

## Ensayo Aptima™ Neisseria gonorrhoeae

Instrucciones de uso

Para su uso diagnóstico *in vitro*

Para exportación de EE. UU. únicamente

<b>Información general</b> .....	<b>2</b>
Uso previsto .....	2
Resumen y explicación de la prueba .....	2
Principios del procedimiento .....	3
Resumen de seguridad y rendimiento .....	4
Advertencias y precauciones .....	4
Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos .....	6
Recogida y almacenamiento de muestras .....	7
<b>Panther System</b> .....	<b>10</b>
Reactivos y materiales suministrados .....	10
Material necesario que debe adquirirse por separado .....	11
Materiales opcionales .....	12
Procedimiento de la prueba del Panther System .....	12
Notas de procedimiento .....	15
<b>Interpretación de la prueba: Resultados de control de calidad y del paciente</b> .....	<b>17</b>
<b>Limitaciones</b> .....	<b>20</b>
<b>Resultados de los estudios clínicos</b> .....	<b>22</b>
<b>Valores previstos</b> .....	<b>23</b>
<b>Rendimiento clínico</b> .....	<b>26</b>
<b>Concordancia de muestras clínicas</b> .....	<b>37</b>
<b>Concordancia de muestras clínicas del Panther System</b> .....	<b>39</b>
<b>Rendimiento analítico</b> .....	<b>40</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>48</b>
<b>Información de contacto e historial de revisiones</b> .....	<b>49</b>

## Información general

### Uso previsto

El ensayo Aptima™ *Neisseria gonorrhoeae* es una prueba de sonda de ácido nucleico de amplificación seleccionada que utiliza captura seleccionada para la detección cualitativa *in vitro* del RNA ribosomal (rRNA) de *Neisseria gonorrhoeae* (GC) con el fin de ayudar en el diagnóstico de la enfermedad genitourinaria gonocócica utilizando el Panther™ System. El ensayo puede utilizarse para analizar las siguientes muestras de personas sintomáticas: muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino recogidas por el médico, y muestras de orina masculina y femenina. El ensayo puede utilizarse para analizar las siguientes muestras de personas asintomáticas: muestras de hisopado endocervical y vaginal recogidas por el médico, muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente<sup>1</sup>, y muestras de orina masculina y femenina. El ensayo también está diseñado para el análisis de muestras ginecológicas, tanto de pacientes sintomáticas como asintomáticas, recogidas en la solución PreservCyt™.

<sup>1</sup> Las muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente son una opción para el cribado de mujeres cuando el examen pélvico no está indicado.

### Resumen y explicación de la prueba

Las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* son una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en todo el mundo. Solamente en los Estados Unidos, se comunicaron unos 616 392 (188 por 100 000 habitantes) nuevos casos de infecciones por GC a los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) durante 2019 (1).

*N. gonorrhoeae* es el agente causante de la enfermedad de la gonorrea. *Neisseria* son diplococos gramnegativos inmóviles. La mayoría de las infecciones gonorréicas son infecciones del tracto genital inferior sin complicaciones y pueden ser asintomáticas. Sin embargo, si se dejan sin tratamiento en las mujeres, las infecciones pueden ascender y provocar enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) se puede manifestar como endometritis, salpingitis, peritonitis pélvica y abscesos tubo-ováricos. Un porcentaje menor de personas con infecciones gonocócicas podrían desarrollar infección gonocócica diseminada (IGD) (2, 3).

El diagnóstico convencional de infección por GC requiere el aislamiento del organismo en un medio selectivo o la observación de los diplococos en frotis con tinción de Gram (4). Los métodos de cultivo pueden tener una buena sensibilidad clínica, pero dependen en gran medida de la correcta manipulación de las muestras. Un almacenamiento y transporte incorrectos de la muestra puede provocar la pérdida de la viabilidad del organismo y producir resultados negativos falsos. Además, una técnica de recogida de muestras deficiente, materiales tóxicos de recogida de muestras y la inhibición del crecimiento por componentes de las secreciones corporales pueden provocar también resultados negativos falsos (5, 6). Los métodos no de cultivo más utilizados en la detección de GC incluyen pruebas de sonda de DNA directas y pruebas de amplificación de ácido nucleico (nucleic acid amplification test, NAAT).

La primera generación de NAAT para GC tiene problemas tecnológicos que han limitado su rendimiento. Estos problemas incluyen el laborioso procesamiento de las muestras y la inhibición de la muestra, que puede provocar resultados negativos falsos (7). El ensayo Aptima *Neisseria gonorrhoeae* (ensayo Aptima GC) es una NAAT de segunda generación que utiliza las tecnologías de captura seleccionada, amplificación mediada por transcripción (TMA™) y ensayo de protección de la hibridación (HPA) para simplificar el procesamiento de las muestras, amplificar el rRNA diana y detectar el amplicón, respectivamente. Ciertos estudios de comparación del rendimiento y la inhibición de muestras en distintos sistemas de amplificación han demostrado los beneficios de las tecnologías de captura seleccionada, TMA y HPA (8, 9).

De acuerdo con las pautas recogidas en "Guidance for the detection of gonorrhoea in England", una guía de 2014 emitida por el organismo Public Health England, una prueba de gonorrea debe tener un valor predictivo positivo (VPP) mínimo del 90 % en el entorno local o en la población de pacientes (10). Si el VPP es inferior a este umbral, se debe utilizar una prueba complementaria para confirmar los resultados positivos de la prueba y mejorar el VPP. Las pruebas complementarias se describen como una segunda prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) realizada en la misma muestra, pero que detecta una secuencia diana de ácido nucleico diferente. El ensayo Aptima GC y el ensayo Aptima Combo 2™ seleccionan ambos la subunidad 16S rRNA para la captura y la detección. La sonda de captura es la misma para ambos ensayos, pero el ensayo Aptima GC reconoce una región de la subunidad 16S rRNA distinta de la que reconoce el ensayo Aptima Combo 2 para la detección y, por lo tanto, puede considerarse una prueba complementaria adecuada para mejorar el VPP de las pruebas Aptima Combo 2 cuando lo recomienden los protocolos médicos locales.

## Principios del procedimiento

El ensayo Aptima GC combina las tecnologías de captura seleccionada, TMA y HPA.

Las muestras se recogen y transfieren a sus respectivos tubos de transporte. La solución de transporte en estos tubos libera el rRNA diana y lo protege de la degradación durante el almacenamiento. Cuando el ensayo Aptima GC se realiza en el laboratorio, la molécula de rRNA diana se aísla de las muestras mediante el uso de un oligómero de captura a través de un proceso de captura seleccionada que utiliza micropartículas magnéticas. El oligómero de captura contiene una secuencia complementaria a una región específica de la molécula diana, así como una cadena de residuos de deoxiadenosina. Durante el paso de hibridación, la región específica de la secuencia del oligómero de captura se une a una región específica de la molécula seleccionada. El complejo oligómero de captura:diana se captura y extrae a continuación de la solución mediante la reducción de la temperatura de la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente. Esta reducción de temperatura permite que se produzca la hibridación entre la región de la deoxiadenosina del oligómero de captura y las moléculas de polideoxitimidina que están unidas covalentemente a las partículas magnéticas. Las micropartículas, incluidas las moléculas diana capturadas unidas a ellas, se desplazan al lateral del tubo de reacción utilizando imanes y se aspira el sobrenadante. Las partículas se lavan para eliminar la matriz de muestras residual que puede contener inhibidores de la reacción de amplificación. Una vez finalizados los pasos de captura seleccionada, las muestras están listas para la amplificación.

Los ensayos de amplificación seleccionada se basan en la capacidad de los cebadores de oligonucleótidos complementarios para anilar de forma específica y permitir la amplificación enzimática de las cadenas de ácido nucleico seleccionadas. La reacción TMA® de Hologic replica una región específica del 16S rRNA de GC a través de intermediarios de DNA. Se utiliza un solo juego de cebadores para cada molécula seleccionada. La detección de las secuencias del producto de amplificación del rRNA (amplicón) se logra mediante la hibridación del ácido nucleico. Una sonda de DNA quimioluminiscente monocatenaria, que es complementaria a una región del amplicón seleccionado, se marca con una molécula de éster de acridinio. La sonda DNA marcada se combina con el amplicón para formar híbridos RNA:DNA estables. El reactivo de selección diferencia la sonda hibridada de la no hibridada, eliminando la generación de señal de la sonda no hibridada. Durante el paso de detección, la luz emitida por los híbridos RNA:DNA marcados se mide como señales de fotones en un luminómetro, y se notifican como unidades relativas de luz (Relative Light Units, RLU).

## Resumen de seguridad y rendimiento

El resumen de seguridad y rendimiento (SSP, por sus siglas en inglés) está disponible en la base de datos europea sobre productos sanitarios (Eudamed), donde está vinculado a los identificadores de dispositivos (UDI-DI básico). Para localizar el SSP del ensayo Aptima *Neisseria gonorrhoeae*, consulte el identificador único del producto básico (BUDI): **54200455DIAGAPTGCQL**.

## Advertencias y precauciones

- A. Para uso diagnóstico *in vitro*.
- B. Para uso profesional.
- C. Para advertencias, precauciones y procedimientos adicionales específicos para el control de la contaminación del Panther System, consulte el *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (Manual del usuario del Panther/Panther Fusion System)*.

## Información para los laboratorios

- D. Utilice únicamente el instrumental de laboratorio desechable suministrado o especificado.
- E. Tome las precauciones habituales del laboratorio. No coma, beba ni fume en las zonas de trabajo designadas. Utilice guantes desechables sin talco, protección para los ojos y batas de laboratorio al manipular las muestras y los reactivos del kit. Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit.
- F. **Advertencia: Irritante y corrosivo.** Evite el contacto de Auto Detect 2 con la piel, los ojos y las mucosas. Si este fluido entra en contacto con la piel o los ojos, lávelos con agua. Si se produce un derrame de este fluido, diluya el derrame con agua antes de secarlo.
- G. Las superficies de trabajo, pipetas y otros equipos se deben descontaminar regularmente con solución de hipoclorito de sodio del 2,5 % al 3,5 % (0,35 M a 0,5 M).

## Información para las muestras


- H. Este ensayo se ha analizado utilizando muestras de hisopado endocervical y uretral masculino, muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt, muestras de hisopado vaginal, y muestras de orina masculina y femenina. No se ha evaluado el rendimiento con muestras distintas a las especificadas en *Recogida y almacenamiento de muestras*.
- I. Las fechas de caducidad que figuran en los kits de recogida son válidas para el centro de recogida y no para el laboratorio de análisis. Las muestras recogidas en cualquier momento antes de la fecha de caducidad del kit de recogida, y transportadas y almacenadas de acuerdo con el prospecto, son válidas para el análisis aún cuando haya pasado la fecha de caducidad en el tubo de recogida.
- J. La solución PreservCyt se ha validado como medio alternativo para las pruebas con el ensayo Aptima GC. Las muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt procesadas con otros instrumentos diferentes del procesador ThinPrep u otros instrumentos no se han evaluado para su uso en el ensayo Aptima GC.
- K. Después de añadir la orina, el nivel de líquido en el tubo de transporte de orina debe estar entre las dos líneas indicadoras negras de la etiqueta del tubo. De lo contrario, la muestra debe rechazarse.

- L. Mantenga las condiciones de almacenamiento apropiadas durante el envío de muestras para garantizar su integridad. No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de envío distintas a las recomendadas.
- M. Las muestras pueden ser infecciosas. Tome las precauciones universales al realizar este ensayo. El director del laboratorio debe establecer métodos de manipulación y eliminación adecuados. Sólo se debería permitir realizar este procedimiento de diagnóstico a personal con la formación debida para manipular materiales infecciosos.
- N. Evite la contaminación cruzada durante los pasos de manipulación de muestras. Las muestras pueden contener concentraciones extremadamente altas de organismos. Asegúrese de que los recipientes de muestras no entren en contacto unos con otros y deseche los materiales usados sin pasarlos por encima de los recipientes abiertos. Cámbiese los guantes si entran en contacto con la muestra.
- O. Si el laboratorio recibe un tubo de transporte de muestras en hisopo sin ningún hisopo, dos hisopos, un hisopo de limpieza o un hisopo no suministrado por Hologic, la muestra debe rechazarse. Antes de rechazar un tubo de transporte de hisopo que no contenga ningún hisopo, compruebe que no se trata de un tubo de transferencia de muestras Aptima, ya que este tubo de transporte de muestras no contendrá ningún hisopo.
- P. Para muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt, recoja la muestra de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las alícuotas posteriormente extraídas del vial PreservCyt para su análisis con el ensayo Aptima GC deben procesarse utilizando solo el kit de transferencia de muestras Aptima.
- Q. Una vez realizada la perforación, el líquido puede salirse de los tapones de los tubos de transporte Aptima bajo determinadas condiciones. Siga las instrucciones de la sección *Procedimiento de prueba del Panther System* para evitar que esto ocurra.

### Información sobre los ensayos

- R. No se ha evaluado el rendimiento del ensayo Aptima GC en adolescentes de menos de 15 años de edad.
- S. No utilice este kit después de su fecha de caducidad.
- T. No intercambie, mezcle ni combine reactivos de ensayo de kits con números de lotes diferentes. Los controles y fluidos del ensayo Aptima pueden ser de diferentes números de lote.
- U. Evite la contaminación microbiana y por nucleasas de los reactivos.
- V. Tape y guarde los reactivos a las temperaturas especificadas. El rendimiento del ensayo puede verse afectado por el uso de reactivos almacenados incorrectamente. Consulte las secciones *Requisitos de manipulación y almacenamiento de reactivos* y *Procedimiento de prueba del Panther System* para obtener más información.
- W. No combine ningún reactivo ni líquido del ensayo sin instrucciones específicas. No llene hasta arriba los frascos de reactivos o líquidos. El Panther System verifica los niveles de reactivo.
- X. Algunos reactivos de este kit están etiquetados con símbolos de riesgo y seguridad.

