



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A. N. M. A. T.

## DISPOSICIÓN N° 1 899

BUENOS AIRES

21 FEB. 2017

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-2691/16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado **Xpert® HPV** / Prueba cualitativa in vitro para la detección de la región E6/E7 del genoma del ADN vírico del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo en muestras de pacientes.

Que a fs. 200 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A. N. M. A. T.

## DISPOSICIÓN N° 1899

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado **Xpert® HPV / Prueba cualitativa in vitro** para la detección de la región E6/E7 del genoma del ADN vírico del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo en muestras de pacientes que será elaborado por CEPHEID AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Suecia e importado ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. a expenderse en Caja por 10 pruebas; Cada cartuchos está constituido por: Perla 1 y Perla 2 liofilizadas, y Reactivo de Buffer, 2 ml; cuya composición se detalla a fojas 166 con un periodo de vida útil de 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 28°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 188 a 193 y fojas 21 a 134, desglosándose las fojas 188 a 189; y fojas 97 a 134 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A. N. M. A. T.

# DISPOSICIÓN N° 1899

métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

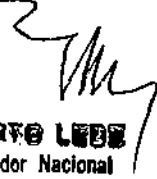
ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-2691/16-2.

DISPOSICIÓN N°:

av.

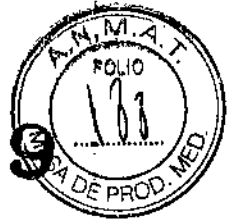
1899

  
**DR. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.**  
EMPRESA DEL GRUPO ROCHEM AG DE SUIZA

189



21 FEB. 2017

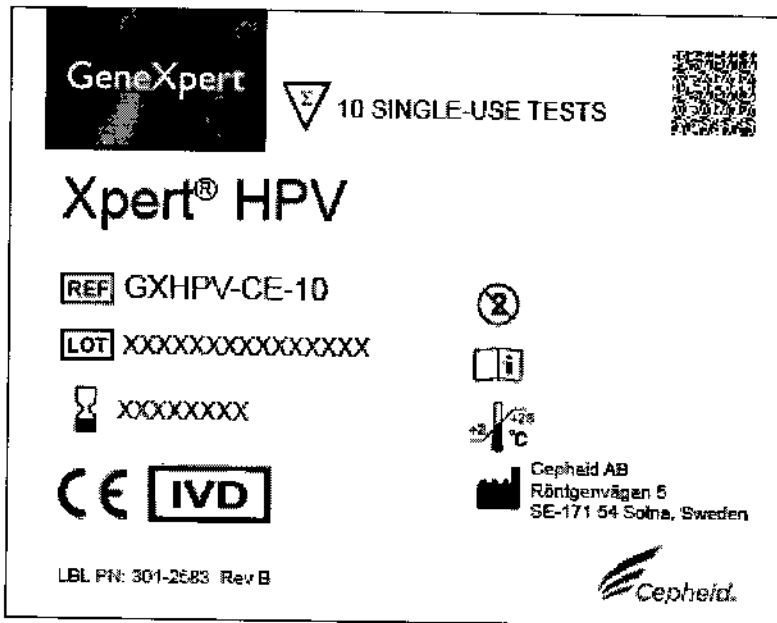
**ROTULOS INTERNOS**

**XPert HPV 10 – TEST**

**Catalog # GXHPV-CE-10**



Cartridge  
Stock Label p/n 300-5605, latest revision  
Imprint Label p/n 301-2582



Kit Top-Panel Label  
Stock Label p/n 300-5445, latest revision  
Imprint Label p/n 301-2583

*E.*

*f*

Herrera 1855 D-021 Capital Federal-Buenos Aires-Argentina. C.P: 1292

CARLOS E. G. F. BETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11168



ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.J. 25.097.811  
ROCHEM



**ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.**  
EMPRESA DEL GRUPO ROCHEM AG DE SUIZA

1899



<p><b>Xpert® HPV</b></p> <p>LOT XXXXXXXXXXXXXXXX</p> <p>XXXX XX XX</p>  <p>LEL.FN. 301-3399, Rev.A</p>	<p><b>Cepheid.</b> <i>A better way.</i></p> <p><b>Xpert® HPV</b></p> <p>LOT XXXXXXXXXXXXXXXX</p> <p>XXXX XX XX</p> 
---	--

KI Side-panel Label  
Stock Label p/n 301-2307, (latest revision)  
Imprint Label p/n 301-3399

**SOBRE ROTULO EXTERNO XPERT HPV**

<p><b>XPERT HPV</b></p> <p>Importado por Rochem Biocare Argentina S.A. Herrera 1855 D-021, Ciudad Autónoma de Buenos Aires Director Técnico: Carlos Bobbett (Matrícula 11158)</p>	<p>Lote #: XXXXXXXXXXXXX</p> <p>Vence: XXXXXX</p> <p>Autorizado por ANMAT</p> <p>Certificado N° xxxxxxxx</p> <p>Para uso en diagnóstico "in vitro"</p> <p>Conservar entre 2 ~ 28°C</p> <p>Caja para 10 pruebas individuales</p>
<p>Cada cartucho está constituido por:</p> <p>Perla 1 y Perla 2 Liofilizadas Reactivo de Buffer.</p>	<p><b>Finalidad de uso del producto</b></p> <p>El ensayo Xpert HPV Assay es una prueba cualitativa <i>in vitro</i> para la detección de la región E6/E7 del genoma del ADN vírico del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo en muestras de pacientes.</p>

Herrera 1855 D-021 Capital Federal-Buenos Aires-Argentina. C.P: 1292

CARLOS E.G. BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11158

**ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.**  
Fernando Matías Mendonça  
D.N. 25.097.811

1889

GeneXpert

Powered By CE-HEALTH INNOVATION

Xpert<sup>®</sup> HPV

REF GXHPV-CE-10

E



Producto sanitario para diagnóstico in vitro



301-2585S, Rev. B Marzo de 2014

4

J. GIBBETT  
LABORATORIO TECNICO  
C.A. 11/08

ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.I. 25.097.811  
Bpederada



1899

**Trademark, Patents and Copyright Statements**

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

Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

ThinPrep® and PreservCyt® are trademarks of Hologic, Inc.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patents Nos. 6,787,338; 6,503,720 and 6,303,305, and claims 9, 10, 11, 56, 76, 80 and 107 of U.S. Patent No. 6,174,670, and corresponding claims in patents and patent applications outside the United States, owned by the University of Utah Research Foundation and licensed to Idaho Technology, Inc., to use only this amount of product and only in an instrument marketed, distributed, sold, leased or otherwise transferred using a Cepheid trademark. No right is conveyed, expressly, by implication or estoppel, under any other patent or patent claims owned by the University of Utah Research Foundation or Idaho Technology, Inc. Without limiting the foregoing, no right, title or license is herein granted with respect to the uses that are proprietary to Idaho Technology or the University of Utah Research Foundation of fluorescence double stranded nucleic acid binding dyes, specifically including but not limited to SYBR® Green I, LCGreen® I, or LCGreen® Plus.

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

Copyright © 2014 Cepheid. All rights reserved.



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Sweden

CARLOS E. G. BIBBETTO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11/58

ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.I. 25.097.811  
Acreditado

## Xpert® HPV

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

### 1 Nombre patentado

Xpert® HPV

### 2 Denominación común o habitual

Xpert HPV Assay

### 3 Indicaciones

El ensayo Xpert HPV Assay es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección de la región E6/E7 del genoma del ADN vírico del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo en muestras de pacientes. La prueba realiza una amplificación multiplex del ADN diana mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real de 14 tipos de HPV de alto riesgo en un único análisis. El Xpert HPV Assay identifica específicamente los tipos HPV 16 y HPV 18/45 en dos canales de detección diferentes, e informa de la presencia o ausencia de otros 11 tipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en un resultado combinado. Las muestras se limitan a células cervicales recogidas en solución PreservCyt® (Hologic Corp.). Se ha comprobado que las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt y pretratadas con ácido acético glacial para lisar los hematíes sobrantes para el estudio citológico también son válidas para su uso con el Xpert HPV Assay.

Indicaciones del Xpert HPV Assay:

- El Xpert HPV Assay puede utilizarse con una muestra de citología vaginal para evaluar la presencia o ausencia de tipos de HPV de alto riesgo. Esta información, junto con la evaluación del médico de los antecedentes médicos de la paciente, otros factores de riesgo y las pautas profesionales, puede utilizarse para guiar el tratamiento de la paciente.
- El Xpert HPV Assay puede utilizarse junto con una muestra de citología vaginal para la evaluación de la presencia o ausencia de los genotipos 16 y 18/45 del HPV. Esta información, junto con la evaluación del médico de los antecedentes médicos de la paciente, otros factores de riesgo y las pautas profesionales, puede utilizarse para guiar el tratamiento de la paciente.

### 4 Resumen y explicación

La infección persistente con virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo constituye la principal causa de cáncer de cuello uterino y es un precursor de la neoplasia intraepitelial de cuello uterino (NIC). La presencia de HPV ha estado implicada en más del 99 % de los cánceres de cuello uterino de todo el mundo.<sup>1</sup> El HPV es un pequeño virus de ADN bicatenario sin envoltura y con un genoma de aproximadamente 8000 nucleótidos. Hay más de 150 tipos diferentes de HPV, y aproximadamente 40 tipos de HPV que pueden infectar la mucosa anogenital humana.<sup>2</sup> Sin embargo, solamente unos 14 de estos tipos se considera de alto riesgo para la aparición de cáncer de cuello uterino y de sus lesiones precursoras. Observaciones recientes indican que las pruebas y protocolos de detección basados en ADN de HPV de alto riesgo específicos de tipos deben centrarse en los tipos 16, 18 y 45 del HPV.<sup>3</sup> A nivel global, los tipos 16, 18 y 45 del HPV se encontraron en el 75 % de todos los carcinomas escamosos, y se determinó que se asociaban a aproximadamente el 80 % de todos los cánceres de cuello uterino invasivos.<sup>4,5</sup>

**Nota** En esta publicación, «HPV» y «HR HPV» significan «HPV de alto riesgo», a menos que se indique lo contrario.



## 5 Principio del procedimiento

El Xpert HPV Assay es una prueba automatizada para la detección y diferenciación cualitativas de ADN de HPV. El ensayo se realiza en los sistemas del instrumento Cepheid GeneXpert.

Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran el procesamiento de muestras, la lisis celular, la purificación, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de las secuencias diana en muestras mediante PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal, y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR, alojen la muestra y lleven a cabo el procesamiento de la PCR. Al tratarse de cartuchos autónomos, la contaminación cruzada entre muestras se reduce al mínimo. Si desea obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity* adecuados.

El Xpert HPV Assay incluye reactivos para la detección de HPV de alto riesgo. El Xpert HPV Assay está diseñado para utilizarse con muestras cervicales recogidas en PreservCyt con un dispositivo similar a una escoba o con una combinación de cepillo y espátula endocervicales. También pueden utilizarse muestras cervicales pretratadas con ciertos métodos de ácido acético glacial. Se ha comprobado que las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt son válidas para su uso con la prueba Xpert HPV. Siga las instrucciones del fabricante para la recogida de muestras cervicales.

En el cartucho se incluyen, además, un control de adecuación de la muestra (SAC) y un control de comprobación de la sonda (PCC). Los reactivos de SAC detectan la presencia de un gen humano de una sola copia y determinan si la muestra contiene cantidades adecuadas de células humanas para realizar una evaluación cualitativa del estado relativo al HPV. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

Los seis canales de color contienen cebadores y sondas para la detección de genotipos específicos o resultados combinados; a saber: «SAC; Primario» para el control de adecuación de la muestra, «HPV 16; Primario» para el HPV 16, «HPV 18\_45; Primario» para el resultado combinado de HPV 18/45, «P3; Primario» para el resultado combinado de cualquiera de los tipos de HPV 31, 33, 35 52 o 58, «P4; Primario» para el resultado combinado de los tipos de HPV 51 o 59, y «P5; Primario» para el resultado combinado de cualquiera de los tipos de HPV 39, 56, 66 o 68. En la figura 5 puede verse un ejemplo de la leyenda del ensayo.

