28 °C

Nombre del fabricante:

Cepheid AB

Lugar de elaboración:

Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden

Grupo de Riesgo: Grupo C

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 1667-63 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-004604-22-0

N° Identificadorio Trámite: 40572

AM