**Nota:** La comunicación sobre peligros refleja las clasificaciones de las fichas de seguridad (SDS) de la UE. Para obtener la información de comunicación de peligros específica para su país, consulte la Biblioteca de fichas de datos de seguridad en [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Para obtener más información sobre los símbolos, consulte la leyenda de los símbolos en [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>Información sobre riesgos en la UE.</b>	
—	<p><b>Reactivo de amplificación</b>  <i>HEPES AL 25-30 %</i>                      —                      H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos                      P273: evitar su liberación al medio ambiente                      P280 – Llevar gafas/máscara de protección</p>
—	<p><b>Reactivo enzimático</b>  <i>HEPES AL 1-5 %</i>                      —                      H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos                      P273: evitar su liberación al medio ambiente                      P280 – Llevar gafas/máscara de protección</p>
—	<p><b>Reactivo de sonda</b>  <i>SAL DE LITIO DE LAURIL SULFATO AL 35-40 %</i>  <i>ÁCIDO SUCCÍNICO AL 10-15 %</i>  <i>HIDRÓXIDO DE LITIO MONOHIDRATADO AL 10-15 %</i>                      —                      H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos                      P273: evitar su liberación al medio ambiente                      P280 – Llevar gafas/máscara de protección</p>
	<p><b>Reactivo de selección</b>  <i>ÁCIDO BÓRICO AL 1-5 %</i>  <b>ADVERTENCIA</b>                      H315: provoca irritación cutánea</p>
—	<p><b>Reactivo de captura seleccionada</b>  <i>HEPES AL 5-10 %</i>  <i>ÁCIDO ETILENDIAMINOTETRAACÉTICO AL 1-5 %</i>  <i>HIDRÓXIDO DE LITIO MONOHIDRATADO AL 1-5%</i>                      —                      H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos                      P273: evitar su liberación al medio ambiente                      P280 – Llevar gafas/máscara de protección</p>

### Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos

- A. Los siguientes reactivos permanecen estables cuando se almacenan a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (refrigerados):

Reactivo de amplificación GC Aptima

Reactivo enzimático Aptima

Reactivo de sonda GC Aptima

Reactivo de captura seleccionada B Aptima

Control positivo, GC / Control negativo, CT Aptima

Control positivo, CT / Control negativo, GC Aptima

- B. Los siguientes reactivos permanecen estables cuando se almacenan a una temperatura entre 2 °C y 30 °C:
- Solución de reconstitución de amplificación GC Aptima
  - Solución de reconstitución enzimática Aptima
  - Solución de reconstitución de sonda GC Aptima
  - Reactivo de selección Aptima
- C. Los siguientes reactivos permanecen estables cuando se almacenan a una temperatura de entre 15 °C y 30 °C (temperatura ambiente): Reactivo de captura seleccionada GC Aptima.
- D. El reactivo de captura seleccionada de trabajo GC (wTCR GC) permanece estable durante 60 días cuando se almacena a una temperatura de entre 15 °C y 30 °C. No lo refrigere.
- E. Después de la reconstitución, el reactivo enzimático, el reactivo de amplificación GC y el reactivo de sonda GC permanecen estables durante 60 días cuando se almacenan a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.
- F. Deseche los reactivos reconstituidos y el wTCR sin usar después de 60 días o una vez pasada la fecha de caducidad del lote maestro, lo que suceda primero.
- G. Los controles son estables hasta la fecha indicada en los viales.
- H. Los reactivos almacenados en el Panther System tienen 72 horas de estabilidad en el instrumento.
- I. Tanto el reactivo de sonda GC como el reactivo de sonda reconstituido GC son fotosensibles. Almacene los reactivos al abrigo de la luz.
- J. Una vez calentados a temperatura ambiente, algunos tubos de controles pueden aparecer turbios o contener precipitados. La turbiedad o la precipitación asociadas a los controles no afectan al rendimiento del control. Los controles se pueden utilizar estén claros o turbios/precipitados. Si se desean controles claros, se puede acelerar la solubilización incubándolos en el extremo superior del rango de temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C).
- K. **No congele los reactivos.**

## Recogida y almacenamiento de muestras

El ensayo Aptima GC está diseñado para detectar la presencia de GC en muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino recogidas por el médico, muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente, muestras de orina masculina y femenina, y muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt. No se ha evaluado el rendimiento con muestras distintas a las recogidas con los siguientes kits de recogida de muestras:

- Kit de recogida de muestras de torunda unisex Aptima para muestras de torunda endocervical y uretral masculina
- Kit de recogida de orina APTIMA para muestras de orina masculina y femenina
- kit de recolección de muestras de hisopado multitest Aptima
- Kit de transporte de muestras Aptima (para utilizar con muestras ginecológicas recolectadas en solución PreservCyt)

A. Instrucciones de recogida:

Consulte el prospecto del kit de recogida de muestras pertinente para las instrucciones de recogida.

B. Transporte y almacenamiento de muestras antes de la prueba:

1. Muestras de torunda:

- a. Una vez recogida la muestra, el hisopo se debe transportar y almacenar en el tubo de transporte de muestras de hisopado a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C hasta que se analice. Las muestras deben analizarse con el ensayo Aptima GC en los 60 días siguientes a la recogida. Si se necesita un almacenamiento más largo, congele las muestras genitourinarias en el tubo de transporte de muestras con hisopo en los 7 días siguientes a la recogida a una temperatura de entre –20 °C y –70 °C para permitir la realización de pruebas hasta 12 meses después de la recogida (consulte la sección *Estudios de estabilidad de las muestras*).

2. Muestras de orina:

- a. Mantenga la muestra de orina a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C después de la recogida y transfírela al tubo de transporte de muestras de orina Aptima en las 24 horas siguientes a la recogida. Debe transportarla al laboratorio en el recipiente de recogida principal o el tubo de transporte a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C. Debe almacenarla a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C, y analizar las muestras de orina procesadas con el ensayo Aptima GC en los 30 días siguientes a la recogida.
- b. Si se necesita un almacenamiento más largo, congele las muestras de orina en el tubo de transporte de muestras de orina Aptima en los 7 días siguientes a la recogida a una temperatura de entre –20 °C y –70 °C para permitir la realización de pruebas hasta 12 meses después de la recogida (consulte la sección *Estudios de estabilidad de las muestras*).

3. Muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt:

- a. Las muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt destinadas a pruebas de GC deben procesarse para citologías o transferirse a un tubo de transferencia de muestras Aptima en los 30 días siguientes a la recogida cuando se almacenan a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C (consulte la sección *Estudios de la estabilidad de las muestras*).
- b. Si se va a usar el procedimiento de extracción de alícuotas de ThinPrep, consulte el *ThinPrep Systems Processor Operator's Manual (Manual del usuario del procesador de sistemas ThinPrep)* para obtener instrucciones al respecto. Transfiera 1 mL de la alícuota extraída al tubo de transferencia de muestras Aptima de acuerdo con las instrucciones del prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima y de la solución de transferencia Aptima.
- c. Si se analiza la muestra después de su procesamiento con el procesador de sistemas ThinPrep, procese la muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt de conformidad con el *Manual del usuario del procesador de sistemas ThinPrep* y el prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima y de la solución de transferencia Aptima. Transfiera 1 mL del fluido restante en el vial de solución PreservCyt a un tubo de transferencia de muestras Aptima de acuerdo con las instrucciones del prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima y de la solución de transferencia Aptima.
- d. Una vez transferida la muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt al tubo de transferencia de muestras Aptima, la muestra debe analizarse con el ensayo Aptima GC antes de 30 días si se ha almacenado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, o antes de 14 días si se ha almacenado entre 15 °C y 30 °C. Si se necesita un almacenamiento más largo, congele la muestra en los 7 días siguientes a la transferencia al tubo de transferencia de muestras Aptima a una



temperatura de entre  $-20\text{ °C}$  y  $-70\text{ °C}$  para permitir la realización de pruebas hasta 12 meses después de la transferencia (consulte la sección *Estudios de la estabilidad de las muestras*).

C. Almacenamiento de muestras después de la prueba:

1. Las muestras analizadas deben almacenarse boca arriba en una gradilla.
2. Cubra los tubos de transporte de muestras con una nueva película de aluminio o película de plástico limpias.
3. Si es necesario congelar o enviar las muestras analizadas, sustituya los tapones penetrables de los tubos de transporte de muestras por tapones nuevos no penetrables. Si es necesario enviar las muestras para su análisis a otro laboratorio, se deben mantener las temperaturas recomendadas. Antes de destapar las muestras anteriormente analizadas y tapadas, se deben centrifugar los tubos de transporte de muestras durante 5 minutos a una fuerza centrífuga relativa (Relative Centrifugal Force, RCF) de 420 para llevar todo el líquido al fondo del tubo. **Evite salpicaduras y todo tipo de contaminación cruzada.**

**Nota:** Las muestras deben enviarse de acuerdo con la normativa de transporte nacional e internacional.

## Panther System

Los reactivos para el ensayo Aptima GC se indican a continuación para el Panther System. Los símbolos de identificación de los reactivos también se indican junto al nombre del reactivo.

### Reactivos y materiales suministrados

**Kit del ensayo Aptima Neisseria gonorrhoeae**, 100 pruebas (2 cajas y 1 kit de controles)  
(n.º 302927)

**Caja refrigerada del ensayo Aptima Neisseria gonorrhoeae (caja 1 de 2)**  
(almacenar entre 2 °C y 8°C al recibirla)

Símbolo	Componente	Cantidad
<b>A</b>	<b>Reactivo de amplificación GC Aptima</b> <i>Ácidos nucleicos no infecciosos liofilizados en solución de tampón con un contenido de agente de carga &lt; 5 %.</i>	1 vial
<b>E</b>	<b>Reactivo enzimático GC Aptima</b> <i>Transcriptasa inversa y RNA polimerasa liofilizadas en solución de tampón HEPES con un contenido de reactivo de carga &lt; 10 %.</i>	1 vial
<b>P</b>	<b>Reactivo de sonda GC Aptima</b> <i>Sondas de DNA quimioluminiscentes no infecciosas liofilizadas en solución de tampón succinato con un contenido de detergente &lt;5 %.</i>	1 vial
<b>TCR-B</b>	<b>Reactivo de captura seleccionada B GC Aptima</b> <i>Ácido nucleico no infeccioso en una solución de tampón con un contenido de detergente &lt;5 %.</i>	1 × 0,30 mL

**Caja a temperatura ambiente del ensayo Aptima Neisseria gonorrhoeae (caja 2 de 2)**  
(almacenar entre 15 °C y 30 °C al recibirla)

Símbolo	Componente	Cantidad
<b>AR</b>	<b>Solución de reconstitución de amplificación GC Aptima</b> <i>Solución acuosa con conservantes.</i>	1 × 11,9 mL
<b>ER</b>	<b>Solución de reconstitución enzimática GC Aptima</b> <i>Solución de tampón HEPES con un surfactante y glicerol.</i>	1 × 6,3 mL
<b>PR</b>	<b>Solución de reconstitución de sonda GC Aptima</b> <i>Solución de tampón succinato con &lt;5 % de detergente.</i>	1 × 15,2 mL
<b>S</b>	<b>Reactivo de selección GC Aptima</b> <i>Solución de tampón borato 600 mM con surfactante.</i>	1 × 43,0 mL
<b>TCR</b>	<b>Reactivo de captura seleccionada GC Aptima</b> <i>Solución de tampón con oligómeros de captura y fase sólida.</i>	1 × 26,0 mL
	<b>Collares de reconstitución</b>	3
	<b>Hoja de códigos de barras de lote maestro</b>	1 hoja

**Kit de controles Aptima  
(almacenar entre 2 °C y 8°C al recibirla)**

<b>Símbolo</b>	<b>Componente</b>	<b>Cantidad</b>
<b>PGC/NCT</b>	<b>Control positivo, GC / Control negativo, CT Aptima</b> <i>Ácido nucleico GC no infeccioso en una solución de tampón con un contenido de detergente &lt; 5 %. Cada muestra de 400 µL contiene el equivalente de rRNA estimado de 50 células GC (250 fg/ensayo*).</i>	5 × 1,7 mL
<b>PCT/NGC</b>	<b>Control positivo, CT/Control negativo, GC Aptima</b> <i>Ácido nucleico CT no infeccioso en una solución de tampón con un contenido de detergente &lt; 5 %. Cada muestra de 400 µL contiene el equivalente de rRNA estimado de 1 IFU CT (5 fg/ensayo*).</i>	5 × 1,7 mL

\*Los equivalentes de rRNA se calcularon a partir del tamaño del genoma y de la razón DNA:RNA por célula estimada de cada organismo.

### Material necesario que debe adquirirse por separado

**Nota:** a menos que se indique lo contrario, los materiales comercializados por Hologic aparecen en la lista con su referencia.