## 6 Reactivos e instrumentos

### 6.1 Material suministrado

El kit del Xpert HPV Assay (GXHPV-CE-10) contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de control de calidad y/o especímenes.

El kit contiene lo siguiente:

#### Cartuchos del Xpert HPV Assay con tubos de reacción integrados

- |  |                        |
|--|------------------------|
|  | <b>10</b>              |
| • Microesfera 1 y microesfera 2 (liofilizadas) | 1 de cada por cartucho |
| • Reactivo de tampón                           | 2,0 ml por cartucho    |

#### Pipetas de transferencia (1 ml)

	<b>10</b>
--	-----------



#### CD

- |   |          |
|---|----------|
|   | <b>1</b> |
| • Archivos de definición de ensayos (ADF, Assay Definition Files) |          |
| • Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert    |          |
| • Prospecto   |          |

**Nota** Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en el apartado «SUPPORT» (Asistencia) de [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com).

**Nota** La albúmina sérica bovina (BSA) de las microesferas de este producto se obtuvo exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. La fabricación de la BSA también se lleva a cabo en Estados Unidos. Los animales no se alimentaron con proteínas de rumiante ni ninguna otra proteína animal; los animales superaron las pruebas ante y post mortem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

## 6.2 Conservación y manipulación


-  Conserve los cartuchos y los reactivos del Xpert HPV Assay a una temperatura de entre 2 °C y 28 °C.
- No abra el cartucho hasta que esté listo para realizar la prueba. Utilice los cartuchos en los 30 minutos siguientes a la apertura de la tapa del cartucho.
-  No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.

## 6.3 Materiales requeridos pero no suministrados



- Muestra cervical recogida en PreservCyt con un dispositivo similar a una escoba o con una combinación de cepillo y espátula endocervicales
- Instrumento GeneXpert Dx System (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert de seis colores, ordenador con software GeneXpert patentado versión 4.3 o superior, y lector de códigos de barras  
o  
sistema GeneXpert Infinity con software Xpertise versión 6.1 o superior
- Manual del operador del sistema del instrumento GeneXpert adecuado
- Impresora (Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.)

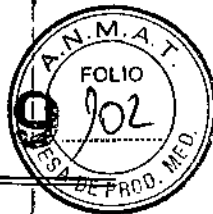
## 7 Advertencias y precauciones

### 7.1 Generales

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
-  Las muestras clínicas pueden contener microorganismos patógenos, como virus de la hepatitis o de la inmunodeficiencia humana (VIH). Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention) y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute), anteriormente denominado Comité Nacional de Normas de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards) de Estados Unidos.<sup>6,7</sup>
- Siga los procedimientos de seguridad del centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Consulte con el personal encargado de los residuos medioambientales del centro cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados. Compruebe la normativa regional y local, ya que podría diferir de la normativa nacional de eliminación. Los centros deben consultar los requisitos de eliminación de residuos biológicos de su país.
- Para evitar la contaminación de las muestras, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse los guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.

### 7.2 Recogida, transporte y conservación de las muestras

- **Recogida de muestras**  
Se ha comprobado que las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt son válidas para su uso con el Xpert HPV Assay. Siga las instrucciones del fabricante para la recogida de muestras cervicales.
- **Transporte de muestras**  
 Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt pueden transportarse a 2 °C-30 °C. El transporte de muestras de HPV debe cumplir la normativa vigente para el transporte de agentes etiológicos.<sup>8</sup>
- **Conservación de muestras**  
 Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt pueden conservarse a 2 °C-30 °C durante un máximo de seis meses después de la fecha de la recogida.



### 7.3 Ensayo/reactivo

- No sustituya los reactivos del Xpert HPV Assay por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert HPV Assay hasta que esté preparado para añadir una muestra durante la prueba.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del envase.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de abrirlo, es posible que se obtengan resultados no válidos.
- No coloque la etiqueta de ID de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- ② • Cada cartucho de un solo uso del Xpert HPV Assay se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos procesados.
- Lleve guantes y batas de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes después de procesar cada muestra.
- En caso de que la zona o el equipo de trabajo resulten contaminados con muestras o controles, limpie minuciosamente la zona contaminada con una dilución 1:10 de lejía de uso doméstico y, a continuación, con una solución de etanol al 70 % o de alcohol isopropílico al 70 %. Limpie por completo las superficies de trabajo antes de seguir.

## 8 Procedimiento

Antes de iniciar estos procedimientos, asegúrese de que el instrumento GeneXpert contenga módulos de seis colores con el software GX Dx versión 4.3 o superior, o el software Xpertise versión 6.1 o superior.

**Importante** Inicie la prueba en los 30 minutos siguientes a la apertura de la tapa.

### 8.1 Preparación del cartucho

Para añadir la muestra al cartucho del Xpert HPV Assay:

1. Reúna lo siguiente:
  - Cartucho del Xpert HPV Assay.
  - Pipeta de transferencia (suministrada). La línea de la pipeta indica un volumen de llenado de 1 ml.
  - Muestra problema debidamente recogida y etiquetada.
- ⚠ 2. Inspeccione el cartucho para comprobar que no esté dañado. Si está dañado, no lo utilice.
3. Abra la tapa del cartucho.
4. Mezcle la muestra invirtiendo suavemente el frasco de la muestra de ocho a diez veces o mediante una breve agitación en un mezclador vórtex a media velocidad de manera continua durante cinco segundos.
5. Desenvuelva la pipeta de transferencia.
6. Retire la tapa del frasco de la muestra, comprima el bulbo de la pipeta de transferencia, introduzca la punta de la pipeta en el frasco y suelte el bulbo para llenar la pipeta de transferencia hasta la línea de 1 ml. Consulte la figura 1. Asegúrese de que la pipeta esté llena y de que no contenga burbujas de aire.

**Importante** Evite añadir demasiada mucosa al cartucho.

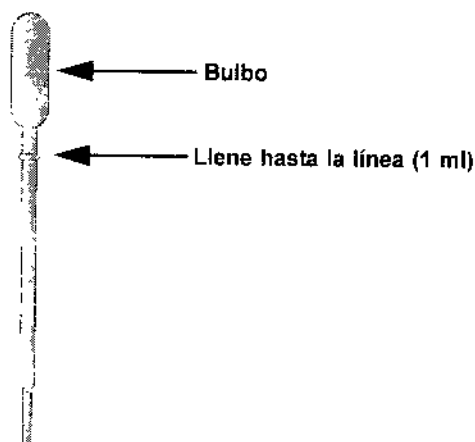


Figura 1. Pipeta de transferencia y marca de llenado

- Expulse el contenido de la pipeta en la cámara de muestras del cartucho. Consulte la figura 2.

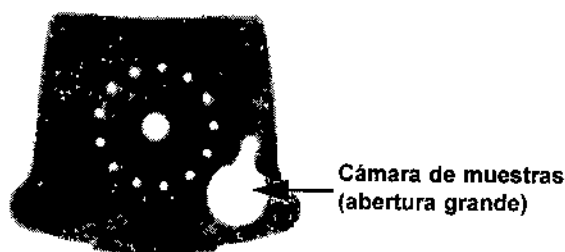


Figura 2. Cámaras mostradas desde encima del cartucho

- Cierre la tapa del cartucho.

## 8.2 Inicio de la prueba

### Importante

Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se hayan importado al software los archivos de definición del Xpert HPV Assay (ADF). Este apartado incluye los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*.

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

Este apartado enumera los pasos predeterminados para utilizar el GeneXpert System. Para ver instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, según el modelo que se esté utilizando.

- Encienda el sistema del instrumento GeneXpert:
  - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se ejecutará automáticamente o puede requerir que se haga doble clic en el icono del acceso directo del software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
  - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, encienda el instrumento. El software GeneXpert se ejecutará automáticamente o puede requerir que se haga doble clic en el icono del acceso directo del software Xpertise en el escritorio de Windows.
- Inicio una sesión en el software del sistema del instrumento GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
- En la ventana del GeneXpert System, haga clic en **Crear prueba** (GeneXpert Dx) o haga clic en **Orders (Solicitudes)** y **Order Test (Solicitar prueba)** (Infinity). Aparecerá la ventana Crear prueba. Consulte la figura 3.

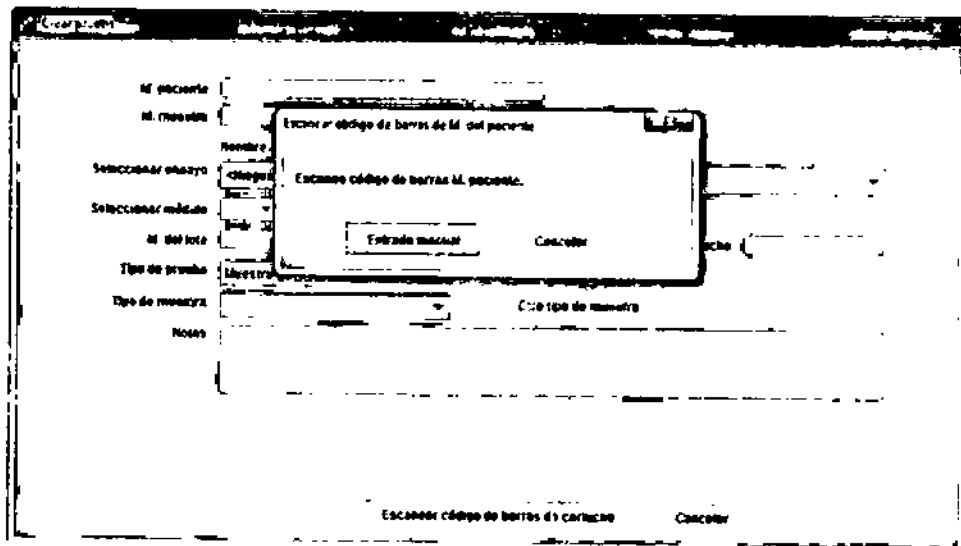


Figura 3. Ventana Crear prueba de GeneXpert Dx

4. Escanee o escriba la ID de la paciente (opcional). Si escribe la ID de la paciente, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la paciente se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados.
5. Escanee o escriba la ID de la muestra. Si escribe la ID de la muestra, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados y en todos los informes. Aparecerá el cuadro de diálogo Escanear cartucho.
6. Escanee el código de barras del cartucho Xpert HPV. Aparecerá la ventana Crear prueba. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo, Id. del lote, N° de serie del cartucho y Fecha de caducidad.

**Nota** Si no se escanea el código de barras del cartucho del Xpert HPV Assay, repita la prueba con un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba.

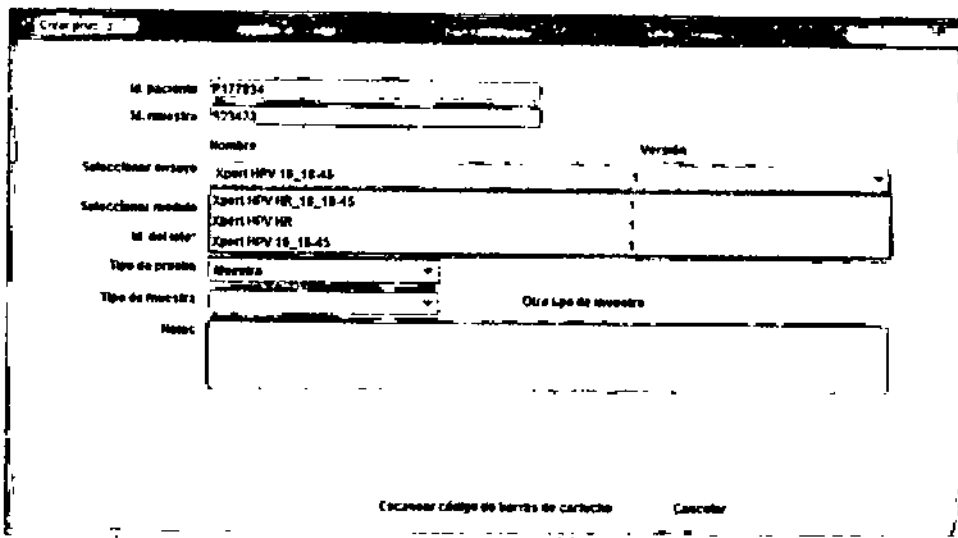


Figura 4. Ventana Crear prueba de GeneXpert Dx con menú desplegable Seleccionar ensayo

7. En el menú desplegable **Seleccionar ensayo** (consulte la figura 4), seleccione el archivo de definición de ensayo (ADF) adecuado para la prueba de HPV solicitada.