	<u>N.º de catálogo</u>
Panther System	303095
Kit de fluidos del ensayo Aptima <i>(Solución de lavado Aptima, tampón para fluido de desactivación Aptima y reactivo de aceite Aptima)</i>	303014 (1000 pruebas)
Kit Auto Detect Aptima	303013 (1000 pruebas)
Unidades multitubo (Multi-tube Unit, MTU)	104772-02
Juego de bolsas de desechos Panther	902731
Tapa del recipiente de desechos Panther	504405
O kit de ciclo del Panther <i>contiene MTU, bolsas de desechos, cubiertas para contenedores de desechos, fluidos de ensayo y reactivos Auto Detect</i>	303096 (5000 pruebas)
Puntas conductoras de 1000 µL, filtradas, detectoras de líquido y desechables No todos los productos están disponibles en todas las zonas. Póngase en contacto con su representante para obtener información específica para su zona	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Kit de transferencia de muestras Aptima <i>para utilizar con muestras en solución PreservCyt</i>	301154C
Kit de transferencia de muestras Aptima (imprimible) <i>para utilizar con muestras en solución PreservCyt</i>	PRD-05110
kit de recolección de muestras de hisopado multitest Aptima	PRD-03546
Kit de recogida de muestras de torunda unisex Aptima para muestras de torunda endocervical y uretral masculina	301041
Kit de recogida de muestras de orina Aptima para muestras de orina masculina y femenina	301040
Tubos de transporte de muestras de orina Aptima para muestras de orina masculina y femenina	105575

Lejía, solución de hipoclorito de sodio del 5 al 8,25 % (de 0,7 M a 1,16 M)	—
Guantes desechables	—
Patrón de calibración SysCheck	301078
Tapones perforables Aptima	105668
Tapones no penetrables de repuesto	103036A
Tapones de repuesto para los kits de 100 pruebas	—
<i>Soluciones de reconstitución de los reactivos de amplificación, enzimático y de sonda</i>	
	<i>CL0041 (100 tapones)</i>
<i>TCR y reactivo de selección</i>	<i>501604 (100 tapones)</i>

## Materiales opcionales

	<u>N.º de catálogo</u>
Kit de controles Aptima	301110
Potenciador de lejía Hologic para limpieza <i>para la limpieza sistemática de las superficies y el equipo</i>	302101

## Procedimiento de la prueba del Panther System

**Nota:** Consulte el Manual del usuario del Panther/Panther Fusion System para obtener información adicional sobre los procedimientos del Panther System.

### A. Preparación del área de trabajo

1. Limpie las superficies de trabajo en las que van a preparar los reactivos y las muestras. Limpie las superficies de trabajo con una solución de hipoclorito de sodio al 2,5 %-3,5 % (0,35 M a 0,5 M). Deje que la solución de hipoclorito de sodio permanezca en contacto con las superficies por lo menos 1 minuto y luego enjuague con agua. No deje que la solución de hipoclorito de sodio se seque. Cubra la superficie de la mesa en la que se vayan a preparar los reactivos y las muestras con cubiertas absorbentes, con forro de plástico, que estén limpias para mesas de laboratorio.
2. Limpie una superficie de trabajo aparte para preparar las muestras. Utilice el procedimiento descrito más arriba (paso A.1).
3. Limpie los pipeteadores que vaya a utilizar. Utilice el procedimiento de limpieza descrito más arriba (paso A.1).

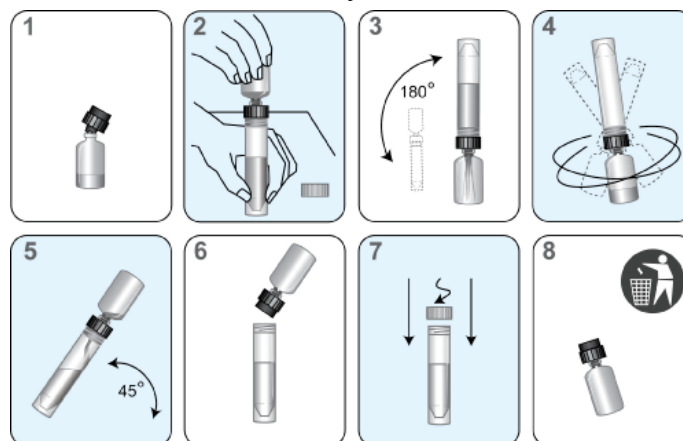
### B. Reconstitución y preparación de reactivos de un nuevo kit

**Nota:** La reconstitución de reactivos debe realizarse antes de iniciar cualquier tarea con el Panther System.

1. Para reconstituir los reactivos de amplificación GC, enzimático GC y de sonda GC, combine los frascos de reactivo liofilizado con la solución de reconstitución. Si están refrigeradas, permita que las soluciones de reconstitución alcancen la temperatura ambiente antes de usarlas.
  - a. Empareje cada solución de reconstitución con su reactivo liofilizado. Asegúrese de que existe correspondencia de colores en las etiquetas de la solución de reconstitución y del reactivo antes de conectar el collar de reconstitución.
  - b. Compruebe los números de lote en la Hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que estén emparejados los reactivos adecuados.
  - c. Abra el vial del reactivo liofilizado e inserte con firmeza el extremo ranurado del collar de reconstitución en la abertura del vial (Figura 1, paso 1).

- d. Abra la solución de reconstitución correspondiente y ponga el tapón sobre una superficie de trabajo cubierta y limpia.
- e. Mientras sostiene el frasco con la solución de reconstitución sobre la mesa, inserte firmemente el otro extremo del collar de reconstitución en el frasco (Figura 1, paso 2).
- f. Invierta lentamente el conjunto de los frascos. Deje que la solución pase del frasco al vial de vidrio (Figura 1, paso 3).
- g. Agite para mezclar bien la solución en el vial de vidrio (Figura 1, paso 4).
- h. Espere a que el reactivo liofilizado pase a la solución y luego invierta de nuevo el conjunto de los frascos, inclinándolo a un ángulo de 45° para reducir al mínimo la formación de espuma (Figura 1, paso 5). Deje que todo el líquido regrese a la botella de plástico.
- i. Retire el collar de reconstitución y el vial de vidrio (Figura 1, paso 6).
- j. Tape el frasco de plástico. Anote las iniciales del usuario y la fecha de reconstitución en la etiqueta (Figura 1, paso 7).
- k. Deseche el collar y el vial (Figura 1, paso 8).

**Advertencia:** Evite que se forme espuma al reconstituir los reactivos. La espuma afecta a la detección del nivel en el Panther System.



**Figura 1. Proceso de reconstitución del Panther System**

2. Prepare el reactivo de captura seleccionada de trabajo GC (wTCR GC)
  - a. Empareje los frascos apropiados del TCR GC y TCR-B.
  - b. Compruebe los números de lote de los reactivos en la Hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que estén emparejados los reactivos adecuados en el kit.
  - c. Abra el frasco de TCR GC y ponga el tapón sobre una superficie de trabajo cubierta y limpia.
  - d. Abra el frasco de TCR-B y vierta todo su contenido en el frasco de TCR GC. Es normal que quede una pequeña cantidad de líquido en el frasco de TCR-B.
  - e. Tape el frasco de TCR GC y agite con una rotación suave la solución para mezclar el contenido. Evite que se forme espuma durante este paso.
  - f. Anote las iniciales del usuario y la fecha actual en la etiqueta.
  - g. Deseche el frasco y el tapón de TCR-B.

3. Prepare el reactivo de selección
  - a. Asegúrese de que el número de lote del frasco de reactivo coincida con el número de lote de la hoja de códigos de barras del lote maestro.
  - b. Anote las iniciales del usuario y la fecha actual en la etiqueta.

**Nota:** Mezcle bien los reactivos de amplificación GC, enzimático GC, de sonda GC y de selección GC mediante inversión moderada antes de cargarlos en el sistema. Evite que se forme espuma durante la inversión de los reactivos.

C. Preparación de los reactivos para reactivos reconstituidos previamente

1. Los reactivos de amplificación, enzimático y de sonda previamente reconstituidos deben alcanzar la temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) antes de que se inicie el ensayo.
2. Si el reactivo de sonda GC reconstituido contiene precipitado que no se disuelve a temperatura ambiente, caliente el frasco tapado a una temperatura que no exceda de 62 °C durante 1 a 2 minutos. Después de este paso de calentamiento, el reactivo de sonda GC se puede utilizar aunque queden residuos del precipitado. Mezcle el reactivo GC de sonda por inversión, con cuidado de que no se forme espuma, antes de cargarlo en el sistema.
3. Mezcle bien cada reactivo mediante inversión suave antes de cargarlo en el sistema. Evite que se forme espuma durante la inversión de los reactivos.
4. No rellene los frascos de reactivo. El Panther System reconocerá y rechazará los frascos que se hayan rellenado.

**Advertencia:** es necesario que la mezcla de los reactivos sea adecuada para conseguir los resultados del ensayo previstos.

D. Manipulación de muestras

1. Deje que los controles y las muestras alcancen la temperatura ambiente antes del procesamiento.
2. **No agite las muestras en un mezclador vórtex.**
3. Confirme visualmente que cada tubo de muestras satisface uno de los criterios siguientes:
  - a. La presencia de una sola torunda de recogida APTIMA azul en un tubo de transporte de muestras de torunda unisex.
  - b. La presencia de una sola torunda de recogida Aptima rosa en un tubo de transporte de muestras de torunda multitest o vaginal.
  - c. Un volumen final de orina entre las líneas de llenado negras de un tubo de transporte de muestras de orina.
  - d. La ausencia de un hisopo en el tubo de transporte de muestras Aptima con muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt.
4. Inspeccione los tubos de muestras antes de cargarlos en la gradilla:
  - a. Si un tubo de muestras contiene burbujas en el espacio entre el líquido y el tapón, centrifugue el tubo durante 5 minutos con una RCF de 420 para eliminar las burbujas.
  - b. Si un tubo de muestras tiene un volumen inferior al que se suele observar cuando se siguen las instrucciones de recogida, centrifúguelo durante 5 minutos a una RCF de 420 para asegurarse de que no quede líquido en el tapón.
  - c. Si el nivel de líquido de un tubo de muestras de orina no está entre las dos líneas indicadoras negras de la etiqueta, la muestra debe rechazarse. No perfore un tubo sobrellenado.

- d. Si un muestra de orina contiene precipitados, caliente la muestra a 37 °C durante un máximo de 5 minutos. Si el precipitado no se vuelve a disolver, asegúrese visualmente de que éste no obstaculice la entrega de la muestra.

**Nota:** Una incorrecta realización de los pasos 4a-c puede provocar una descarga de líquido del tapón del tubo de muestras.

**Nota:** Se pueden analizar hasta 4 alícuotas independientes de cada tubo de muestra. Los intentos de pipetear más de 4 alícuotas del tubo para muestras pueden dar lugar a errores de procesamiento.

#### E. Preparación del sistema

1. Prepare el sistema de acuerdo con las instrucciones del *Manual del usuario del Panther/Panther Fusion System* y de las *Notas de procedimiento*. Asegúrese de que se utilicen las gradillas para reactivos y los adaptadores de TCR del tamaño adecuado.
2. Cargue las muestras.

### Notas de procedimiento

#### A. Controles

1. Para trabajar correctamente con el software del ensayo Aptima para el Panther System, se requieren un par de controles. Los tubos de Control positivo, CT/Control negativo, GC y Control positivo, GC/Control negativo, CT pueden cargarse en cualquier posición de la gradilla o en cualquier carril del compartimento de muestras en el Panther System. El pipeteado de la muestra del paciente comenzará cuando se cumpla una de las dos siguientes condiciones:
  - a. El sistema está procesando actualmente un par de controles.
  - b. Los resultados válidos para los controles se registran en el sistema.
2. Una vez que los tubos de controles se hayan pipeteado y se estén procesando para un kit de reactivos específico, las muestras de pacientes pueden analizarse con el kit de reactivos de ensayo asociado hasta 24 horas **a menos que**:
  - a. Los resultados de los controles son no válidos.
  - b. Se retire del sistema el kit de reactivos del ensayo asociado.
  - c. El kit de reactivos de ensayo asociado ha excedido los límites de estabilidad.
3. Cada tubo de control Aptima se puede analizar una vez. Los intentos de pipetear más de una vez del tubo pueden dar lugar a errores de procesamiento.

#### B. Temperatura

La temperatura ambiente se define como de 15 °C a 30 °C.

#### C. Talco de guantes

Como sucede en cualquier sistema de reactivos, el exceso de talco en algunos guantes puede ser causa de contaminación de los tubos abiertos. Se recomienda utilizar guantes sin talco.

#### D. Protocolo de control de la contaminación del laboratorio para el Panther System

Existen numerosos factores específicos de los laboratorios que pueden contribuir a la contaminación, incluido el volumen de la prueba, el flujo de trabajo, la prevalencia de la enfermedad y otras actividades de laboratorio. Estos factores deben tenerse en consideración al establecerse la frecuencia con que se supervisará la contaminación. Los intervalos para el control de la contaminación deben establecerse en función de las prácticas y los procedimientos de cada laboratorio.

Para controlar la contaminación del laboratorio, se puede realizar el siguiente procedimiento mediante el uso del kit de recogida de muestras de torunda unisex APTIMA para muestras de torunda endocervical y uretral masculina:

1. Etiquete los tubos de transporte de torunda con los números correspondientes a las áreas que se van a analizar.
2. Retire el hisopo de recogida de muestras (hisopo con vástago azul y texto impreso verde) de su embalaje, humedezca el hisopo en el medio de transporte de muestras y aplique el hisopo en el área designada ejerciendo un movimiento circular.
3. Inserte inmediatamente la torunda en el tubo de transporte.
4. Quiebre con cuidado el bastoncillo de la torunda en la línea con la muesca; tenga cuidado de que el contenido no salpique.
5. Vuelva a tapar bien el tubo de transporte de la torunda.
6. Repita los pasos del 2 al 5 en todas las áreas en las que se vaya a aplicar la torunda.

Si los resultados son positivos o equívocos para GC, consulte la sección *Interpretación de la prueba: Resultados de control de calidad y del paciente*. Para obtener información adicional sobre el control de la contaminación específica del Panther System, póngase en contacto con la asistencia técnica de Hologic.



## Interpretación de la prueba: Resultados de control de calidad y del paciente

### A. Interpretación de la prueba

El software del ensayo Aptima interpreta automáticamente los resultados de la prueba utilizando el protocolo GC. Los resultados de las pruebas pueden ser negativos, equívocos, positivos o no válidos de acuerdo con las RLU totales en el paso de detección (véase más adelante). Un resultado de prueba puede ser no válido por encontrarse algunos valores de RLU fuera de los rangos normales esperados. Los resultados iniciales equívocos o no válidos de la prueba deben volverse a analizar.

Interpretación de la prueba	RLU totales (x1000)
Negativo	0* a < 50
Equívoco	50 a < 100
Positivo con RLU bajas <sup>1,2</sup>	100 a < 2,000
Positivo <sup>1</sup>	2,000 a < 12,000
No válido	0* o > 12.000

\* Un resultado de cero (0 × 1000) RLU en el informe del ciclo representa un valor entre cero y 999 RLU. Los valores de RLU de 690 en el Panther System se notificarán como no válidos.

<sup>1</sup> Consulte la Tabla 3 para la distribución de las RLU de los resultados. La magnitud de RLU no es indicativa de la concentración del organismo en la muestra.

<sup>2</sup> En el rango positivo bajo, los datos sugieren que los resultados positivos se deberían interpretar con precaución, teniendo en cuenta que la probabilidad de un positivo falso podría ser superior a la de un positivo real.

### B. Resultados del control de calidad y validez

El control negativo para GC Aptima, que está etiquetado "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC" y el control positivo para GC Aptima, que está etiquetado "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT", actúan como controles para los pasos de captura seleccionada, amplificación y detección del ensayo. En cumplimiento de las directrices o requisitos de las normativas locales, regionales y nacionales o de las organizaciones de acreditación, se pueden incluir controles adicionales para lisis celular y estabilización del RNA. El control positivo para GC, que está etiquetado "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT", contiene rRNA de GC no infeccioso. Si se desea, se pueden solicitar controles adicionales en la forma de kit. La correcta preparación de las muestras se confirma visualmente mediante la presencia de un único hisopo de recogida Aptima en un tubo de transporte de muestras con hisopo, un volumen final de orina entre las líneas de llenado negras de un tubo de transporte de muestras de orina, o la ausencia de un hisopo en un tubo de transferencia de muestras Aptima para muestras de Pap de base líquida.

Los controles positivos deben producir los siguientes resultados de la prueba:

Control	RLU totales (x1000)	Resultado de GC
Control positivo, CT / Control negativo, GC	0* y < 50	Negativo
Control positivo, GC / Control negativo, CT	≥ 100 y < 12,000	Positiva

\* Un resultado de cero (0 × 1000) RLU en el informe del ciclo representa un valor entre cero y 999 RLU. Los valores de RLU inferiores a 690 en el Panther System se notificarán como no válidos.

1. El software del ensayo Aptima evalúa automáticamente los controles conforme a los criterios anteriores y notifica el estado del ciclo como válido (PASS) si se cumplen los criterios de control del ciclo o como no válido (FAIL) si los criterios no se cumplen.
2. Si el estado del ciclo es FAIL, todos los resultados de la prueba en el mismo ciclo son no válidos y no se deben registrar.
3. Cada laboratorio debe implementar procedimientos de control apropiados para cumplir con los requisitos locales.

**Nota:** Consulte *Resolución de problemas o póngase en contacto con la asistencia técnica de Hologic para recibir asistencia con los controles fuera de rango.*

4. Los controles negativos puede que no sean efectivos en la supervisión del arrastre aleatorio. Consulte la sección *Estudios de arrastre para el Panther System* para conocer los resultados de un estudio de arrastre analítico de diana de alta concentración que se realizó para demostrar el control de la contaminación de arrastre en el Panther System.

#### C. Control de preparación de muestras (opcional)

El control negativo para GC Aptima, que está etiquetado "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC" y el control positivo para GC Aptima, que está etiquetado "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT", actúan como controles para los pasos de captura seleccionada, amplificación y detección, y deben incluirse en cada ciclo del ensayo. Si se desea, se pueden analizar controles para lisis celular y estabilización del RNA de acuerdo con los requisitos de las organizaciones de acreditación pertinentes o los procedimientos de cada laboratorio. Las muestras con un resultado positivo conocido pueden servir de controles si se preparan y analizan junto con muestras desconocidas. Las muestras utilizadas como controles de preparación deben almacenarse, manipularse y analizarse conforme a las instrucciones del prospecto. Los controles de preparación de muestras deben interpretarse de la misma forma que las muestras de pruebas de pacientes. Consulte las secciones *Interpretación de la prueba: Resultados de control de calidad y del paciente* o *Resultados de pruebas de pacientes.*

#### D. Resultados de pruebas de pacientes

1. Si los controles de un ciclo no generan los resultados esperados, no deben registrarse los resultados de la prueba en muestras de pacientes en ese mismo ciclo.
2. Resultados de muestras de hisopado, de orina y de Pap de base líquida en solución PreservCyt. Consulte *Notas* más abajo.
  - a. Resultados iniciales

GC pos*	Positivo para GC rRNA.
GC neg	Supuestamente negativo para GC rRNA.
GC equiv	La muestra debe volverse a analizar.
No válido	La muestra debe volverse a analizar.

##### b. Resultados de la prueba repetida

GC pos*	Positivo para rRNA de GC.
GC neg	Supuestamente negativo para rRNA de GC.
GC equiv	Indeterminado, se debe recoger una nueva muestra.
No válido	Indeterminado, se debe recoger una nueva muestra.

\*En esta categoría se incluyen los resultados de muestras positivas con RLU bajas. Consulte la sección *Interpretación de la prueba: Resultados de control de calidad y del paciente* más arriba.

*Notas*

- El primer resultado válido y no equívoco de cada analito es el resultado que debe registrarse.
- Se recomienda ponderar cuidadosamente los datos de rendimiento al interpretar los resultados del ensayo Aptima GC para personas asintomáticas o para cualquier persona de poblaciones con baja prevalencia.
- Un resultado negativo no impide la presencia de una infección GC ya que los resultados dependen de una recogida de muestras correcta, de la ausencia de inhibidores y de si se detecta suficiente rRNA. Los resultados de la prueba pueden verse afectados por la recogida y almacenamiento incorrectos de la muestra, un error técnico, la confusión de muestras o niveles de diana por debajo del límite de detección del ensayo.
- Se recomienda analizar una muestra endocervical en pacientes femeninas clínicamente sospechosas de padecer una infección clamidial o gonocócica. Si se recogen ambas muestras, de Pap y de hisopado endocervical, la muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt debe recogerse antes de la muestra de hisopado endocervical.

## Limitaciones

- A. El uso de este ensayo está limitado al personal con la debida formación para realizar el procedimiento. El incumplimiento de las instrucciones indicadas en este prospecto puede producir resultados equívocos.
- B. No se han evaluado los efectos del uso de tampones, lavados vaginales y variables de recogida de muestras para determinar su impacto en la detección de GC.
- C. La presencia de mucosidad en las muestras endocervicales no interfiere con la detección de GC con el ensayo Aptima GC. Sin embargo, para asegurar un muestreo endocervical adecuado, se debe eliminar el exceso de mucosidad.
- D. La recogida de muestras de orina, de hisopado vaginal y de Pap de base líquida en solución PreservCyt no está concebida para sustituir los exámenes cervicouterinos y las muestras endocervicales para el diagnóstico de infecciones del aparato genitourinario femenino. Las pacientes pueden padecer cervicitis, uretritis, infecciones del tracto urinario o infecciones vaginales debido a otras causas o infecciones simultáneas con otros agentes.
- E. El ensayo Aptima GC no pretende servir para la evaluación de sospechas de abusos sexuales ni para otras indicaciones médico-legales.
- F. La fiabilidad de los resultados depende de la recogida adecuada de las muestras. Dado que el sistema de transporte que se utiliza para este ensayo no permite la valoración microscópica de la idoneidad de las muestras, los clínicos deben recibir formación en las técnicas de recogida de muestras adecuadas. Consulte el prospecto del kit de recogida de muestras Aptima correspondiente.
- G. El fracaso o éxito terapéutico no se puede determinar con el ensayo Aptima GC, ya que el ácido nucleico puede persistir tras un tratamiento antimicrobiano adecuado.
- H. Los resultados del ensayo Aptima GC deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos a disposición del médico.
- I. Un resultado negativo no impide una posible infección ya que los resultados dependen de una recogida de muestras correcta. Los resultados de la prueba pueden verse afectados por la recogida incorrecta de la muestra, un error técnico, la confusión de muestras o niveles de diana por debajo del límite de detección del ensayo.
- J. El ensayo Aptima GC proporciona resultados cualitativos. Por lo tanto, no se puede establecer una correlación entre la magnitud de una señal positiva del ensayo y el número de organismos existentes en la muestra.
- K. Para los estudios clínicos con muestras de hisopado vaginal, de hisopado endocervical, de hisopado uretral masculino y de orina, el rendimiento en la detección de GC se deriva de poblaciones con alta prevalencia. Los resultados positivos en poblaciones de baja prevalencia deben interpretarse con cautela sin olvidar que la probabilidad de un positivo falso puede ser mayor que la de un positivo real.
- L. Para los estudios clínicos de muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt, el rendimiento del ensayo Aptima GC en la detección de GC se deriva principalmente de poblaciones con baja prevalencia. No obstante, los resultados positivos en poblaciones con baja prevalencia deben interpretarse con cautela sin olvidar que la probabilidad de un positivo falso puede ser mayor que la de un positivo real.

- M. El rendimiento del kit de transferencia de muestras Aptima no se ha evaluado para analizar la misma muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt tanto antes como después del procesamiento de Pap con ThinPrep.
- N. Las muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt procesadas con otros instrumentos diferentes del procesador ThinPrep 2000 no se han evaluado para su uso en ensayos Aptima.
- O. Las muestras de torunda vaginal recogidas por las pacientes son una opción para el cribado de mujeres cuando el examen pélvico no está indicado.
- P. La aplicación de las muestras de torunda vaginal recogidas por la paciente se limita a centros médicos que cuentan con recursos y asesoramiento para explicar los procedimientos y las precauciones.
- Q. El ensayo Aptima GC no se ha validado para su uso con muestras de hisopado vaginal recogidas por las pacientes en su domicilio.
- R. No se ha evaluado el rendimiento del ensayo Aptima GC en adolescentes de menos de 15 años de edad.
- S. No se recomienda la prueba de muestras de hisopado uretral de hombres asintomáticos debido al bajo valor predictivo de un resultado positivo observado en el estudio clínico.
- T. No se ha evaluado el rendimiento del Panther System a altitudes superiores a los 2000 m (6561 pies).
- U. No hay evidencia de degradación de los ácidos nucleicos en la solución PreservCyt. Si una muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt tiene cantidades pequeñas de material celular de GC, puede producirse una distribución desigual de este material celular. Además, en comparación con la recogida directa de las muestras en medio de transporte de hisopado Aptima, el volumen adicional de la solución PreservCyt produce una mayor dilución del material de la muestra. Estos factores pueden afectar a la capacidad para detectar pequeñas cantidades de organismos en el material recogido. Si los resultados negativos de la muestra no concuerdan con la impresión clínica, puede ser necesario recoger una nueva muestra.
- V. Los clientes deberán validar independientemente un proceso de transferencia LIS.

## Resultados de los estudios clínicos

Las características de rendimiento del ensayo Aptima GC se determinaron en dos investigaciones clínicas realizadas en Norteamérica. La primera investigación clínica determinó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos del ensayo Aptima GC utilizando muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino recogidas por el médico, muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente, y muestras de orina masculina y femenina. La primera investigación también evaluó la precisión del ensayo Aptima GC cuando se realizó de acuerdo con las directrices NCCLS (11). La segunda investigación clínica determinó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos del ensayo Aptima GC utilizando el medio de transporte PreservCyt (un componente del sistema ThinPrep 2000). Las muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt se evaluaron también para la precisión en laboratorio con el ensayo Aptima GC.

Las investigaciones clínicas iniciales para determinar la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos del ensayo Aptima GC se completaron con un sistema DTS™ semiautomático. A continuación, el ensayo se migró a un Tigris™ DTS System completamente automatizado (sin ningún cambio en la formulación del ensayo) mediante estudios de comparabilidad clínica. Por último, se utilizaron estudios de comparabilidad clínica para migrar el ensayo Aptima GC del Tigris DTS a su sistema de uso actual, el Panther System. Los datos de los estudios iniciales que utilizaron los sistemas DTS o Tigris DTS pueden mostrarse aquí para justificar la determinación del rendimiento del ensayo, aunque el fabricante ya no respalda el uso actual de estos sistemas.

## Valores previstos

### Prevalencia

La prevalencia de GC en poblaciones de pacientes depende de factores de riesgo tales como la edad, el sexo, la presencia de síntomas, el tipo de clínica y el método de prueba. En las Tablas 1 y 1a, se muestra un resumen de la prevalencia de GC en Norteamérica, por tipo de muestra, de acuerdo con los resultados del ensayo Aptima GC utilizando el sistema DTS para dos investigaciones clínicas. Consulte los apartados *Estudio clínico de muestras de hisopado endocervical, hisopado uretral masculino, hisopado vaginal y orina* y *Estudio clínico de muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt* en la sección *Rendimiento clínico* para una descripción de las características de rendimiento de las muestras clínicas.

Tabla 1: Prevalencia de *N. gonorrhoeae* por centro clínico y general de acuerdo con los resultados del ensayo Aptima GC

Centro	% (N° positivas/N° analizadas)											
	MS		OM		FS		OF		TVP		TVC	
1	21,4	(54/252)	21,4	(54/252)	6,1	(14/229)	5,7	(13/230)	6,4	(14/219)	6,1	(14/230)
2	26,5	(93/351)	20,1	(71/354)	16,1	(32/199)	15,0	(30/200)	16,2	(32/198)	16,6	(33/199)
3	0,0	(0/4)	0,0	(0/4)	4,4	(5/114)	3,5	(4/113)	3,6	(4/111)	3,5	(4/113)
4	N/A		N/A		2,3	(6/266)	1,9	(5/270)	2,2	(6/267)	3,0	(8/269)
5	5,5	(11/200)	5,5	(11/200)	1,5	(3/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)
6	14,5	(44/304)	13,4	(41/305)	8,2	(24/294)	5,7	(17/296)	8,3	(24/290)	7,5	(22/295)
7	5,8	(12/207)	5,8	(12/207)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)
8	N/A		N/A		2,0	(1/49)	2,0	(1/49)	2,1	(1/48)	2,0	(1/51)
<b>Todos</b>	16,2	(214/1318)	14,3	(189/1322)	5,9	(85/1452)	4,9	(72/1459)	5,8	(83/1434)	5,8	(84/1458)

**HM** = hisopado uretral masculino; **OM** = orina masculina; **HF** = hisopado endocervical femenino; **OF** = orina femenina; **HVP** = hisopado vaginal recogido por la paciente; **HVM** = hisopado vaginal recogido por el médico.