El Xpert HPV Assay puede configurarse para utilizar por defecto cualquiera de los tres ADF a discreción del laboratorio. Las solicitudes de los médicos de genotipificación refleja de HPV 16, o de HPV 18/45, pueden realizarse bajo el ensayo específico del genotipo de HPV o, cuando esté indicado, procesarse como parte de un ensayo completo de alto riesgo y genotipo.

- Prueba de HPV de alto riesgo solamente: La selección del ensayo Xpert HPV HR notifica un resultado global positivo o negativo de la presencia de alguno de los 14 tipos de HPV de alto riesgo detectados. La figura 5 muestra un ejemplo.
- Prueba de genotipificación de HPV 16 y 18/45: La selección del ensayo Xpert HPV 16\_18-45 notifica un resultado positivo o negativo de la presencia de:
  - el genotipo de HPV 16 y de
  - el genotipo de HPV 18 o de HPV 45.

No se recogen ni se muestran resultados específicos de todos los demás tipos de HPV. La figura 6 muestra un ejemplo.

- Una prueba combinada de HPV de alto riesgo y de genotipo de HPV: La selección del ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45 notifica un resultado positivo o negativo de HPV 16, de HPV 18/45 y de la presencia de alguno de los otros 11 tipos de alto riesgo como «Other HR HPV». La figura 7 muestra un ejemplo.

**Nota** Una vez que inicie la prueba, solo se obtendrá el resultado del ensayo seleccionado en este paso. Los datos no recogidos no son recuperables.

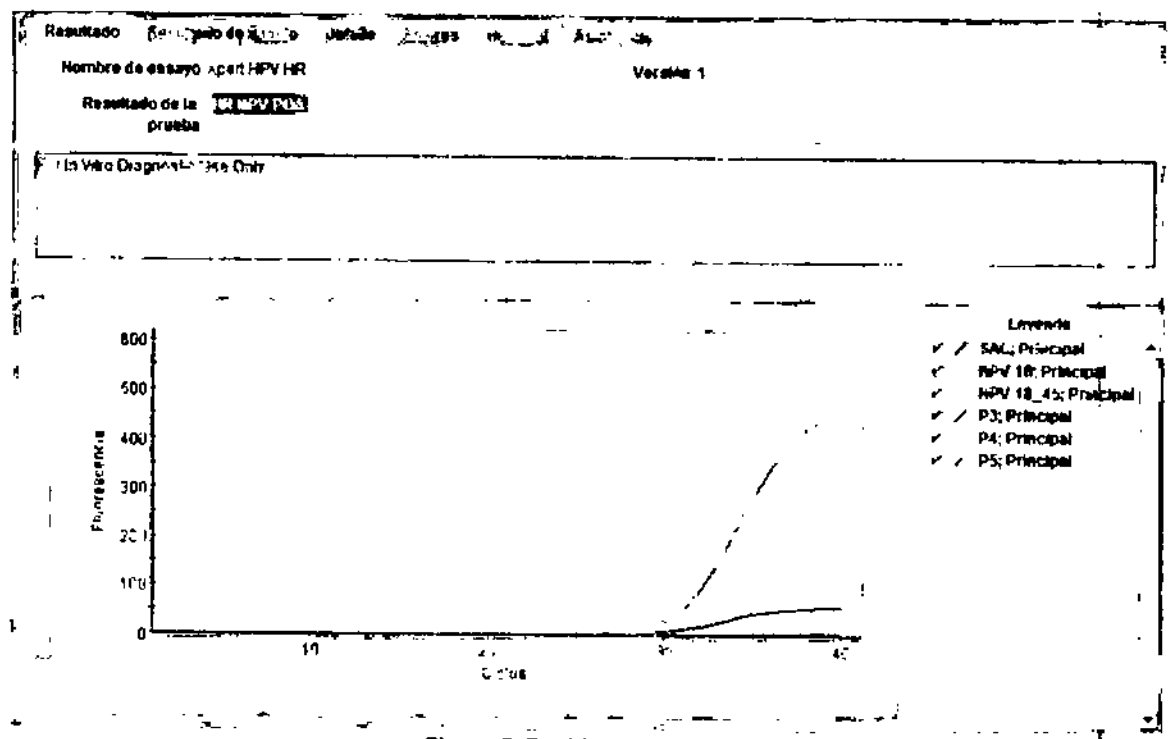


Figura 5. Positivo en HPV HR

✓

7

J

ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.I. 25.097.811



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

Para el instrumento GeneXpert Dx:

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

**Nota** El resultado se obtiene en unos 60 minutos.

## 9 Visualización e impresión de los resultados

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el *Manual del usuario del GeneXpert Dx System* o el *Manual del usuario del sistema GeneXpert Infinity*.

## 10 Control de calidad

**CONTROL**

Cada prueba incluye un control de comprobación de la sonda (PCC) y un control de adecuación de la muestra (SAC).

- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes del inicio de la reacción PCR, el instrumento GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para comprobar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Control de adecuación de la muestra (SAC):** Los reactivos de SAC detectan la presencia de un gen humano de una sola copia presente en una copia por célula y determinan si la muestra contiene ADN humano.
- **Controles externos:** Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda.

## 11 Interpretación de los resultados

El sistema del instrumento GeneXpert interpreta los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ficha Resultado de la ventana Ver resultados. El Xpert HPV Assay proporciona resultados de las dianas de HPV, de acuerdo con los resultados y las interpretaciones mostrados en la tabla 1.

**Nota** Una vez que se inicie la prueba, solo se obtendrán los resultados correspondientes al ensayo seleccionados en este paso.

**Tabla 1. Resultados e interpretaciones del Xpert HPV Assay**

Resultado	Interpretación
<b>HR HPV POS</b> Consulte la figura 9.	Se detecta ADN de HPV de alto riesgo como positivo. <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de la diana de HPV puede competir con este control.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>





Tabla 1. Resultados e interpretaciones del Xpert HPV Assay (Continuación)

Resultado	Interpretación
<b>HPV 16 POS</b> Consulte la figura 11, la figura 13 y la figura 16.	Se detecta ADN de HPV 16 como positivo. <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de HPV 16 diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de la diana de HPV puede competir con este control.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 POS</b> Consulte la figura 14 y la figura 16.	Se detecta ADN de HPV 18_45 como positivo. <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de HPV 18/45 diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de la diana de HPV puede competir con este control.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>OTHER HR HPV POS</b> Consulte la figura 15 y la figura 16.	Se detecta ADN de otro HPV de alto riesgo como positivo. <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de otro HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: No aplicable. El SAC se omite porque la amplificación de otra diana de HPV de alto riesgo puede competir con este control.</li> <li>• PCC: SUPERADO, todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>HR HPV NEG</b> Consulte la figura 8.	El ADN de HPV de alto riesgo está por debajo del nivel de detección. <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto final de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: SUPERADO; la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>HPV 16 NEG</b> Consulte la figura 10, la figura 12, la figura 14 y la figura 15.	El ADN de HPV 16 está por debajo del nivel de detección. <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de HPV 16 diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto final de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: SUPERADO; la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 NEG</b> Consulte la figura 10, la figura 11, la figura 13 y la figura 15.	El ADN de HPV 18-45 está por debajo del nivel de detección. <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de HPV 18/45 diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto final de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: SUPERADO; la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>

Tabla 1. Resultados e interpretaciones del Xpert HPV Assay (Continuación)

Resultado	Interpretación
<b>OTHER HR HPV NEG</b> Consulte la figura 12, la figura 13 y la figura 14.	<p>El ADN de otro HPV de alto riesgo está por debajo del nivel de detección.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ADN de otro HPV de alto riesgo diana tiene un valor de Ct que no está dentro del rango válido, o un punto final de fluorescencia por debajo del valor umbral configurado.</li> <li>• SAC: SUPERADO; la amplificación por PCR de la diana del SAC arroja un valor de Ct dentro del rango válido y un punto final de fluorescencia por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>NO VÁLIDO</b> Consulte la figura 17.	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de HPV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: NO SUPERADO; el Ct del SAC no está dentro del rango válido o un punto final de fluorescencia está por debajo del valor umbral configurado.</li> <li>• PCC: SUPERADO; todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>ERROR</b>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de HPV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: SIN RESULTADO</li> <li>• PCC: NO SUPERADO*; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación.</li> </ul> <p>* Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema</p>
<b>SIN RESULTADO</b>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de HPV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba. <b>SIN RESULTADO</b> indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso o si se produjo un corte del suministro eléctrico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV: SIN RESULTADO</li> <li>• SAC: SIN RESULTADO</li> <li>• PCC: NA (no aplicable)</li> </ul>

**Nota** Las pantallas incluidas en este apartado muestran ejemplos que utilizan los tres ensayos. La figura 8 y la figura 9 utilizan el ensayo Xpert HPV HR, la figura 10 y la figura 11 utilizan el ensayo de genotipo Xpert HPV 16\_18-45, y las figuras de la 12 a la 14 utilizan el ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45 desde el menú desplegable. (Consulte el apartado 8.2, Inicio de la prueba, y el menú desplegable que se muestra en la figura 4).

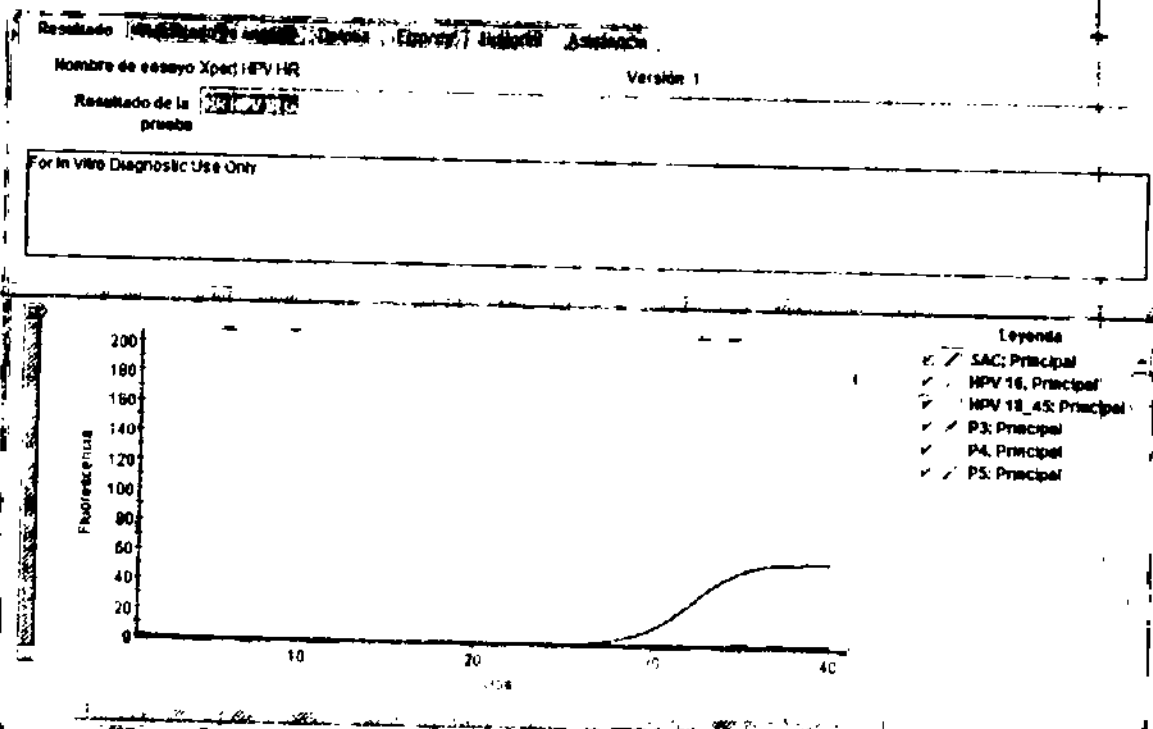


Figura 8. Negativo en HPV de alto riesgo (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR)

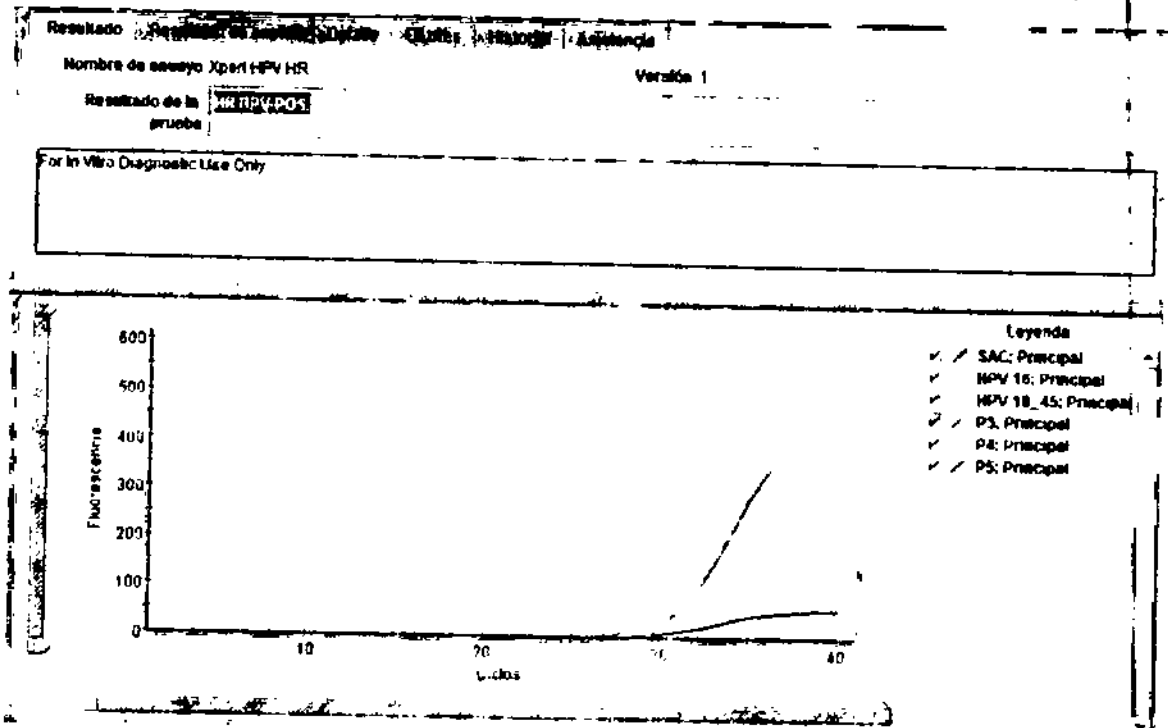


Figura 9. Positivo en HPV de alto riesgo (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR)



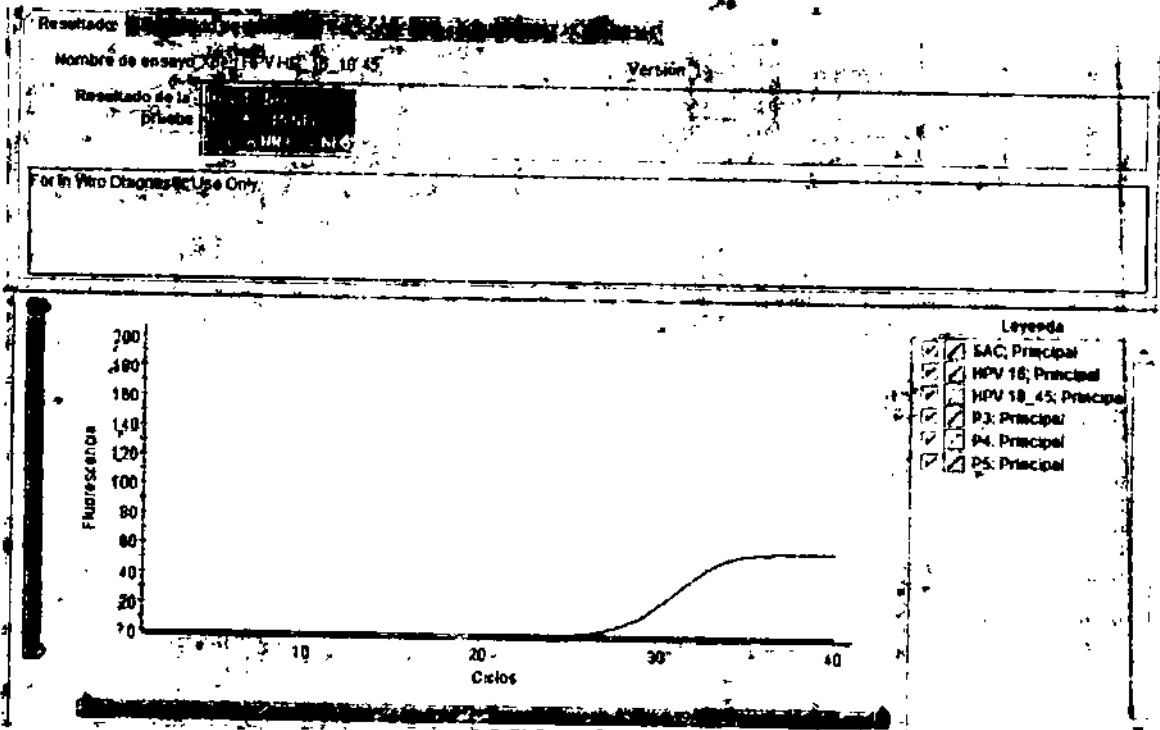


Figura 12. Negativo en HPV 16; negativo en HPV 18-45; negativo en otro HPV de alto riesgo (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45)

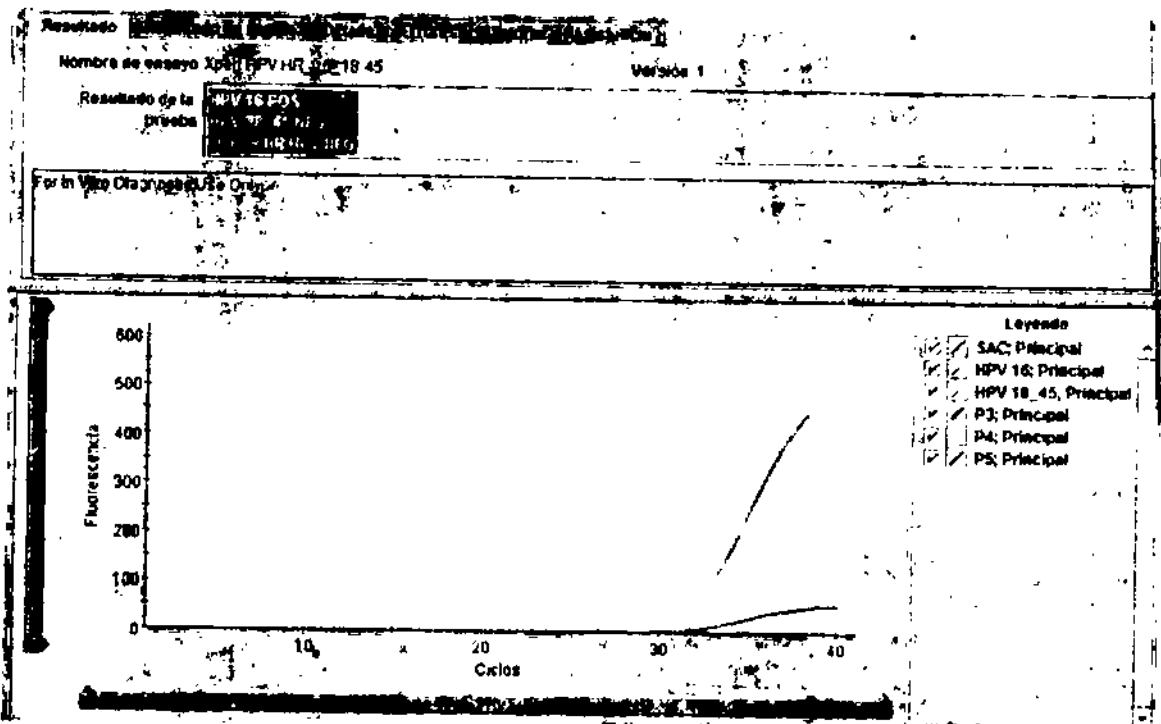


Figura 13. Positivo en HPV 16; negativo en HPV 18-45; negativo en otro HPV de alto riesgo (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45)

1899

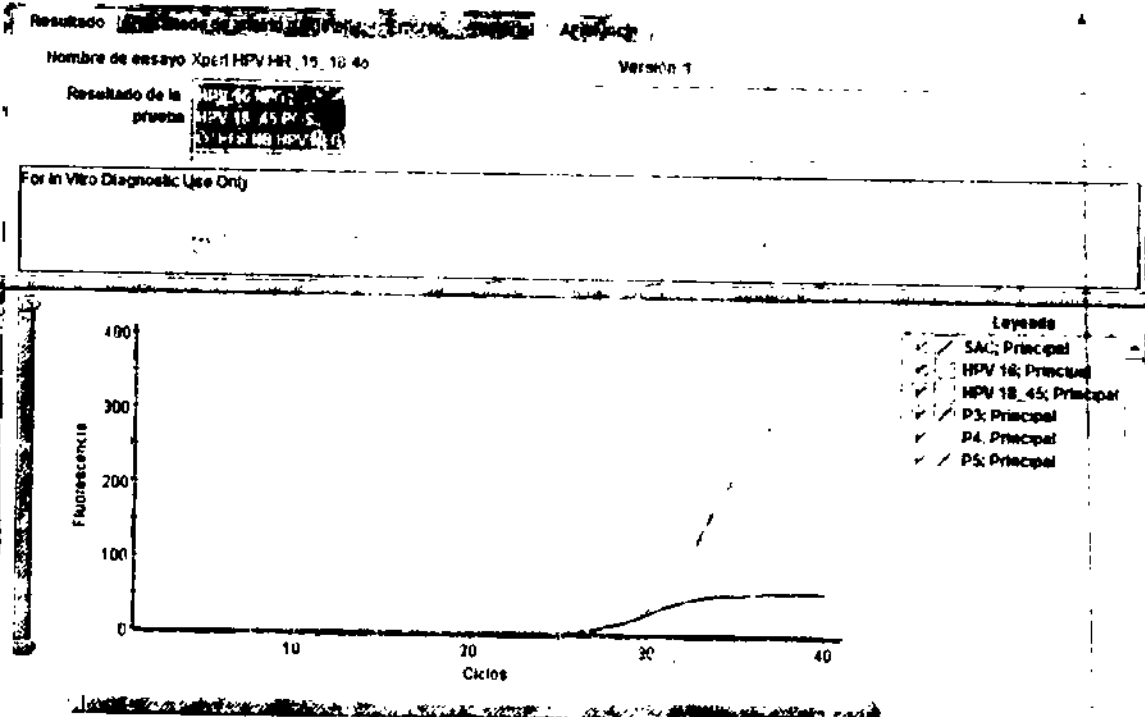


Figura 14. Negativo en HPV 16; positivo en HPV 18-45; negativo en otro HPV de alto riesgo (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45)