Tabla 1a: Prevalencia de *N. gonorrhoeae* por centro clínico y general de acuerdo con los resultados del ensayo Aptima GC utilizando muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt

Centro	% (N° positivas/N° analizadas)	
1	5,0	(5/100)
2	0,8	(1/124)
3	0,8	(4/475)
4	1,4	(4/287)
5	0,0	(0/297)
6	0,5	(2/364)
<b>Todos</b>	1,0	(16/1647)

**Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas en Norteamérica**

Los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) calculados para diferentes tasas de prevalencia hipotéticas con el ensayo Aptima GC se muestran en la Tabla 2. Estos cálculos se basan en las tasas de prevalencia hipotéticas y en la sensibilidad y la especificidad generales calculadas a partir del estado de infección de los pacientes. La sensibilidad y la especificidad generales para GC fueron del 97,6 % y del 99,3 %, respectivamente (Tabla 2). El VPP y el VPN reales para muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino recogidas por el médico, de hisopado vaginal recogidas por la paciente, y de orina masculina y femenina se muestran en la Tabla 6 para cada centro clínico y en general. El VPP y el VPN reales para muestras de Pap en solución de base líquida PreservCyt se muestran en la Tabla 6a.

Tabla 2: Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas en Norteamérica

Tasa de prevalencia hipotética (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	97,6	99,3	58,7	100,0
2	97,6	99,3	74,1	100,0
5	97,6	99,3	88,1	99,9
10	97,6	99,3	94,0	99,7
15	97,6	99,3	96,1	99,6
20	97,6	99,3	97,2	99,4
25	97,6	99,3	97,9	99,2
30	97,6	99,3	98,4	99,0

**Distribución de las RLU del ensayo Aptima GC**

La Figura 2 muestra la distribución de las RLU del ensayo Aptima GC para los siguientes tipos de muestras analizadas en el estudio clínico: de sujetos sintomáticos, muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino recogidas por el médico y muestras de orina masculina y femenina recogidas por los pacientes; y de sujetos asintomáticos, muestras de hisopado endocervical y vaginal recogidas por el médico, y muestras de hisopado vaginal y de orina masculina y femenina recogidas por los pacientes. La Tabla 3 resume la distribución de las RLU para los resultados positivos totales y negativos totales, así como para los resultados positivos falsos y negativos falsos para estos tipos de muestras en relación con el estado de infección del paciente. En ciertos tipos de muestras, hay una tendencia hacia una proporción mayor de positivos verdaderos a medida que aumentan los valores de RLU.

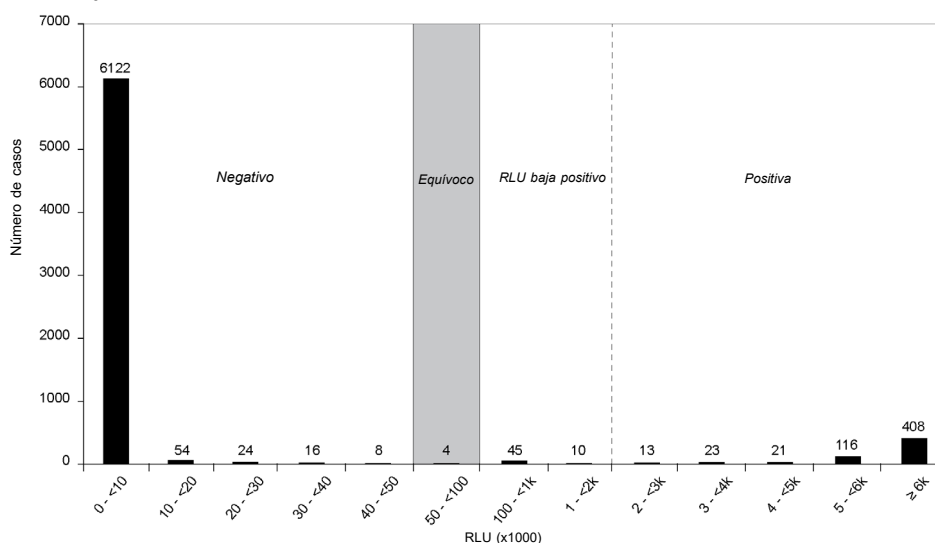


Figura 2. Frecuencia de la distribución de las RLU para el ensayo Aptima GC



Tabla 3: Distribución de las RLU del ensayo Aptima GC

	RLU (x1000)												
	0- < 10	10- < 20	20- < 30	30- < 40	40- < 50	50- < 100	100- < 1000	1000- < 2000	2000- < 3000	3000- < 4000	4000- < 5000	5000- < 6000	≥ 6000
<b>Total de positivos</b>	-	-	-	-	-	-	45	10	13	23	21	116	408
<b>Total de positivos falsos</b>	-	-	-	-	-	-	35	6	2	4	0	3	0
<b>TVC</b>	-	-	-	-	-	1	5	3	0	1	0	2	0
<b>TVP</b>	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	1	0
<b>FS</b>	-	-	-	-	-	2	12	1	0	0	0	0	0
<b>MS</b>	-	-	-	-	-	1	9	0	1	0	0	0	0
<b>OF</b>	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	0	0
<b>OM</b>	-	-	-	-	-	0	5	2	1	1	0	0	0
<b>Total de negativos</b>	612 2	54	24	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total de negativos falsos</b>	7	2	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TVC</b>	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TVP</b>	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>FS</b>	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>MS</b>	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>OF</b>	3	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>OM</b>	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

**HVM** = hisopado vaginal recogido por el médico; **HVP** = hisopado vaginal recogido por la paciente solo de sujetos asintomáticos; **HF** = hisopado endocervical femenino; **HM** = hisopado uretral masculino solo de sujetos sintomáticos; **OF** = orina femenina; **OM** = orina masculina.

Una columna sombreada denota una zona equívoca.

## Rendimiento clínico

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos del ensayo Aptima GC se determinaron mediante el uso del sistema DTS. Consulte *Concordancia del Tigris DTS System* y *Concordancia de muestras clínicas del Panther System* para obtener información sobre la determinación de la equivalencia entre los sistemas DTS, Tigris DTS y Panther. El ensayo Aptima GC actualmente está indicado para su uso con el Panther System.

### Estudio clínico de muestras de hisopado endocervical, hisopado uretral masculino, hisopado vaginal y orina

Se obtuvieron muestras de torunda endocervical, vaginal y uretral masculina recogidas por el clínico, de torunda vaginal recogidas por la paciente, y de orina masculina y femenina de 2.787 hombres y mujeres, sintomáticos y asintomáticos, que asistían a clínicas de Obstetricia y Ginecología, de enfermedades de transmisión sexual (ETS), de adolescentes y de planificación familiar, en ocho centros clínicos en diferentes localidades geográficas de Norteamérica. Los sujetos se clasificaron como sintomáticos si informaron de síntomas como secreciones, disuria y dolor pélvico. Los sujetos se clasificaron como asintomáticos si no informaron síntomas. De los 1.392 sujetos asintomáticos inscritos en el estudio, 2 eran menores de 16 años de edad, 237 tenían edades entre 16 y 20, 423 entre 21 y 25, y 730 eran mayores de 25 años de edad. De los 1.395 sujetos sintomáticos inscritos en el estudio, 211 tenían edades entre 16 y 20, 494 entre 21 y 25, y 690 eran mayores de 25 años de edad.

Se recogieron tres muestras de cada uno de los 1.322 hombres elegibles. Se recogieron cinco muestras de cada una de las 1.465 pacientes femeninas elegibles. Para pacientes masculinos, se recogieron dos torundas uretrales aleatorizadas seguidas por una muestra de orina. Para pacientes femeninas, se recogió una muestra de orina seguida de una torunda vaginal recogida por la paciente, una torunda vaginal recogida por el clínico, y dos torundas endocervicales aleatorizadas. Los resultados de GC del ensayo Aptima GC y del ensayo Aptima Combo 2 se generaron a partir de dos hisopados vaginales, un hisopado endocervical, un hisopado uretral masculino, y una alícuota de orina masculina y femenina. La otra muestra de torunda endocervical, torunda uretral masculina y una alícuota de orina masculina y femenina se analizaron con otra NAAT disponible comercialmente. Las muestras de hisopado endocervical y uretral masculino, y de orina masculina y femenina, analizadas en el ensayo Aptima Combo 2 y en la otra NAAT disponible comercialmente, se utilizaron como NAAT de referencia para determinar el estado de infección de cada sujeto. El análisis de las muestras se realizó en el centro de inscripción de los sujetos o en un centro de análisis externo.

Todos los cálculos de rendimiento se basaron en el número total de resultados de muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino recogidas por el médico, y de orina masculina y femenina del ensayo Aptima GC comparados con el algoritmo del estado de infección del paciente para cada sexo. En el algoritmo, la designación de un sujeto como infectado o no infectado con GC se basó en los resultados de las muestras de hisopado y de orina procedentes del ensayo Aptima Combo 2 disponible comercialmente y de la otra prueba NAAT disponible comercialmente. Los sujetos se consideraron infectados con GC si dos de las cuatro muestras de hisopado y de orina dieron positivo en el ensayo Aptima Combo 2 y en la otra prueba NAAT de referencia (una muestra con resultado positivo en cada NAAT). Los sujetos se consideraron no infectados si menos de dos resultados de NAAT de referencia fueron positivos. El cultivo no se utilizó como una prueba de referencia.

Se utilizaron un total de 7653 resultados del ensayo Aptima GC (usando el sistema DTS) para calcular la sensibilidad y la especificidad. La sensibilidad y la especificidad para GC por sexo, tipo de muestra y estado de síntomas, según corresponda, se presentan en la Tabla 4. La Tabla 6 presenta la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos del ensayo

Aptima GC comparados con el estado de infección del paciente para cada centro clínico y en general. Las Tablas 7a - 7e resumen el número de resultados de sujetos sintomáticos y asintomáticos designados como infectados o no infectados con GC de acuerdo con el algoritmo de estado de infección del paciente.

De los 2.787 sujetos inscritos, 15 eran sujetos con estado de paciente infectado por GC desconocido. Los sujetos se designaron con un estado de infección del paciente desconocido si faltaban resultados que hacían imposible alcanzar una determinación concluyente sobre el estado de infección. Los resultados de estos sujetos no se incluyeron en ninguno de los cálculos de rendimiento. De los 7704 resultados del ensayo Aptima GC, hubo 22 muestras (0,29 %) que produjeron inicialmente resultados no válidos o equívocos. Tras repetir la prueba en estas muestras, 4 siguieron dando un resultado equívoco y se excluyeron de los análisis. Las 18 muestras restantes produjeron resultados de prueba válidos al repetir la prueba y se utilizaron en los cálculos de rendimiento clínico.

*Tabla 4: Sensibilidad y especificidad del ensayo Aptima GC en relación con el estado de infección del paciente por estado de síntomas y en general para hisopado uretral masculino, orina masculina, hisopado endocervical femenino, orina femenina, hisopado vaginal recogido por paciente asintomática e hisopado vaginal recogido por el médico*

Muestra	Estado de síntomas	N	PR	PF	NR	NF	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	
Hombres	Hisopo Sintomático	575	171	10 <sup>a</sup>	393	1	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)	
	Orina	Sintomático	576	171	4 <sup>b</sup>	400	1	99,4 (96,8-100)	99,0 (97,5-99,7)
		Asintomático	745	9	5 <sup>c</sup>	730	1	90,0 (55,5-99,7)	99,3 (98,4-99,8)
	Todos	1321	180	9 <sup>d</sup>	1130	2	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)	
Mujeres	Hisopo	Sintomático	805	52	8 <sup>e</sup>	744	1	98,1 (89,9-100)	98,9 (97,9-99,5)
		Asintomático	635	20	5 <sup>f</sup>	609	1	95,2 (76,2-99,9)	99,2 (98,1-99,7)
		Todos	1440	72	13 <sup>g</sup>	1353	2	97,3 (90,6-99,7)	99,0 (98,4-99,5)
	Orina	Sintomático	810	48	2 <sup>h</sup>	755	5	90,6 (79,3-96,9)	99,7 (99,0-100)
		Asintomático	639	21	1 <sup>i</sup>	616	1	95,5 (77,2-99,9)	99,8 (99,1-100)
		Todos	1449	69	3 <sup>j</sup>	1371	6	92,0 (83,4-97,0)	99,8 (99,4-100)
Recogidas por la paciente	Vaginal Hisopo	Asintomático	629	21	4 <sup>k</sup>	604	0	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)
Recogidas por el clínico	Vaginal Hisopo	Sintomático	809	52	7 <sup>m</sup>	749	1	98,1 (89,9-100)	99,1 (98,1-99,6)
		Asintomático	637	21	4 <sup>n</sup>	611	1	95,5 (77,2-99,9)	99,3 (98,3-99,8)
		Todos	1446	73	11 <sup>o</sup>	1360	2	97,3 (90,7-99,7)	99,2 (98,6-99,6)

PR = positivo real; PF = positivo falso; NR = negativo real; NF = negativo falso.

Resultados de GC del ensayo Aptima Combo 2: Núm. resultados positivos/Núm. muestras analizadas a: 2/10 b: 1/4 c: 1/5 d: 2/9 e: 5/8 f: 2/5 g: 7/13 h: 1/2 i: 1/1 j: 2/3 k: 3/4 l: 8/11 m: 6/7 n: 3/4 o: 9/11.