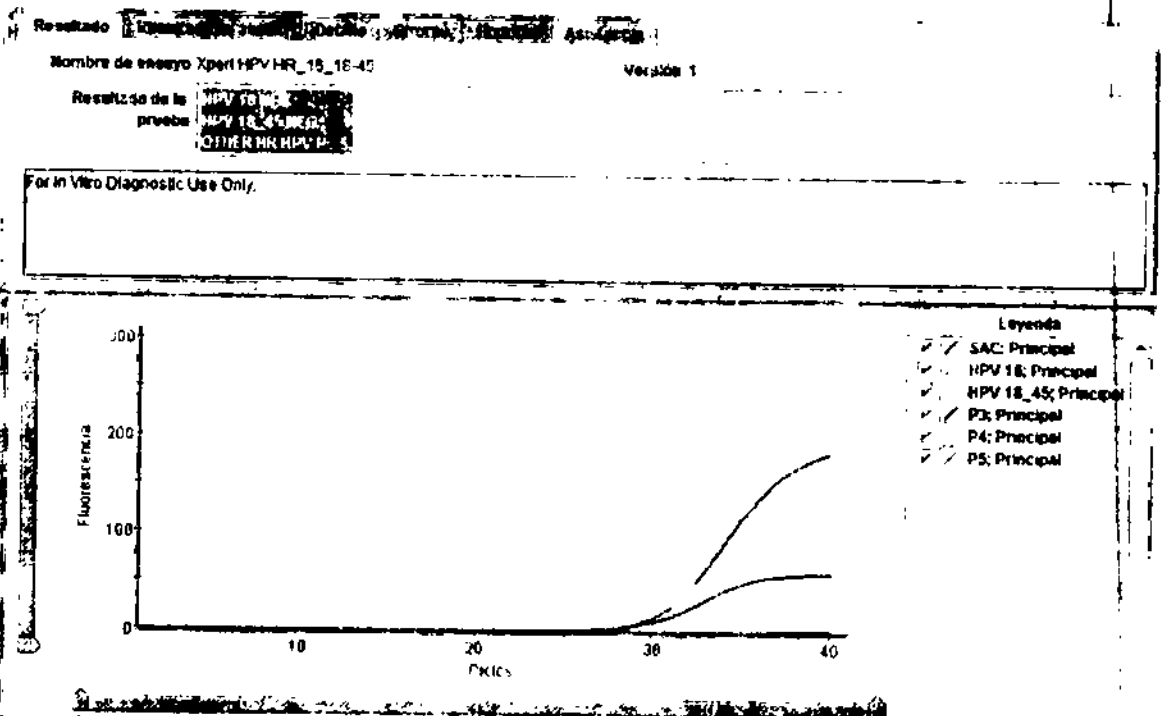


Figura 15. Negativo en HPV 16; negativo en HPV 18-45; positivo en otro HPV de alto riesgo (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45)

A

[Handwritten signature]

ROCHE BIOTEC ARGENTINA S.A.  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.I. 25.097.611



Resultado: **POSITIVO** (HPV 16, HPV 18-45, Otro HPV de alto riesgo)  
 Nombre de ensayo: Xpert HPV HR\_16\_18-45  
 Versión: 1.0  
 Resultado de la prueba: **POSITIVO**  
 Fecha de emisión: 2014-03-10

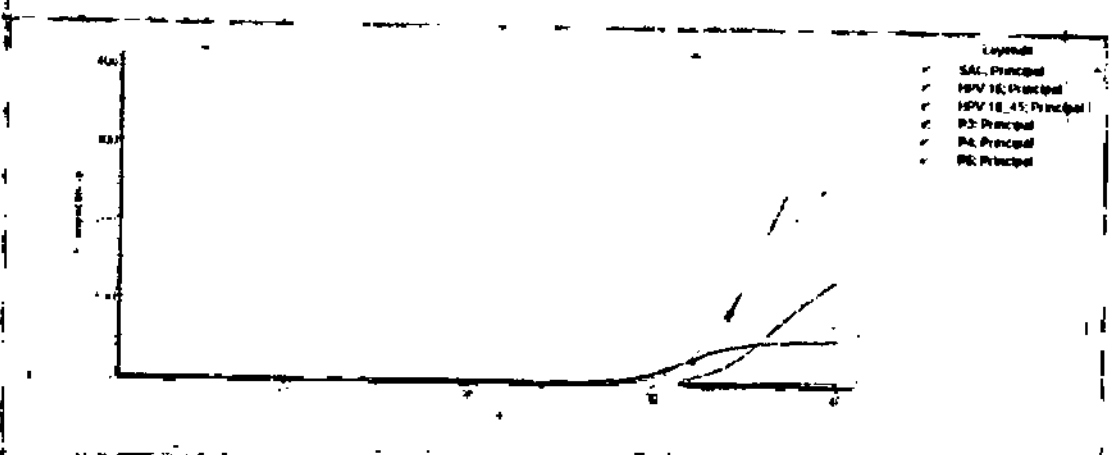


Figura 16. Positivo en HPV 16; positivo en HPV 18-45; positivo en otro HPV de alto riesgo (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45)

Resultado: **NO VÁLIDO**  
 Nombre de ensayo: Xpert HPV HR\_16\_18-45  
 Versión: 1.0  
 Resultado de la prueba: **NO VÁLIDO**  
 Fecha de emisión: 2014-03-10

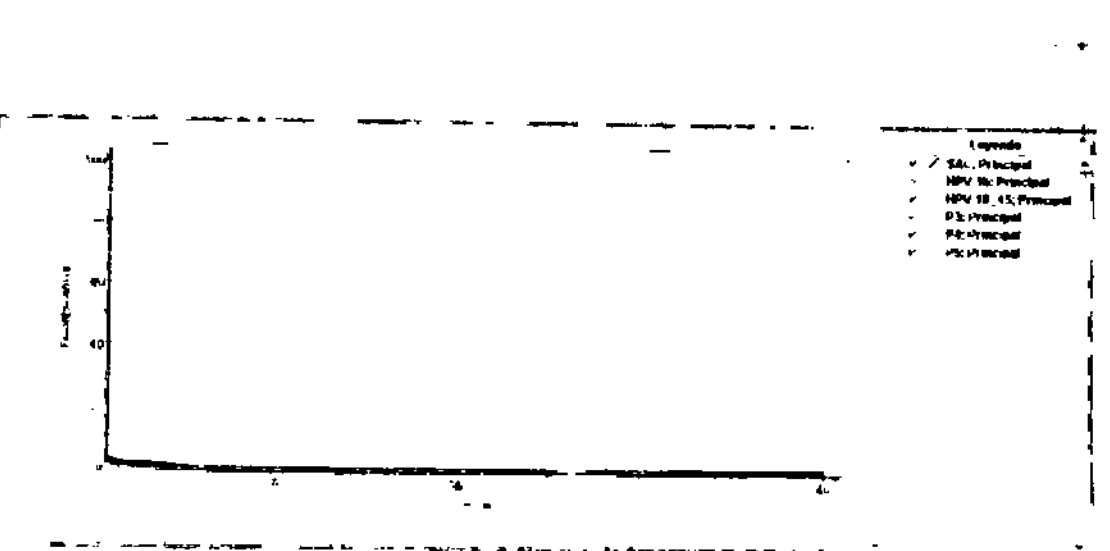


Figura 17. No válido en HPV HR\_16\_18-45 (resultado obtenido con el ensayo Xpert HPV HR\_16\_18-45)

## 12 Motivos para repetir el ensayo

Si se obtiene alguno de los siguientes resultados de la prueba, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado 13, Procedimiento de repetición de la prueba.

- Un resultado **NO VÁLIDO** indica que el SAC no superó la comprobación, que la muestra no se procesó correctamente, que la PCR se inhibió o que la muestra era inadecuada.
- Un resultado de **ERROR** indica que la prueba se interrumpió, debido posiblemente a que el tubo de reacción no se llenó correctamente, a que se detectó un problema de integridad de la sonda de reactivo, a que se excedieron los límites máximos de presión, a que no se superó una comprobación de sonda o a que se detectó un error de posición de una válvula.
- **SIN RESULTADO** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso o si se produjo un corte del suministro eléctrico.

## 13 Procedimiento de repetición de la prueba

- Repita la prueba con un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el cartucho). Consulte el apartado 8, Procedimiento.
- Obtenga la muestra restante.
- Si el volumen de la muestra restante es insuficiente, o la repetición de la prueba vuelve a dar un resultado **NO VÁLIDO**, **ERROR** o **SIN RESULTADO**, recoja una nueva muestra y repita la prueba con un cartucho nuevo.

## 14 Limitaciones

- Dado que la detección de HPV depende de la cantidad de ADN presente en la muestra, la fiabilidad de los resultados dependerá de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras.
- El Xpert HPV Assay solamente se ha validado con muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt utilizando un dispositivo similar a una escoba o con una combinación de cepillo y espátula endocervicales.
- La prueba puede arrojar resultados erróneos si las muestras no se recogen correctamente, si se comete algún error técnico, si se confunden las muestras o si el número de copias de ADN de HPV es inferior al límite de detección de la prueba.
- El Xpert HPV Assay se ha validado utilizando los procedimientos descritos en este prospecto únicamente. La modificación de estos procedimientos puede alterar la eficacia diagnóstica de la prueba.
- El ensayo puede sufrir interferencias en presencia de: sangre completa ( $\geq 0,25$  % v/v), células mononucleares de sangre periférica (CMSP) ( $\geq 1 \times 10^6$  células/ml), *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  células/ml), crema antiprurito Vagisil ( $\geq 0,25$  % p/v) o gel hidratante Vagi Gard ( $\geq 0,5$  % p/v).
- La presencia de cremas vaginales densas ( $> 0,25$  % p/v) en la muestra puede producir interrupciones por presión.
- No se han determinado los efectos de otras posibles variables, como el flujo vaginal, el uso de tampones o los lavados vaginales, y las variables asociadas a la recogida de la muestra.
- El Xpert HPV Assay proporciona resultados cualitativos. No puede establecerse ninguna correlación entre la magnitud del valor Ct y el número de células en una muestra infectada.
- La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert HPV no se ha evaluado en pacientes menores de 18 años.
- La eficacia diagnóstica del Xpert HPV Assay no se ha evaluado en mujeres con antecedentes de histerectomía.
- El Xpert HPV Assay no se ha validado para el uso con muestras de hisopos vaginales recogidos por un médico o una paciente.
- El Xpert HPV Assay no se ha evaluado con pacientes que estén en tratamiento con antimicrobianos por infecciones como las de la clamidia o la gonorrea.
- Al igual que ocurre con muchas otras pruebas de diagnóstico, los resultados del Xpert HPV Assay deben interpretarse junto con otros datos clínicos y de laboratorio de los que disponga el médico.
- La eficacia diagnóstica del Xpert HPV Assay no se ha evaluado en individuos que estén vacunados contra el HPV.
- El Xpert HPV Assay no se ha evaluado en casos en los que se sospeche la existencia de abusos sexuales.
- La prevalencia de la infección por HPV en una población puede afectar a la eficacia diagnóstica.
- Las muestras que contienen menos de 1 ml de solución PreservCyt se consideran inadecuadas para el Xpert HPV Assay.
- La eficacia diagnóstica del Xpert HPV Assay no se ha evaluado en muestras cervicales preprocesadas para el estudio citológico utilizando otros procesadores aparte del ThinPrep 2000.



- Un resultado negativo en el Xpert HPV Assay no excluye la posibilidad de anomalías citológicas o de NIC2, NIC3 o cáncer subyacentes o futuros.
- El Xpert HPV Assay detecta ADN vírico E6/E7 de los tipos de HPV de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Esta prueba no detecta ADN E6/E7 de tipos de HPV de bajo riesgo (p. ej., 6, 11, 42, 43 y 44), ya que la evaluación de la presencia de tipos de HPV de bajo riesgo no tiene utilidad clínica en el contexto de la detección del cáncer de cuello uterino.
- La detección de ADN de HPV de alto riesgo depende del número de copias presentes en la muestra y puede resultar afectada por los métodos de recogida de muestras, los factores relacionados con las pacientes, la etapa de la infección y la presencia de sustancias interferentes.
- El uso de este producto debe limitarse a personal con formación en el uso del Xpert HPV Assay.
- Esta prueba puede arrojar resultados positivos falsos o negativos falsos.
- Las mutaciones o los polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o las sondas pueden afectar a la detección de tipos de HPV diana y hacer que se obtenga un resultado negativo falso.

## 15 Eficacia clínica

La eficacia clínica del Xpert HPV Assay se evaluó en un estudio prospectivo multicéntrico (siete centros estadounidenses) de dos etapas que incluyó mujeres de todas las edades remitidas para evaluación colposcópica sobre la base de uno o más resultados anómalos previos de citologías vaginales, un resultado anómalo de citología vaginal combinado con un resultado positivo de prueba HPV de alto riesgo o de otras sospechas clínicas de cáncer de cuello uterino. Se obtuvieron dos muestras para ThinPrep (muestra A y muestra B) de cada sujeto en el momento de la colposcopia para facilitar el estudio citológico y las pruebas comparativas con el Xpert HPV Assay y dos pruebas de HPV de alto riesgo aprobadas por la FDA. Los análisis realizados con estos métodos comparativos se llevaron a cabo siguiendo los respectivos prospectos de diagnóstico in vitro estadounidenses. La muestra A se procesó para el estudio citológico seguido por el análisis con el Xpert HPV Assay. La muestra B se reservó para el análisis de HPV con las pruebas de HPV comparativas y el Xpert HPV Assay. Ambas muestras se recogieron utilizando una combinación de cepillo y espátula endocervicales siguiendo las instrucciones del prospecto del ThinPrep. De cada sujeto se obtuvieron un mínimo de dos biopsias cervicales en sacabocados, así como un legrado endocervical para los casos de evaluaciones colposcópicas no satisfactorias en las que hubo una mala visualización de la unión escamocolumnar. El estudio patológico de las muestras de las biopsias y de los legrados endocervicales (LEC) se realizó primero localmente, para el tratamiento de referencia de las pacientes y, a continuación, retrospectivamente, de manera ciega por parte de un grupo de tres patólogos expertos para determinar un estado patológico cervical final de consenso. La fase I de incorporación en el estudio incluyó a 144 sujetos (rango de edad: 20-70 años) con 31 casos  $\geq$ NIC2. Los datos de la fase I se utilizaron para calcular un conjunto de umbrales clínicos para el ensayo, relativos a los puntos finales patológicos de  $\geq$ NIC2 y  $\geq$ NIC3 utilizando un método de curva de eficacia diagnóstica. La fase II de incorporación en el estudio incluyó a 564 sujetos (rango de edad: 18-75 años) con 111 casos  $\geq$ NIC2. Los datos de la fase II se utilizaron para refinar los umbrales clínicos relativos a los puntos finales patológicos de  $\geq$ NIC2 y  $\geq$ NIC3 utilizando un método de curva de eficacia diagnóstica. Se realizó un análisis retrospectivo de homogeneidad para confirmar la medida en que se podían combinar los resultados de las fases I y II; en cuanto a diversos parámetros de la población y las muestras, los resultados pueden combinarse.

La tabla 2 muestra un resumen de la sensibilidad y la especificidad clínicas del Xpert HPV Assay, el método comparativo 1 y el método comparativo 2 en el conjunto de datos de la fase II en relación con el estado patológico  $\geq$ NIC2.

**Tabla 2. Eficacia clínica en relación con el estado patológico  $\geq$ NIC2<sup>a</sup>**

	Xpert HPV Assay (muestra A) <sup>b</sup>	Xpert HPV Assay (muestra B) <sup>c</sup>	Método comparativo 1 <sup>d</sup>	Método comparativo 2 <sup>e</sup>
<b>Sensibilidad</b>	(99/109) 90,8 % (83,8 – 95,5 %)	(100/110) 90,9 % (83,9 – 95,6 %)	(103/111) 92,8 % (86,3 – 96,8 %)	(96/111) 86,5 % (78,7 – 92,2 %)
<b>Especificidad</b>	(182/429) 42,4 % (37,7 – 47,3 %)	(194/446) 43,5 % (38,8 – 48,2 %)	(178/453) 39,3 % (34,8 – 44,0 %)	(212/451) 47,0 % (42,3 – 51,7 %)
<b>Valor predictivo positivo</b>	(99/346) 28,6 % (23,8 – 33,7 %)	(100/352) 28,4 % (23,8 – 33,4 %)	(103/378) 27,2 % (22,8 – 32,0 %)	(96/335) 28,7 % (23,9 – 33,8 %)
<b>Valor predictivo negativo</b>	(182/192) 94,8 % (90,6 – 97,5 %)	(194/204) 95,1 % (91,2 – 97,6 %)	(178/186) 95,7 % (91,7 – 98,1 %)	(212/227) 93,4 % (89,3 – 96,3 %)

- a. Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.  
 b. n = 538. Nueve muestras no tuvieron un volumen suficiente (QNS) para la prueba Xpert; 17 muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba.  
 c. n = 556. Ocho muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba.  
 d. n = 564.  
 e. n = 562. Dos muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba.

La tabla 3 muestra un resumen de la sensibilidad y la especificidad clínicas del Xpert HPV Assay, el método comparativo 1 y el método comparativo 2 en el conjunto de datos de la fase II en relación con el estado patológico  $\geq$ NIC3.

**Tabla 3. Eficacia clínica en relación con el estado patológico  $\geq$ NIC3<sup>a</sup>**

	Xpert HPV Assay (muestra A) <sup>b</sup>	Xpert HPV Assay (muestra B) <sup>c</sup>	Método comparativo 1 <sup>d</sup>	Método comparativo 2 <sup>e</sup>
<b>Sensibilidad</b>	(68/72) 94,4 % (86,4 – 98,5 %)	(69/73) 94,5 % (86,6 – 98,5 %)	(71/74) 95,9 % (88,6 – 99,2 %)	(64/74) 86,5 % (76,5 – 93,3 %)
<b>Especificidad</b>	(187/465) 40,2 % (35,7 – 44,8 %)	(199/482) 41,3 % (39,6 – 45,8 %)	(182/489) 37,2 % (32,9 – 41,7 %)	(216/487) 44,4 % (39,9 – 48,9 %)
<b>Valor predictivo positivo</b>	(68/346) 19,7 % (15,6 – 24,2 %)	(69/352) 19,6 % (15,6 – 24,1 %)	(71/378) 18,8 % (15,0 – 23,1 %)	(64/335) 19,1 % (15,0 – 23,7 %)
<b>Valor predictivo negativo</b>	(187/191) 97,9 % (94,7 – 99,4 %)	(199/203) 98,0 % (95,0 – 99,5 %)	(182/185) 98,4 % (95,3 – 99,7 %)	(216/226) 95,6 % (92,0 – 97,9 %)

- a. Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.  
 b. n = 537. Nueve muestras no tuvieron un volumen suficiente (QNS) para la prueba Xpert; 17 muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba; en el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.  
 c. n = 555. Ocho muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba; en el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.  
 d. n = 563. En el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.  
 e. n = 561. Dos muestras arrojaron un resultado indeterminado tras la prueba inicial y tras una segunda prueba; en el caso de una muestra no se pudo llegar a un consenso en cuanto al estado patológico NIC2 frente a NIC3.

Una evaluación de la concordancia analítica en el conjunto de datos de la fase II mostró una concordancia global entre el Xpert HPV Assay y sí mismo (muestra A frente a muestra B; n = 533 comparaciones emparejadas) del 94,6 % (IC del 95 % 92,3-96,3; estadístico kappa: 0,88). La concordancia global entre el Xpert HPV Assay (muestra B) y el método comparativo 1 (n = 556 comparaciones emparejadas) fue del 92,4 % (IC del 95 %: 89,9-94,5; estadístico kappa: 0,83). La concordancia global entre el Xpert HPV Assay (muestra B) y el método comparativo 2 (n = 554 comparaciones emparejadas) fue del 87,4 % (IC del 95 %: 84,3-90,0; estadístico kappa: 0,73).

La eficacia clínica del Xpert HPV Assay para las muestras de citología vaginal A y B, clasificadas por grupo de edad de la sujeto, se determinó para los estados patológicos  $\geq$ NIC2 y  $\geq$ NIC3. La eficacia clínica relativa a la enfermedad  $\geq$ NIC2 se presenta en la tabla 4, y la relativa a la enfermedad  $\geq$ NIC3 se presenta en la tabla 5.

**Tabla 4. Eficacia diagnóstica del Xpert HPV Assay frente a enfermedad  $\geq$ NIC2, por grupo de edad**

Grupo de edad	Citología vaginal A		Citología vaginal B	
	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
20-29	95,7 % (85,5 - 99,5)	25,8 % (19,1 - 33,4)	95,7 % (85,5 - 99,5)	32,1 % (24,9 - 39,9)
30-39	91,7 % (77,5 - 98,2)	46,4 % (38,3 - 54,6)	94,6 % (81,8 - 99,3)	44,3 % (36,4 - 52,4)
40-49	88,9 % (65,3 - 98,6)	44,8 % (32,6 - 57,4)	88,9 % (65,3 - 98,6)	45,8 % (34,0 - 58,0)
50-59	71,4 % (29,0 - 96,3)	62,8 % (46,7 - 77,0)	71,4 % (29,0 - 96,3)	64,4 % (48,8 - 78,1)
$\geq$ 60	100 % (2,5 - 100)	33,3 % (9,9 - 65,1)	100 % (2,5 - 100)	30,8 % (9,1 - 61,4)

**Tabla 5. Eficacia diagnóstica del Xpert HPV Assay frente a enfermedad  $\geq$ NIC3, por grupo de edad**

Grupo de edad	Citología vaginal A		Citología vaginal B	
	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
20-29	96,7 % (82,8 - 99,9)	23,8 % (17,7 - 30,9)	100 % (88,4 - 100)	30,1 % (23,4 - 37,5)
30-39	90,9 % (70,8 - 98,9)	43,1 % (35,5 - 51,0)	91,3 % (72,0 - 98,9)	40,7 % (33,3 - 48,4)
40-49	92,9 % (66,1 - 99,8)	43,7 % (31,9 - 56,0)	92,9 % (66,1 - 99,8)	44,7 % (33,3 - 56,6)
50-59	100 % (39,8 - 100)	62,2 % (46,5 - 76,2)	100 % (39,8 - 100)	63,8 % (48,5 - 77,3)
$\geq$ 60	100 % (2,5 - 100)	33,3 % (9,9 - 65,1)	100 % (2,5 - 100)	30,8 % (9,1 - 61,4)

Se llevó a cabo un segundo estudio clínico para evaluar la eficacia diagnóstica del Xpert HPV Assay en poblaciones más similares a las poblaciones diana, atendidas por programas organizados de detección del cáncer de cuello uterino. Este fue un estudio multicéntrico de comparación de métodos realizado con muestras residuales recogidas en PreservCyt y obtenidas de mujeres de 20-60 años que participaban en programas organizados de detección de cáncer de cuello uterino en el Reino Unido. Con raras excepciones, todas las muestras recogidas en este estudio se recogieron con un dispositivo similar a una escoba según las instrucciones del prospecto del ThinPrep. En este estudio se incluyeron los mismos dos métodos comparativos, con el método comparativo 1 como método comparativo principal y el método comparativo 2 como método comparativo secundario. Los tamaños de las muestras del estudio se calcularon para dos grupos de edad (mujeres de 20-29 años y mujeres de 30-60 años) que se someterían a la evaluación de la concordancia (con un IC del 95 %) y al cálculo de un estadístico kappa (con un IC del 95 %) relativos a cada método comparativo.