## Estudio clínico de muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt

Se realizó un estudio clínico multicéntrico prospectivo para evaluar el uso del medio de transporte PreservCyt como medio alternativo para muestras ginecológicas para la detección de *N. gonorrhoeae* mediante el ensayo Aptima GC. En el estudio clínico se inscribieron y se evaluaron 1647 mujeres sintomáticas y asintomáticas que asistían a clínicas de obstetricia y ginecología, de planificación familiar, de salud pública, de mujeres y de ETS. De ellas, 1288 eran asintomáticas y 359 eran sintomáticas (Tabla 7e). Las mujeres inscritas procedían de centros con una prevalencia de GC del 0,0 % al 5,0 % (Tabla 6a).

Se recogieron dos muestras de cada mujer que cumplía los criterios: una muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt y una muestra de hisopado endocervical. Las muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt se recogieron con la espátula/Cytobrush o con un dispositivo de recogida de muestras cervicales de cepillo tipo escobilla. La distribución de dispositivos de recogida de muestras cervicales se resume en la Tabla 5 por centro de recogida de muestras y en general.

Las muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt se procesaron de acuerdo con el Manual del usuario del procesador ThinPrep 2000 y del prospecto de la solución de transferencia Aptima y del kit de transferencia de muestras Aptima. Una vez procesada la muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt con el procesador ThinPrep 2000, la muestra se transfirió al kit de transferencia de muestras Aptima para su análisis con el ensayo Aptima GC.

La sensibilidad y la especificidad del ensayo Aptima GC en muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt se calcularon comparando los resultados con el estado de infección de la paciente. El algoritmo incluyó los resultados del ensayo Aptima Combo 2 y del ensayo Aptima GC en muestras de hisopado endocervical. Ambas NAAT de referencia necesitaron ser positivas para establecer un estado de infección de la paciente. Por lo menos una NAAT de referencia necesitó ser negativa para establecer un estado de paciente no infectada. El único resultado equívoco que se obtuvo de una NAAT de referencia se consideró discordante con el ensayo de investigación a efectos del cálculo del rendimiento y, en consecuencia, el estado de infección de la paciente se estableció como no infectada (n=1). La Tabla 7e resume la frecuencia de los resultados de la prueba para las muestras de hisopado endocervical analizadas con el ensayo Aptima Combo 2 y el ensayo Aptima GC.

La Tabla 5a presenta la sensibilidad y la especificidad del ensayo Aptima GC por estado de síntomas y en general. La sensibilidad general fue del 92.3% (12/13). En sujetos sintomáticos y asintomáticos, la sensibilidad fue del 100% (7/7) y del 83.3% (5/6), respectivamente. La especificidad general fue del 99.8% (1630/1634). En sujetos sintomáticos y asintomáticos, la especificidad fue del 99.4% (350/352) y del 99.8% (1280/1282), respectivamente.

La Tabla 6a presenta la sensibilidad y la especificidad del ensayo Aptima GC por centro de recogida de muestras y en general. Las sensibilidades abarcaron desde el 80.0% hasta el 100%. Las especificidades abarcaron desde el 99.0% hasta el 100%.

**Tabla 5: Distribución de dispositivos de recogida de muestras cervicales utilizados para muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt**

Dispositivo de obtención de muestras cervicales utilizado	Centro de recogida clínico						Total
	1	2	3	4	5	6	
Espátula/Cytobrush	0	124	475	287	57	364	1307
Dispositivo tipo escobilla	100	0	0	0	240	0	340

Tabla 5a: Sensibilidad y especificidad del ensayo Aptima GC en relación con el estado de infección de la paciente por estado de síntomas y en general para muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt

Síntoma	Resultado de la solución PreservCyt con el Aptima GC	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	Especificidad (%) (IC del 95 %)
Sintomático	Positiva	7	0	0	2	100 (7/7) (59,0-100)	99,4 (350/352) (98,0-99,9)
	Negativo	0	0	0	350		
	Total	7	0	0	352		
Asintomático	Positiva	5	0	1 <sup>1</sup>	1	83,3 (5/6) (35,9-99,6)	99,8 (1280/1282) (99,4-100)
	Negativo	1	0	5	1275		
	Total	6	0	6	1276		
Todos	Positiva	12	0	1	3	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)
	Negativo	1	0	5	1625		
	Total	13	0	6	1628		

+/+ = Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

+/- = Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

-/+ = Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

-/- = Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

<sup>1</sup>Una muestra generó un resultado discordante: resultado equívoco de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

Tabla 6: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del ensayo Aptima GC en relación con el estado de infección del paciente por centro clínico y en general para hisopado uretral masculino, orina masculina, hisopado endocervical femenino, orina femenina, hisopado vaginal recogido por paciente asintomática e hisopado vaginal recogido por el médico

Muestra	Centro	N	PR	PF	NR	NF	Prev (%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (%)	VPN (%)
Hisopo	1	145	49	0	96	0	33,8	100 (92,7-100)	100 (96,2-100)	100	100
	2	177	66	8	102	1	37,9	98,5 (92,0-100)	92,7 (86,2-96,8)	89,2	99,0
	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	5	49	7	1	41	0	14,3	100 (59,0-100)	97,6 (87,4-99,9)	87,5	100
	6	150	37	1	112	0	24,7	100 (90,5-100)	99,1 (95,2-100)	97,4	100
	7	54	12	0	42	0	22,2	100 (73,5-100)	100 (91,6-100)	100	100
	8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Todos	575	171	10	393	1	29,9	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)	94,5	99,7
Hombres	1	252	53	1	198	0	21,0	100 (93,3-100)	99,5 (97,2-100)	98,1	100
	2	353	68	3	280	2	19,8	97,1 (90,1-99,7)	98,9 (96,9-99,8)	95,8	99,3
	3	4	0	0	4	0	0,0	N/A	100 (39,8-100)	N/A	100
	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	5	200	8	3	189	0	4,0	100 (63,1-100)	98,4 (95,5-99,7)	72,7	100
	6	305	39	2	264	0	12,8	100 (91,0-100)	99,2 (97,3-99,9)	95,1	100
	7	207	12	0	195	0	5,8	100 (73,5-100)	100 (98,1-100)	100	100
	8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Todos	1321	180	9	1130	2	13,8	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)	95,2	99,8

Tabla 6: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del ensayo Aptima GC en relación con el estado de infección del paciente por centro clínico y en general para hisopado uretral masculino, orina masculina, hisopado endocervical femenino, orina femenina, hisopado vaginal recogido por paciente asintomática e hisopado vaginal recogido por el médico (continuación)

Muestra	Centro	N	PR	PF	NR	NF	Prev (%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (%)	VPN (%)	
Hisopo	1	226	12	2	212	0	5,3	100 (73,5-100)	99,1 (96,7-99,9)	85,7	100	
	2	197	29	3	164	1	15,2	96,7 (82,8-99,9)	98,2 (94,8-99,6)	90,6	99,4	
	3	114	4	1	109	0	3,5	100 (39,8-100)	99,1 (95,0-100)	80,0	100	
	4	260	5	1	254	0	1,9	100 (47,8-100)	99,6 (97,8-100)	83,3	100	
	5	199	2	1	196	0	1,0	100 (15,8-100)	99,5 (97,2-100)	66,7	100	
	6	294	19	5	269	1	6,8	95,0 (75,1-99,9)	98,2 (95,8-99,4)	79,2	99,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100 (96,4-100)	N/A	100	
	8	48	1	0	47	0	2,1	100 (2,5-100)	100 (92,5-100)	100	100	
	<b>Todos</b>	<b>1440</b>	<b>72</b>	<b>13</b>	<b>1353</b>	<b>2</b>	<b>5,1</b>	<b>97,3</b>	<b>(90,6-99,7)</b>	<b>99,0</b>	<b>(98,4-99,5)</b>	<b>84,7</b>
Mujeres	1	227	11	2	213	1	5,3	91,7 (61,5-99,8)	99,1 (96,7-99,9)	84,6	99,5	
	2	198	30	0	167	1	15,7	96,8 (83,3-99,9)	100 (97,8-100)	100	99,4	
	3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8-100)	100 (96,7-100)	100	100	
	4	265	5	0	260	0	1,9	100 (47,8-100)	100 (98,6-100)	100	100	
	5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8-100)	100 (98,1-100)	100	100	
	6	296	16	1	275	4	6,8	80,0 (56,3-94,3)	99,6 (98,0-100)	94,1	98,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100 (96,4-100)	N/A	100	
	8	49	1	0	48	0	2,0	100 (2,5-100)	100 (92,6-100)	100	100	
	<b>Todos</b>	<b>1449</b>	<b>69</b>	<b>3</b>	<b>1371</b>	<b>6</b>	<b>5,2</b>	<b>92,0</b>	<b>(83,4-97,0)</b>	<b>99,8</b>	<b>(99,4-100)</b>	<b>95,8</b>
Recogidas por la paciente	Torunda vaginal (asintomática)	1	70	5	1	64	0	7,1	100 (47,8-100)	98,5 (91,7-100)	83,3	100
	2	46	7	1	38	0	15,2	100 (59,0-100)	97,4 (86,5-99,9)	87,5	100	
	3	45	2	0	43	0	4,4	100 (15,8-100)	100 (91,8-100)	100	100	
	4	152	1	0	151	0	0,7	100 (2,5-100)	100 (97,6-100)	100	100	
	5	130	1	0	129	0	0,8	100 (2,5-100)	100 (97,2-100)	100	100	
	6	75	5	2	68	0	6,7	100 (47,8-100)	97,1 (90,1-99,7)	71,4	100	
	7	68	0	0	68	0	0,0	N/A	100 (94,7-100)	N/A	100	
	8	43	0	0	43	0	0,0	N/A	100 (91,8-100)	N/A	100	
	<b>Todos</b>	<b>629</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>604</b>	<b>0</b>	<b>3,3</b>	<b>100</b>	<b>(83,9-100)</b>	<b>99,3</b>	<b>(98,3-99,8)</b>	<b>84,0</b>
Recogidas por el clínico	Torunda vaginal	1	227	12	2	213	0	5,3	100 (73,5-100)	99,1 (96,7-99,9)	85,7	100
	2	197	30	3	163	1	15,7	96,8 (83,3-99,9)	98,2 (94,8-99,6)	90,9	99,4	
	3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8-100)	100 (96,7-100)	100	100	
	4	263	5	3	255	0	1,9	100 (47,8-100)	98,8 (96,6-99,8)	62,5	100	
	5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8-100)	100 (98,1-100)	100	100	
	6	295	19	3	272	1	6,8	95,0 (75,1-99,9)	98,9 (96,8-99,8)	86,4	99,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100 (96,4-100)	N/A	100	
	8	50	1	0	49	0	2,0	100 (2,5-100)	100 (92,7-100)	100	100	
	<b>Todos</b>	<b>1446</b>	<b>73</b>	<b>11</b>	<b>1360</b>	<b>2</b>	<b>5,2</b>	<b>97,3</b>	<b>(90,7-99,7)</b>	<b>99,2</b>	<b>(98,6-99,6)</b>	<b>86,9</b>

PR = positivo real; PF = positivo falso; NR = negativo real; NF = negativo falso.

Tabla 6a: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del ensayo Aptima GC en relación con el estado de infección de la paciente por centro clínico y en general para muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt

Centro	Resultado de la solución PreservCyt con el Aptima GC	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%)	VPN (%)
1	Positiva	5	0	0	0	5,0	100 (5/5) (47,8-100)	100 (95/95) (96,2-100)	100	100
	Negativo	0	0	0	95					
	Total	5	0	0	95					
2	Positiva	1	0	0	0	0,8	100 (1/1) (2,5-100)	100 (123/123) (97,0-100)	100	100
	Negativo	0	0	0	123					
	Total	1	0	0	123					
3	Positiva	4	0	0	0	1,1	80,0 (4/5) (28,4-99,5)	100 (470/470) (99,2-100)	100	99,8
	Negativo	1	0	0	470					
	Total	5	0	0	470					
4	Positiva	1	0	0	3	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,0 (283/286) (97,0-99,8)	25,0	100
	Negativo	0	0	3	280					
	Total	1	0	3	283					
5	Positiva	0	0	0	0	0,0	N/A	100 (297/297) (98,8-100)	N/A	100
	Negativo	0	0	0	297					
	Total	0	0	0	297					
6	Positiva	1	0	1 <sup>1</sup>	0	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,7 (362/363) (98,5-100)	50,0	100
	Negativo	0	0	2	360					
	Total	1	0	3	360					
Todos	Positiva	12	0	1	3	0,8	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)	75,0	99,9
	Negativo	1	0	5	1625					
	Total	13	0	6	1628					

N/C = no corresponde.

+/+ = Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

+/- = Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

-/+ = Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

-/- = Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado negativo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

<sup>1</sup>Una muestra generó un resultado discordante: resultado equívoco de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima Combo 2/Resultado positivo de la muestra de hisopado endocervical en el ensayo Aptima GC.

Tabla 7a: Resultados de hisopado uretral masculino de pacientes sintomáticos de sujetos infectados o no infectados con *N. gonorrhoeae* de acuerdo con el estado de infección del paciente

estado de infección del paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC	Total
	MS	OM	MS	OM	MS	
Infectado	+	+	+	+	+	164
Infectado	+	+	+	+	-	1
Infectado	+	+	+	-	+	3
Infectado	+	+	=	+	+	1
Infectado	+	-	+	+	+	2
Infectado	+	-	+	-	+	1
No infectado	+	-	-	-	+	2
No infectado	+	-	-	-	-	1
No infectado	-	+	-	-	+	1
No infectado	-	-	+	-	-	1
No infectado	-	-	-	+	-	2
No infectado	-	-	-	-	+	3
No infectado	-	-	-	-	+	2
No infectado	-	-	-	-	-	386
No infectado	-	-	-	-	=	1
No infectado	-	-	-	N/A	-	1
No infectado	-	-	-	=	-	1
No infectado	-	-	=	-	-	1
No infectado	=	-	-	-	+	2
<b>Total</b>						<b>576</b>

**N/A** = muestra no obtenida o no disponible para el análisis. El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba. **HM** = hisopado uretral masculino de paciente sintomático; **OM** = orina masculina.