En este estudio, las muestras residuales con resultados de evaluación citológica se dividieron en tres alícuotas para la evaluación con el Xpert HPV Assay y los métodos comparativos 1 y 2. La secuencia de extracción de alícuotas para el análisis con el Xpert HPV Assay y con el método comparativo 1 se realizó al azar, de manera que aproximadamente un 50 % de las primeras alícuotas se utilizó para el análisis con el Xpert HPV y un 50 % de las primeras alícuotas se utilizó para el método comparativo 1. La tercera alícuota siempre se reservó para el análisis con el método comparativo 2. Independientemente de la secuencia de las alícuotas, el frasco del que se extrajeron las muestras se agitó o removió antes de la extracción de cada alícuota, para así asegurar la homogeneidad de las muestras. El análisis realizado con los métodos comparativos se llevó a cabo siguiendo los respectivos prospectos de diagnóstico in vitro de la Comunidad Europea, que en cuanto al procedimiento era idénticos a los prospectos de diagnóstico in vitro estadounidenses; el análisis de los resultados utiliza los parámetros de umbral de los prospectos de diagnóstico in vitro estadounidenses.

Un análisis de los datos del estudio mostró la existencia de un considerable grado de concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 1. Esta concordancia es independiente de la categoría de edad de la sujeto (edades 20-29 y edades 30-60) y de su estado citológico (normal [NLCI, negativo en lesión o cáncer intraepiteliales] y peor que normal [peor que NLCI]). La tabla 6 muestra un resumen de la concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 1.

Tabla 6. Concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 1

Comparación de la concordancia	n	Porcentaje de concordancia de positivos	Porcentaje de concordancia de negativos	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Global <sup>a</sup>	3438	90,4 % (87,9 – 92,6 %)	97,1 % (96,4 – 97,7 %)	95,8 % (95,1 – 96,5 %)	0,87 (0,85 – 0,89)
Edades 20-29	829	92,9 % (89,7 – 95,4 %)	94,9 % (92,5 – 96,7 %)	94,1 % (92,3 – 95,6 %)	0,88 (0,84 – 0,91)
Edades 30-60	2609	87,8 % (83,8 – 91,2 %)	97,6 % (96,9 – 98,2 %)	96,4 % (95,6 – 97,0 %)	0,84 (0,81 – 0,87)
Citología normal	2798	85,3 % (81,0 – 88,9 %)	97,4 % (96,6 – 98,0 %)	95,9 % (95,1 – 96,6 %)	0,81 (0,78 – 0,84)
Citología > normal	441	96,7 % (93,9 – 98,4 %)	90,8 % (84,9 – 95,0 %)	94,8 % (92,3 – 96,7 %)	0,88 (0,83 – 0,93)

a. Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

Un análisis de los datos del estudio muestra la existencia de un buen grado de concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 2. Esta concordancia es independiente de la categoría de edad de la sujeto (edades 20-29 y edades 30-60) y de su estado citológico (normal [NLCI] y peor que normal [peor que NLCI]). La tabla 7 muestra un resumen de la concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 2.

Tabla 7. Concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 2

Comparación de la concordancia	n	Porcentaje de concordancia de positivos	Porcentaje de concordancia de negativos	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Global <sup>a</sup>	3313	84,5 % (81,5 – 87,1 %)	96,3 % (95,5 – 97,0 %)	93,9 % (93,0 – 94,7 %)	0,81 (0,79 – 0,84)
Edades 20-29	835	94,2 % (91,1 – 96,5 %)	93,1 % (90,5 – 95,1 %)	93,5 % (91,6 – 95,1 %)	0,87 (0,83 – 0,90)
Edades 30-60	2478	75,5 % (70,7 – 79,9 %)	97,1 % (96,3 – 97,8 %)	94,0 % (93,0 – 94,9 %)	0,75 (0,71 – 0,79)
Citología normal	2798	76,9 % (72,3 – 82,2 %)	96,5 % (95,5 – 97,2 %)	94,0 % (93,0 – 95,0 %)	0,73 (0,69 – 0,77)
Citología > normal	441	92,5 % (89,0 – 95,1 %)	93,5 % (87,6 – 97,2 %)	92,7 % (89,9 – 95,0 %)	0,83 (0,77 – 0,88)

a. Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

Como medida adicional de la concordancia analítica, en este estudio se evaluó la tasa de positividad en HPV por estado citológico. En subconjuntos de tamaño similar de muestras evaluadas por cada método, las tasas de positividad en HPV notificadas por los tres métodos de HPV son similares y en general concuerdan con las tasas de positividad en HPV notificadas en otras poblaciones de baja prevalencia de la enfermedad (p. ej., en el estudio ALTS). La tabla 8 muestra un resumen de las tasas de positividad en HPV medidas por cada método de acuerdo con el estado citológico.

Tabla 8. Positividad en HPV por método y estado citológico

Categoría (Reino Unido/ EE. UU.)	Xpert HPV Assay			Método comparativo 1			Método comparativo 2		
	Total	Pos.	% de Pos.	Total	Pos.	% de Pos.	Total	Pos.	% de Pos.
Normal / NLCI	3003	383	12,8	2968	363	12,2	2882	366	12,7
Límite / células escamosas atípicas de significado indeterminado	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Discariosis de bajo grado (leve) / lesión intraepitelial escamosa de bajo grado <sup>a</sup>	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Discariosis de alto grado (moderada) / lesión intraepitelial escamosa de alto grado <sup>b</sup>	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Discariosis de alto grado (grave) / lesión intraepitelial escamosa de alto grado	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Otros	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
Total	3456	691	20,0	3419	668	19,5	3339	695	20,8

a. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.  
b. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Un subconjunto [249/3538 (7,8 %)] de las muestras incluidas en este estudio se pretrató con ácido acético glacial antes de la evaluación del HPV con el Xpert HPV Assay y con los métodos comparativos. Un centro utilizó una versión modificada de una metodología comercial (71/1169 [6,1 %]): Cytolyt, Hologic, Crawley, Reino Unido, UE), mientras que los otros dos centros utilizaron procedimientos desarrollados en laboratorio basados en el método de Esposito (153/1170 [13,1 %] y 25/1198 [2,1 %], respectivamente).<sup>9-11</sup> El Xpert HPV Assay muestra un buen grado de concordancia con los métodos comparativos, independientemente del estado del pretratamiento con ácido acético glacial. Consulte la tabla 9 y la tabla 10.

**Tabla 9. Concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 1 en muestras pretratadas con ácido acético glacial<sup>a</sup>**

Comparación de la concordancia	n	Porcentaje de concordancia de positivos	Porcentaje de concordancia de negativos	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Pretratadas con ácido acético glacial	243	94,2 % (85,8 – 98,4 %)	96,6 % (92,6 – 98,7 %)	95,9 % (92,6 – 98,0 %)	0,90 (0,84 – 0,96)
No tratadas	3180	89,7 % (87,0 – 92,0 %)	97,2 % (96,5 – 97,8 %)	95,8 % (95,0 – 96,5 %)	0,86 (0,84 – 0,89)

a. Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

**Tabla 10. Concordancia entre el Xpert HPV Assay y el método comparativo 2 en muestras pretratadas con ácido acético glacial<sup>a</sup>**

Comparación de la concordancia	n	Porcentaje de concordancia de positivos	Porcentaje de concordancia de negativos	Porcentaje de concordancia global	Estadístico kappa
Pretratadas con ácido acético glacial	246	87,7 % (97,9 – 94,2 %)	94,2 % (89,6 – 97,2 %)	92,3 % (88,2 – 95,3 %)	0,82 (0,74 – 0,90)
No tratadas	3067	84,1 % (81,0 – 86,9 %)	96,5 % (95,7 – 97,2 %)	94,0 % (93,1 – 94,8 %)	0,81 (0,78 – 0,84)

a. Los cálculos de los puntos son como se indica. Los intervalos de confianza son IC del 95 % con método exacto de Fisher.

**16 Límite de detección**

La sensibilidad analítica o límite de detección (LD) del Xpert HPV Assay se evaluó utilizando:

- estirpes celulares positivas en HPV: HPV16 (SiHa), HPV18 (HeLa S3), HPV45 (MS751) y HPV68 (ME180) en solución PreservCyt con un fondo de estirpe celular negativa en HPV (C33A), y
- plásmidos de ADN de los catorce (14) tipos de HPV de alto riesgo diana en un fondo de ADN genómico femenino humano.

**16.1 Estirpes celulares positivas en HPV**

El límite de detección (LD) de HPV 16, HPV 18, HPV 45 y HPV 68 se calculó procesando réplicas de 20 a un mínimo de seis concentraciones para cada una de las estirpes celulares utilizando un lote de reactivos del Xpert HPV Assay. Los LD se calcularon mediante análisis probit. Los LD asumidos se confirmaron analizando al menos 20 réplicas diluidas hasta obtener las concentraciones de LD calculadas utilizando tres lotes de reactivos del Xpert HPV Assay. El LD asumido se define como la concentración a la que el 95 % de al menos 20 réplicas por lote de reactivo es positivo (tabla 11).

**16.2 Plásmidos de ADN de HPV**

El límite de detección (LD) correspondiente a 14 plásmidos de ADN de HPV de alto riesgo se confirmó con un mínimo de 60 réplicas procesadas por dos operadores y con tres lotes de reactivos. Las pruebas se realizaron en diferentes días. El nivel (en copias por reacción de PCR) al que la tasa global de positivos verdaderos es estadísticamente superior al 95 % en tres lotes de reactivos se determinó para cada uno de los plásmidos de ADN de HPV (tabla 12).

**Tabla 11. Límite de detección: Estirpes celulares positivas en HPV**

Tipo de HPV	LD calc. por probit (células/ml)	IC del 95 %	IC del 99,9 %	Nivel de conf. (células/ml)	Lote de reactivos	Pos. de 20 rep.	Promedio del Ct (diana)	DE del Ct (diana)	Promedio global del Ct (diana)	DE global del Ct (diana)	% de Pos.	% de Pos. global
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Lote 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lote 2	19	35,0	1,4			95	
					Lote 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Lote 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lote 2	19	35,3	0,9			95	
					Lote 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Lote 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lote 2	20	37,0	1,2			100	
					Lote 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Lote 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lote 2	19	35,9	0,7			95	
					Lote 3	20	36,2	0,5			100	

Tabla 12. Límite de detección: Plásmidos de ADN de HPV

Diana	Nivel de copias analizado	Recuento de muestras	NF	% de Pos.	IC del 95 % de un lado inferior	Promedio general del Ct	DE del Ct
HPV 35	15	60	0	100	95,1 %	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1 %	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0 %	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1 %	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1 %	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1 %	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1 %	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0 %	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7 %	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0 %	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0 %	35,0	0,642

### 17 Precisión y reproducibilidad del ensayo

La precisión y la reproducibilidad del Xpert HPV Assay se evaluaron en un estudio multicéntrico de 12 días de duración en el que dos operadores en cada uno de los tres centros analizaron de manera ciega dos veces al día un grupo de precisión de 16 miembros. Este grupo estaba compuesto tanto de muestras artificiales (células cultivadas que contenían diferentes tipos de HPV en un fondo de células cultivadas que no contenían HPV) como de muestras clínicas combinadas en PreservCyt. Cada centro utilizó una configuración diferente del GeneXpert System (un centro utilizó solamente modelos GX IV, un centro utilizó un GX XVI y un centro utilizó un Infinity 80). Para cada periodo de cuatro días de análisis del estudio se utilizaron tres lotes del Xpert HPV Assay. Al final del estudio, cada miembro del grupo de precisión se evaluó 144 veces. Los datos se resumen por canal del ensayo, representado como 16 para el canal del HPV 16, 18/45 para el canal del HPV 18 y el HPV 45, 31 para el canal del HPV 31 y de otros tipos, HPV 51 para el canal del HPV 51 y el HPV 59, y 39 para el canal del HPV 39 y de otros tipos. Consulte la tabla 13 y la tabla 14.

Tabla 13. Precisión y reproducibilidad del Xpert HPV Assay  
Descripción y concordancia de positivos del grupo <sup>a, b</sup>

Muestra (concentración dilana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Muestra artificial (negativo alto en HPV 16)	16	83,3 % (20/24)	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	82,6 % (19/23)	100 % (23/23)	83,3 % (20/24)	88,0 % (125/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)



Tabla 13. Precisión y reproducibilidad del Xpert HPV Assay  
Descripción y concordancia de positivos del grupo (Continuación)<sup>a, b</sup>

Muestra (concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16)	16	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,1 % (135/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 16)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	99,3 % (140/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
Muestra artificial (negativo alto en HPV 18)	16	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	83,3 % (20/24)	86,4 % (19/22)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	87,3 % (124/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 18)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	96,5 % (139/144)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)

E  
A

**Tabla 13. Precisión y reproducibilidad del Xpert HPV Assay**  
**Descripción y concordancia de positivos del grupo (Continuación)<sup>a, b</sup>**

Muestra (concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 18)	16	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
Muestra artificial (negativo alto en HPV 68)	16	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	18/45	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	31	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	51	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	39	90,9 % (20/22)	95,5 % (21/22)	100 % (24/24)	91,3 % (21/23)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	93,5 % (130/139)
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 68)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	39	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	87,0 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	96,5 % (136/141)
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 68)	16	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	99,3 % (141/142)

**Tabla 13. Precisión y reproducibilidad del Xpert HPV Assay**  
Descripción y concordancia de positivos del grupo (Continuación)<sup>a, b</sup>

Muestra (concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16/45/68)	16	100 % (24/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,7 % (22/23)	100 % (24/24)	97,9 % (139/142)
	18/45	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	90,1 % (128/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	99,3 % (141/142)
	39	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	93,7 % (133/142)
Muestra artificial (negativo)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
Muestra clínica combinada (HPV 16 y HPV 31)	16	50,0 % (12/24)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	18,2 % (4/22)	8,3 % (2/24)	20,8 % (5/24)	25,4 % (36/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	37,5 % (9/24)	50,0 % (11/22)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	33,8 % (48/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Muestra clínica combinada (HPV 18 y HPV 39)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	16,7 % (4/24)	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	25,0 % (6/24)	12,5 % (3/24)	20,8 % (5/24)	22,9 % (33/144)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	39	4,2 % (1/24)	4,2 % (1/24)	0 % (0/24)	8,3 % (2/24)	0 % (0/24)	0 % (0/24)	2,8 % (4/144)

**Tabla 13. Precisión y reproducibilidad del Xpert HPV Assay**  
**Descripción y concordancia de positivos del grupo (Continuación)<sup>a, b</sup>**

Muestra (concentración diana y relativa)	Canal del ensayo	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordancia total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
<b>Muestra clínica combinada (HPV 42, HPV 51 y HPV 59)</b>	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	99,3 % (142/143)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	51	25,0 % (6/24)	33,3 % (8/24)	29,2 % (7/24)	34,8 % (8/23)	12,5 % (3/24)	16,7 % (4/24)	25,2 % (36/143)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
<b>Muestra clínica combinada (HPV 52)</b>	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	33,3 % (8/24)	41,7 % (10/24)	8,7 % (2/23)	30,4 % (7/23)	29,6 % (42/142)
	51	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
<b>Muestra clínica combinada (negativo)</b>	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

- a La concordancia en las muestras negativas y negativas altas se muestra en forma de porcentaje de negativos; la concordancia en las muestras positivas bajas y moderadas se muestra en forma de porcentaje de positivos.
- b El estudio incluyó un total de 34 muestras que arrojaron un resultado indeterminado: neg. alto en HPV 16 (2); pos. alto en HPV 16 (2); pos. mod. en HPV 18 (3); neg. alto en HPV 18 (3); pos. mod. en HPV 18 (3); neg. alto en HPV 68 (5); pos. bajo en HPV 68 (3); pos. mod. en HPV 68 (2); HPV 16, 45, 68 (2); negativo en muestra artificial (4); HPV 16, 31 (2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52 (2); negativo en muestra clínica combinada (2).

Tabla 14. Reproducibilidad del Xpert HPV Assay:  
Variabilidad del Ct de los miembros del grupo<sup>a</sup>

Muestra (concentración diana y relativa)	Canal del ensayo (analito específico)	n <sup>b</sup>	Ct medio	Entre centros		Entre operadores		Entre lotes		Entre días		Intra-ensayo		Total	
				DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Muestra artificial (negativo alto en HPV 16)	16 (16)	12	38,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 16)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Muestra artificial (negativo alto en HPV 18)	18/45 (18)	22	39,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 18)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 18)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Muestra artificial (negativo alto en HPV 68)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 68)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Muestra artificial (positivo moderado en HPV 68)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Muestra artificial (positivo bajo en HPV 16/45/68)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Muestra artificial (Negativo) (HMBS)	Negativo	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Muestra clínica combinada (HPV 16 y HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Muestra clínica combinada (HPV 18 y HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Muestra clínica combinada (HPV 42, HPV 51 y HPV 59)	ND (42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muestra clínica combinada (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Muestra clínica combinada (negativo) (HMBS)	Negativo	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

a. NA indica que no hubo datos continuos suficientes para realizar un análisis ANOVA.  
b. Resultados con valores de Ct distintos a cero de entre 144.

## 18 Especificidad analítica

Se utilizó el Xpert HPV Assay para analizar un grupo de 47 microorganismos, como bacterias, hongos y virus que se suelen encontrar en el aparato genitourinario femenino, así como 12 tipos de virus del papiloma humano estrechamente relacionados. Todos los microorganismos se inocularon en células negativas en HPV (C33A) en solución PreservCyt y en células negativas en HPV a las que se les habían inoculado células positivas en HPV (SiHa) a una concentración tres veces superior al límite de detección. Los microorganismos y las concentraciones de la prueba se indican en la tabla 15. La especificidad analítica fue del 100 % y ninguno de los microorganismos interfirió en la detección de HPV 16.

Tabla 15. Grupo de especificidad analítica

Microorganismo	Concentración de la prueba	Microorganismo	Concentración de la prueba
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 <sup>6</sup> UFC/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 <sup>6</sup> células/ml	Adenovirus	1 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 <sup>8</sup> células/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CE <sup>a</sup> /ml	Virus de Epstein-Barr (VEB)	1 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml	Virus de la hepatitis B (VHB)	3,6 x 10 <sup>6</sup> UI/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 <sup>7</sup> células/ml	Virus de la hepatitis C (VHC)	7,62 x 10 <sup>2</sup> UI/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	Virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)	1 x 10 <sup>6</sup> copias/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	Virus del herpes simple 1 (VHS-1)	1 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	Virus del herpes simple 2 (VHS-2)	1 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml	Papilomavirus humano (HPV) 6	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 11	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> células/ml	HPV 26	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> células/ml	HPV 30	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 <sup>7</sup> células/ml	HPV 34	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml	HPV 53	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 67	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 69	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 70	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 73	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 82	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 85	1,25 x 10 <sup>7</sup> copias/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 <sup>6</sup> UFC/ml		

a. Cuerpos elementales.

## 19 Sustancias interferentes

Se evaluó el impacto en la eficacia del Xpert HPV Assay de sustancias endógenas y exógenas potencialmente interferentes que pueden estar presentes en muestras cervicales. Las sustancias se diluyeron individualmente en células negativas en H1PV a las que se les habían inoculado células positivas en HPV 16 (SiHa) a tres veces la concentración del límite de detección. Las sustancias y las concentraciones de la prueba se indican en la tabla 16. Se observó interferencia con la sangre entera (0,25 % v/v) en la muestra problema, pero no con ninguna de las otras sustancias endógenas a las concentraciones de la prueba dadas. No se observó interferencia con ninguna de las sustancias exógenas a las concentraciones de la prueba dadas, excepto en el caso de la crema antiprurito Vagisil (0,25 % p/v) y del gel hidratante Vagi Gard (0,5 % p/v). Las cremas densas pueden dar lugar a interrupciones por presión a concentraciones superiores al 0,25 % p/v en la muestra problema.

Tabla 16. Sustancias potencialmente interferentes

Sustancia	Concentración
Sangre completa	0,25 % v/v
Mucosidad	0,15 % v/v
Leucocitos (CMSP)	1 x 10 <sup>5</sup> células/ml
Crema antiprurito Vagisil	0,25 % p/v
Crema vaginal de clotrimazol	0,25 % p/v
Crema antihemorroides Preparación H	0,25 % p/v
Miconazol 3	0,25 % p/v
Monistat 1	0,25 % p/v
Crema para úlceras bucales Zovirax	0,25 % p/v
Hidratante Vagisil	10 % p/v
Gel hidratante Vagi Gard	0,5 % p/v
Lubricante personal KY Jelly	10 % p/v
Producto para lavado vaginal Yeast Gard	10 % v/v
Espuma vaginal anticonceptiva Delfen	10 % p/v
Producto para lavado vaginal medicado con povidona-yodo VH Essentials	10 % v/v
Supositorios desodorantes femeninos norforms	10 % p/v

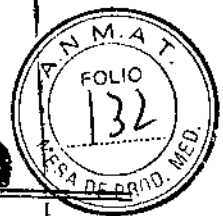
## 20 Contaminación por arrastre

Se llevó a cabo un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso previenen la contaminación por arrastre en muestras negativas procesadas después de muestras positivas muy altas en el mismo módulo GeneXpert. El estudio consistió en una muestra negativa procesada dentro del mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra positiva en HPV 16 muy alta (lo suficientemente alta como para superar el 95 % de los resultados obtenidos con muestras de pacientes enfermas en la población diana). Esto se repitió 20 veces en dos módulos GeneXpert, para un total de 42 ciclos que arrojaron 20 muestras positivas y 22 negativas. Todas las 20 muestras positivas dieron correctamente positivo en HPV 16 y todas las 22 muestras negativas dieron correctamente negativo en H1PV.

## 21 Bibliografía

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011; 128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Refer to latest edition.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Refer to latest edition.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition, 2007.
9. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
10. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
11. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. *Tutorials of Cytology.* 1974; 3rd Edition: 1.





## 22 Oficinas centrales de Cepheid

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

## 23 Asistencia técnica

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

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

Región	Teléfono	Correo electrónico
EE UU.	+1 888.838 3222	TechSupport@cepheid.com
Francia	+33 563 825 319	Support@cepheideurope.com
Alemania	+49 69 710 480 480	Support@cepheideurope.com
Reino Unido	+44 3303 332 533	Support@cepheideurope.com
Sudáfrica	+27 87 808 1600	Support@cepheideurope.com
Otros países europeos, de Oriente Próximo y africanos	+33 563 825 319	Support@cepheideurope.com
Australia y Nueva Zelanda	+61 1800 107 884	Support@cepheideurope.com
Otros países no indicados anteriormente	+1 408 400.8495	TechSupport@cepheid.com

La información de contacto de otras oficinas de Cepheid está disponible en el apartado «SUPPORT» (Asistencia) de nuestros sitios web [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com). Seleccione la opción «Contact Us» (Ponerse en contacto con nosotros).

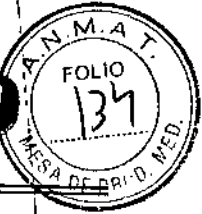
## 24 Tabla de símbolos

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




Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Suecia





E

  
CARLOS E. WEBB  
DIRECTOR TÉCNICO  
I.A.N. 11768

  
ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.I. 25.097.811  
Apoderado

A



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A. N. M. A. T.

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA  
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-2691/16-2


Se autoriza a la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado **Xpert® HPV** / Prueba cualitativa in vitro para la detección de la región E6/E7 del genoma del ADN vírico del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo en muestras de pacientes, en envases conteniendo Caja por 10 pruebas. Cada cartuchos está constituido por: Perla 1 y Perla 2 liofilizadas, y Reactivo de Buffer, 2 ml.Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: CEPHEID AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Suecia. Periodo de vida útil: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 28°C.En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008520**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires,

21 FEB. 2017

  
Dr. ROBERTO LÓPEZ  
Subadministrador Nacional  
A. N. M. A. T.  
Firma y sello