Tabla 7b: Resultados de muestras de orina masculina de sujetos infectados o no infectados con *N. gonorrhoeae* según el estado de infección del paciente

estado de infección del paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC	Estado de síntomas		Total
	MS	OM	MS	OM	OM	Sint.	Asint.	
Infectado	+	+	+	+	+	164	8	172
Infectado	+	+	+	+	+	1	0	1
Infectado	+	+	+	-	+	3	1	4
Infectado	+	+	=	+	+	1	0	1
Infectado	+	-	+	+	+	2	0	2
Infectado	+	-	+	-	-	1	1	2
No infectado	+	+	-	-	+	0	1	1
No infectado	+	-	-	-	-	2	13	15
No infectado	+	-	-	-	-	1	0	1
No infectado	-	+	-	-	+	1	0	1
No infectado	-	+	-	-	-	0	1	1
No infectado	-	-	+	-	-	1	1	2
No infectado	-	-	-	+	-	2	2	4
No infectado	-	-	-	-	+	3	1	4
No infectado	-	-	-	-	-	2	1	3
No infectado	-	-	-	-	+	0	3	3
No infectado	-	-	-	-	-	386	691	1077
No infectado	-	-	-	-	-	1	2	3
No infectado	-	-	-	N/A	-	1	4	5
No infectado	-	-	-	=	-	1	4	5
No infectado	-	-	=	-	-	1	1	2
No infectado	-	=	-	-	-	0	1	1
No infectado	N/A	-	-	-	-	0	1	1
No infectado	=	-	-	-	-	2	6	8
No infectado	=	-	-	-	-	0	2	2
<b>Total</b>						<b>576</b>	<b>745</b>	<b>1321</b>

**Sint.** = Sintomático; **Asint.** = Asintomático. **N/A** = muestra no obtenida o no disponible para el análisis. El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba. **HM** = hisopado uretral masculino; **OM** = orina masculina.

Tabla 7c: Resultados de hisopado endocervical y orina femeninos de mujeres infectadas o no infectadas con *N. gonorrhoeae* según el estado de infección de la paciente

estado de infección del paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC		Estado de síntomas		Total
	FS	OF	FS	OF	FS	OF	Sint.	Asint.	
Infectado	+	+	+	+	+	+	43	16	59
Infectado	+	+	+	+	+	-	2	0	2
Infectado	+	+	+	-	+	+	2	1	3
Infectado	+	+	+	-	+	-	0	1	1
Infectado	+	+	+	N/A	+	+	1	0	1
Infectado	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infectado	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infectado	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Infectado	+	-	+	-	+	+	0	1	1
Infectado	+	-	+	-	+	-	2	0	2
Infectado	-	+	+	+	-	+	1	0	1
Infectado	-	+	-	+	-	+	0	1	1
Infectado	-	+	-	+	=	+	0	1	1
Infectado	-	-	+	+	-	-	1	0	1
No infectado	+	-	-	-	+	-	4	1	5
No infectado	+	-	-	-	-	-	1	0	1
No infectado	-	+	-	-	-	-	1	0	1
No infectado	-	-	+	-	+	-	1	0	1
No infectado	-	-	+	-	-	-	5	2	7
No infectado	-	-	-	+	-	-	2	2	4
No infectado	-	-	-	-	+	-	1	2	3
No infectado	-	-	-	-	-	+	1	0	1
No infectado	-	-	-	-	-	-	718	589	1307
No infectado	-	-	-	-	=	-	1	0	1
No infectado	-	-	-	N/A	-	-	2	3	5
No infectado	-	-	-	=	-	-	11	11	22
No infectado	-	-	=	-	-	-	1	1	2
No infectado	-	N/A	-	-	-	N/A	1	1	2
No infectado	N/A	-	-	-	N/A	-	5	4	9
No infectado	=	-	-	-	+	-	1	1	2
<b>Total</b>							<b>811</b>	<b>640</b>	<b>1451</b>

**Sint.** = Sintomático; **Asint.** = Asintomático. **N/A** = muestra no obtenida o no disponible para el análisis. El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba. **HF** = hisopado endocervical femenino; **OF** = orina femenina.

Tabla 7d: Resultados de hisopado vaginal de mujeres infectadas o no infectadas con *N. gonorrhoeae* de acuerdo con el estado de infección de la paciente

estado de infección del paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC		Estado de síntomas		Total
	FS	OF	FS	OF	TVP	TVC	Sint.	Asint.	
Infectado	+	+	+	+	+	+	43	15	58
Infectado	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infectado	+	+	+	+	-	-	1	0	1
Infectado	+	+	+	+	N/A	+	0	1	1
Infectado	+	+	+	-	+	+	2	2	4
Infectado	+	+	+	N/A	+	+	1	0	1
Infectado	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infectado	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infectado	+	-	+	+	+	+	1	0	1
Infectado	+	-	+	-	+	+	2	1	3
Infectado	-	+	+	+	+	+	1	0	1
Infectado	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infectado	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infectado	-	-	+	+	-	-	1	0	1
No infectado	+	-	-	-	-	-	5	1	6
No infectado	-	+	-	-	-	-	1	0	1
No infectado	-	-	+	-	+	+	1	0	1
No infectado	-	-	+	-	-	-	5	2	7
No infectado	-	-	-	+	+	+	0	1	1
No infectado	-	-	-	+	-	-	2	1	3
No infectado	-	-	-	-	+	+	2	1	3
No infectado	-	-	-	-	+	-	3	1	4
No infectado	-	-	-	-	-	+	3	1	4
No infectado	-	-	-	-	-	-	696	577	1273
No infectado	-	-	-	-	-	N/A	0	1	1
No infectado	-	-	-	-	-	=	0	1	1
No infectado	-	-	-	-	N/A	-	16	9	25
No infectado	-	-	-	-	N/A	N/A	1	0	1
No infectado	-	-	-	N/A	-	-	2	2	4
No infectado	-	-	-	N/A	N/A	-	0	1	1
No infectado	-	-	-	=	-	-	11	10	21
No infectado	-	-	-	=	-	N/A	0	1	1
No infectado	-	-	=	-	-	-	1	1	2
No infectado	-	N/A	-	-	-	-	0	1	1
No infectado	-	N/A	-	-	N/A	N/A	1	0	1
No infectado	N/A	-	-	-	-	-	5	4	9
No infectado	=	-	-	-	-	-	1	1	2
<b>Total</b>							<b>811</b>	<b>640</b>	<b>1451</b>

Sint. = Sintomático; Asint. = Asintomático. N/A = muestra no obtenida o no disponible para el análisis. El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba. HF = hisopado endocervical femenino; OF = orina femenina; HVP = hisopado vaginal recogido por la paciente; HVM = hisopado vaginal recogido por el médico.

Tabla 7e: Resultados del estado de infección de la paciente en el estudio clínico de muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt para *N. gonorrhoeae*

estado de infección del paciente	Torunda endocervical		Estado de síntomas	
	Ensayo Aptima Combo 2	Ensayo Aptima GC	Sintomático	Asintomático
<b>Infectado</b>	Positiva	Positiva	7	6
<b>No infectado</b>	Negativo	Negativo	352	1276
<b>No infectado</b>	Negativo	Positiva	0	5
<b>No infectado</b>	Equívoco	Positiva	0	1
<b>Total</b>			<b>359</b>	<b>1288</b>

### Distribución RLU de controles Aptima

La distribución de las RLU para el Control positivo, GC/Control negativo, CT Aptima y para el Control positivo, CT/Control negativo, GC Aptima de todos los ciclos del ensayo Aptima GC realizados durante los estudios de muestras clínicas se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8: Distribución de las RLU de los controles Aptima durante los estudios de muestras clínicas, incluidos los estudios de muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino, muestras de orina masculina y femenina, y Pap de base líquida en solución PreservCyt

Control	Estadísticas	RLU (x1000)	
		Estudio clínico de muestras de torunda y de orina	Estudio clínico de muestras de Pap en medio líquido PreservCyt
Control positivo, GC/Control negativo, CT	N	193	218
	Media	5048	4561
	DE	1071	1295
	Máximo	6765	6791
	Percentil 75	5763	5450
	Mediana	5175	4859
	Percentil 25	4645	3804
	Mínimo	229	158
Control positivo, CT / Control negativo, GC	N	193	218
	Media	2,15	2,60
	DE	2,20	2,80
	Máximo	20	29
	Percentil 75	2	3
	Mediana	2	2
	Percentil 25	1	2
	Mínimo	0	1

## Concordancia de muestras clínicas

### Concordancia del Tigris DTS System

La concordancia entre los resultados del ensayo Aptima GC generados en el Tigris DTS System totalmente automatizado y en los sistemas DTS semiautomatizados se evaluó mediante el análisis de muestras de hisopado endocervical, hisopado uretral masculino, orina femenina y masculina, hisopado vaginal y Pap de base líquida en solución PreservCyt. Cada una de las muestras clínicas se analizó individualmente con el ensayo Aptima GC en el Tigris DTS System y los sistemas DTS en Hologic. El orden de la prueba no se aleatorizó. Las muestras identificadas para inclusión se analizaron primero en el Tigris DTS System y después en los sistemas DTS.

### Estudio de concordancia de las muestras clínicas — muestras de torunda endocervical, torunda uretral masculina, orina masculina y femenina, torunda vaginal y Pap en medio líquido PreservCyt

Hombres y mujeres que asistían a clínicas de ETS, planificación familiar y de Obstetricia y Ginecología de ocho centros en diferentes localidades geográficas con baja a alta prevalencia para GC contribuyeron muestras de torunda endocervical, torunda uretral masculina, orina masculina y femenina, torunda vaginal y Pap en medio líquido PreservCyt. Las muestras se transfirieron directamente a Hologic para su análisis. En Hologic, las muestras de hisopado endocervical, hisopado uretral masculino, y orina femenina y masculina se analizaron primero con el ensayo Aptima Combo 2 en el Tigris DTS System. Las muestras de hisopado vaginal y de Pap de base líquida en solución PreservCyt se cribaron con el ensayo Aptima Combo 2 en los sistemas DTS. Las muestras con resultados finales no válidos o equívocos no se seleccionaron para el estudio de concordancia de las muestras clínicas de Aptima GC.

Se seleccionaron 129 muestras de hisopado femenino (70 endocervicales y 59 vaginales), 133 de hisopado uretral masculino, 72 de orina femenina, 130 de orina masculina y 51 de Pap de base líquida en solución PreservCyt con resultados positivos y negativos para GC en el ensayo Aptima Combo 2 para el análisis comparativo entre el Tigris DTS System y los sistemas DTS para el ensayo Aptima GC. La mayoría de las muestras (88 torundas femeninas, 93 torundas masculinas, 47 de orina femenina, 70 de orina masculina, y 34 de Pap en medio líquido PreservCyt) incluidas para análisis comparativo procedían de individuos sintomáticos. Las muestras con resultados iniciales no válidos o equívocos volvieron a analizarse utilizando el mismo sistema en el que se generó el resultado. Tres muestras de orina femenina, 1 de hisopado vaginal y 1 de hisopado uretral masculino generaron resultados iniciales equívocos en los sistemas DTS; tras la repetición de la prueba, todos los resultados fueron válidos. Una muestra de orina masculina y una femenina generaron resultados iniciales no válidos en el Tigris DTS System; tras la repetición de la prueba, los resultados de las dos fueron válidos.

La Tabla 9 presenta la concordancia positiva, negativa y general de todos los resultados emparejados para cada tipo de muestra por estado sintomático. Las muestras de hisopado femenino (hisopado endocervical y vaginal combinados) están desequilibradas en relación con las muestras positivas y negativas de pacientes sintomáticas, pero la concordancia general para las pacientes sintomáticas fue del 100 %, para las asintomáticas fue del 97,6 % (40/41) y para "todas" (sintomáticas y asintomáticas combinadas) fue del 99,2 % (128/129). Para muestras de hisopado uretral masculino, la concordancia general para sujetos sintomáticos y asintomáticos, y para "todos" los sujetos fue del 100 %. Para muestras de orina femenina, la concordancia general para pacientes sintomáticas fue del 100 %, para pacientes asintomáticas fue del 96,0 % (24/25) y para "todas" fue del 98,6 % (71/72).

Para muestras de orina masculina, la concordancia general para pacientes sintomáticos fue del 98,6 % (69/70), para pacientes asintomáticos fue del 100 % y para "todos" fue del 99,2 % (129/130). Para muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt, la concordancia general para sujetos sintomáticos y asintomáticos, y para "todos" los sujetos

fue del 100 %. Debido al número relativamente menor de muestras procedentes de sujetos asintomáticos, es posible que estos hallazgos no puedan generalizarse a las pruebas Aptima GC en el Tigris DTS System con muestras de sujetos asintomáticos.

Consulte la Tabla 4 para los cálculos estimados del rendimiento del ensayo Aptima GC para muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino, y de orina masculina y femenina, y la Tabla 5a para muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt analizadas en los sistemas DTS. Dados los resultados de concordancia, se esperaría que las estimaciones de rendimiento clínico para el Tigris DTS System con muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino, de orina masculina y femenina, y de Pap de base líquida en solución PreservCyt fueran similares.

Tabla 9: Estudio de concordancia de muestras clínicas: Concordancia positiva, negativa y general por estado de los síntomas

Síntoma	Muestra	Sexo	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	% de concordancia positiva (IC 95%)	% de concordancia negativa (IC 95%)	% concordancia general (IC 95%)
Sint.	Hisopo	Mujeres*	88	55	0	0	33	100 (93,5-100)	100 (89,4-100)	100 (95,9-100)
		Hombres	93	66	0	0	27	100 (94,6-100)	100 (87,2-100)	100 (96,1-100)
	Orina	Mujeres	47	24	0	0	23	100 (85,8-100)	100 (85,2-100)	100 (92,5-100)
		Hombres	70	60	1	0	9	98,4 (91,2-100)	100 (66,4-100)	98,6 (92,3-100)
	PreservCyt	Mujeres	34	28	0	0	6	100 (87,7-100)	100 (54,1-100)	100 (89,7-100)
	Asint.	Hisopo	Mujeres*	41	23	0	1 <sup>1</sup>	17	100 (85,2-100)	94,4 (72,7-99,9)
Hombres			40	7	0	0	33	100 (59,0-100)	100 (89,4-100)	100 (91,2-100)
Orina		Mujeres	25	9	0	1	15	100 (66,4-100)	93,8 (69,8-99,8)	96,0 (79,6-99,9)
		Hombres	60	5	0	0	55	100 (47,8-100)	100 (93,5-100)	100 (94,0-100)
PreservCyt		Mujeres	17	12	0	0	5	100 (73,5-100)	100 (47,8-100)	100 (80,5-100)
Todos		Hisopo	Mujeres*	129	78	0	1 <sup>1</sup>	50	100 (95,4-100)	98,0 (89,6-100)
	Hombres		133	73	0	0	60	100 (95,1-100)	100 (94,0-100)	100 (97,3-100)
	Orina	Mujeres	72	33	0	1	38	100 (89,4-100)	97,4 (86,5-99,9)	98,6 (92,5-100)
		Hombres	130	65	1	0	64	98,5 (91,8-100)	100 (94,4-100)	99,2 (95,8-100)
	PreservCyt	Mujeres	51	40	0	0	11	100 (91,2-100)	100 (71,5-100)	100 (93,0-100)

«+» indica un resultado positivo, «-» un resultado negativo, IC = intervalo de confianza.

\*Muestras de torundas vaginales y endocervicales combinadas.

<sup>1</sup> Una discordancia en hisopado vaginal.

## Concordancia de muestras clínicas del Panther System

La orina se seleccionó como tipo de muestra representativa para determinar la equivalencia entre el ensayo Aptima GC en el Tigris DTS System y el Panther System, dado que la orina produce los resultados más variables de todos los tipos de muestras destinados al uso con el ensayo Aptima GC. Por lo tanto, una alta coincidencia entre las muestras de orina indicaría que se puede esperar una alta coincidencia en todos los demás tipos de muestras.

Los paneles se generaron utilizando muestras clínicas de orina: las muestra del panel negativas se crearon utilizando muestras de orina individuales negativas para GC y las muestra del panel positivas se crearon utilizando muestras de orina positivas para GC infectadas de forma natural que se diluyeron con muestras de orina individuales del mismo sexo para alcanzar los rangos de RLU objetivo. Los paneles se ejecutaron en tres centros de análisis (dos externos y uno interno).

Tabla 10: Coincidencia entre el Tigris DTS System y el Panther System utilizando paneles de orina

Panther System	Tigris System			
	Negativo	Equívoco	Positivo bajo	Positiva
Negativo	360	0	0	0
Equívoco	0	0	0	0
Positivo bajo	0	0	120	9
Positiva	0	0	18	198
Total	360	0	138	207
Concordancia (%)	100 (360/360)	0 (0/0)	92,2 (318/345)	
IC del 95 %*	(96,9-100)	-	(85,8-95,8)	

\* Calculado usando el método de puntuación basado en el número único de muestras analizadas.

La concordancia negativa entre el Tigris DTS System y el Panther System fue del 100 % para todas las muestras negativas para GC. Cuando se clasificó por rango de RLU, la concordancia positiva fue del 92,2 %; sin embargo, el ensayo Aptima GC en el Tigris DTS System y el Panther System identificó correctamente como positivas todas las muestras del panel positivas para GC. Por lo tanto, la concordancia entre el Tigris DTS System y el Panther System para la detección cualitativa de GC en muestras de orina fue del 100 %. Dado que el uso previsto del ensayo Aptima GC es la detección cualitativa de GC en muestras clínicas, se puede concluir que el rendimiento del ensayo entre los dos sistemas es similar.

Consulte la Tabla 4 para los cálculos estimados del rendimiento del ensayo Aptima GC para muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculino, y de orina masculina y femenina, y la Tabla 5a para muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt analizadas en los sistemas DTS. Se esperaría que las estimaciones de rendimiento clínico para el Panther System con todos los tipos de muestras fueran similares dados los resultados de concordancia de los estudios de concordancia del Tigris DTS System y el estudio de concordancia del Panther System.

## Rendimiento analítico

### Sensibilidad analítica (DTS)

La sensibilidad analítica (límite de detección) de *N. gonorrhoeae* se determinó comparando directamente diluciones de 51 aislados clínicos diferentes en cultivo y en el ensayo Aptima GC. La sensibilidad analítica declarada para el ensayo es de 50 CFU/ensayo (362 CFU/hisopo, 250 CFU/mL en orina, 487,5 CFU/mL en Pap de base líquida en solución PreservCyt).

### Estudio de equivalencia de sensibilidad analítica (Tigris)

Los paneles de sensibilidad en mezcla de hisopados endocervicales, mezcla de muestras vaginales, mezcla de muestras de orina y mezcla de muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt se prepararon a rRNA de GC de 250 fg/ensayo y con ellos se analizaron 60 réplicas en el Tigris DTS System. El porcentaje de positivos (IC del 95 %) en el Tigris DTS System para la muestra de hisopado endocervical fue del 100 % (95,1-100), para la muestra de hisopado vaginal fue del 100 % (95,1-100), para la muestra de orina fue del 100 % (95,1-100) y para la muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt fue del 100 % (95,1-100).

### Estudio del panel clínico enriquecido con rRNA de GC (DTS y Tigris)

El estudio del panel clínico enriquecido con rRNA de GC evaluó la concordancia entre los dos sistemas utilizando seis paneles clínicos de GC preparados por Hologic enriquecidos con 0 a 250 000 fg rRNA/ensayo de GC. Los paneles clínicos de GC se crearon a partir de muestras de hisopado endocervical, hisopado vaginal, hisopado uretral, orina masculina, orina femenina y Pap de base líquida en solución PreservCyt que dieron resultados negativos para el ensayo Aptima GC en los sistemas DTS cuando se analizaron en Hologic. Las muestras negativas se mezclaron por tipo de muestra, se enriquecieron o no con rRNA de GC, y se dividieron en alícuotas como réplicas de cada muestra del panel. Las réplicas de cada una de las 6 muestras del panel con diferentes niveles de rRNA enriquecido se combinaron para crear un panel clínico para cada tipo de muestra. Cada panel contenía un total de 132 réplicas.

Los datos iniciales de orina masculina y femenina reflejan que algunas muestras del panel que contenían rRNA a un nivel inferior a la sensibilidad analítica declarada dieron resultados negativos inesperados en el Tigris DTS System. Se llevaron a cabo dos estudios de seguimiento para demostrar y confirmar la concordancia con los resultados esperados en paneles de orina masculina y femenina enriquecidos. El diseño original del estudio combinaba muestras negativas en una sola mezcla maestra. Se enmendó el diseño del estudio de seguimiento para muestras de orina masculinas y femeninas. Las muestras se dividieron en alícuotas en minimezclas negativas confirmadas para formar paneles positivos y negativos. Se crearon ciento treinta y ocho réplicas para cada panel.

La Tabla 11 presenta el porcentaje de concordancia para cada nivel de rRNA en los paneles de hisopado endocervical, hisopado vaginal, hisopado uretral, orina masculina, orina femenina y Pap de base líquida en solución PreservCyt, respectivamente, con los resultados de GC esperados para el Tigris DTS System y para los sistemas DTS. La concentración osciló desde 1 logaritmo por debajo hasta 3 logaritmos por encima de 250 fg rRNA/ensayo de GC. En la Tabla 11, también se indican los porcentajes de concordancia general del estudio del panel clínico entre el Tigris DTS System y los sistemas DTS.



Tabla 11: Estudio de concordancia del panel clínico enriquecido con rRNA de GC

Muestra	Elemento del panel	Concentración (fg rRNA/ensayo)	Réplicas	% de concordancia Tigris	% de concordancia DTS	% de concordancia general entre Tigris y DTS (IC del 95 %)
Endocervical	Sin diana	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Muy baja	25	30	100	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Hisopo Vaginal	Sin diana	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Muy baja	25	29*	100	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Uretral	Sin diana	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Muy baja	25	30	100	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Estudio inicial	Sin diana	0	12	100	100	91,7 (85,6-95,8)
	Muy baja	25	30	63,3 (19/30)	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Orina masculina Seguimiento 1	Sin diana	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Muy baja	25	30	100	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Orina masculina Seguimiento 2	Sin diana	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Muy baja	25	30	100	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	

\*No analizadas en los dos sistemas debido a un volumen insuficiente de la muestra

Tabla 11: Estudio de concordancia del panel clínico enriquecido con rRNA de GC (continuación)

Muestra	Elemento del panel	Concentración (fg rRNA/ensayo)	Réplicas	% de concordancia Tigris	% de concordancia DTS	% de concordancia general entre Tigris y DTS (IC del 95 %)
Estudio inicial	Sin diana	0	12	100	100	75,8 (67,5-82,8)
	Muy baja	25	30	13,3 (4/30)	100	
	Baja	250	30	80 (24/30)	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Orina femenina Seguimiento 1	Sin diana	0	18	100	100	99,3 (96,0-100)
	Muy baja	25	30	96,7 (29/30)	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Seguimiento 2	Sin diana	0	18	100	100	97,8 (93,8-99,5)
	Muy baja	25	30	90 (27/30)	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	
Pap en medio líquido PreservCyt	Sin diana	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Muy baja	25	30	100	100	
	Baja	250	30	100	100	
	Media	2.500	30	100	100	
	Alta	250.000	30	100	100	

\*No analizadas en los dos sistemas debido a un volumen insuficiente de la muestra

### Estudio de concordancia del panel clínico enriquecido (Tigris y Panther)

Las muestras de orina negativas individuales se enriquecieron con GC para crear un panel de 120 muestras GC positivas. Las muestras del panel positivas para GC se enriquecieron con organismos a 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL o 1250 CFU/mL (25 fg/ensayo, 250 fg/ensayo o 2500 fg/ensayo). Además, se recogieron 120 muestras de orina negativas para GC. Los paneles positivos y negativos se analizaron en tres Panther System y tres Tigris DTS System. El porcentaje de concordancia positiva entre el Panther System y el Tigris DTS System fue del 100 % con un límite inferior para el intervalo de confianza del 95 % de 98,9. El porcentaje de concordancia negativa entre el Panther System y el Tigris DTS System fue del 100 % con un límite inferior para el intervalo de confianza del 95 % de 98,9. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Estudio de concordancia de panel clínico enriquecido: Concordancia con los resultados de GC previstos

Elemento del panel	Concentración		Réplicas	Tigris	Panther
	CFU/mL	fg/ensayo		% concordancia	% concordancia
Positiva muy baja	12,5	25	117	100	100
Positivo bajo	125	250	120	100	100
Positiva media	1.250	2500	120	100	100
Negativo	0	0	360	100	100

Porcentaje de concordancia general positiva entre Tigris y Panther (IC del 95 %): 100 % (98,9-100).

Porcentaje de concordancia general negativa entre Tigris y Panther (IC del 95 %): 100 % (98,9-100).

## Estudio de sensibilidad analítica (Panther)

La sensibilidad analítica del ensayo Aptima GC se analizó utilizando tres tipos de muestras representativas: orina, PreservCyt, hisopado vaginal y STM (como control). Las mezclas de estas tres matrices de muestras se enriquecieron con rRNA de GC en las siguientes concentraciones: 25 fg/ensayo y 250 fg/ensayo (equivalentes de rRNA de 12,5 CFU/mL y 125 CFU/mL). Los equivalentes de rRNA se calcularon en función del tamaño del genoma y el DNA estimado: relación RNA/célula de cada organismo. Estos paneles se analizaron en tres instrumentos Panther utilizando dos lotes de reactivos en réplicas de 60. Se calculó la concordancia positiva con el resultado esperado. La concordancia con los resultados esperados fue del 100 % (IC del 95 %, 95,7-100 %) para todos los paneles de orina, del 100 % (IC del 95 %, 95,7-100 %) para todos los paneles de Pap de base líquida en solución PreservCyt, del 100 % (IC del 95 %, 95,7-100 %) para todos los paneles de hisopado vaginal y del 100 % (IC del 95 %, 96,1-100 %) para todos los paneles de STM. La sensibilidad analítica para el ensayo es de 125 CFU/mL.

## Especificidad analítica

Se evaluaron un total de 154 aislados de cultivo utilizando el ensayo Aptima GC. Estos aislados incluían 86 organismos que pueden aislarse del tracto genitourinario y 68 organismos adicionales que representan un corte transversal filogenético de organismos. Los organismos analizados incluían bacterias, hongos, levadura, parásitos y virus. Todos los organismos excepto *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum* y los virus se analizaron a  $1,0 \times 10^8$  células/ensayo en medio de transporte de orina KOVA-Trol y 60 organismos se analizaron en medios de transporte de hisopado. Los organismos *Chlamydia* y *Neisseria* se analizaron en el medio de solución PreservCyt. *C. psittaci* (VR601) se analizó a  $8,0 \times 10^4$  células/ensayo y *C. psittaci* VR125 se analizó a  $1,0 \times 10^5$  células/ensayo. *C. pneumoniae* se analizó a  $4,0 \times 10^3$  células/ensayo y *U. urealyticum* se analizó a  $6,7 \times 10^6$  células/ensayo. Se analizaron los virus de la forma siguiente: (a) virus del herpes simple I:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ensayo, (b) virus del herpes simple II:  $6,0 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ensayo, (c) virus del papiloma humano 16:  $2,9 \times 10^6$  copias de DNA/ensayo y (d) citomegalovirus:  $4,8 \times 10^5$  células/ensayo. La lista de organismos analizados se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13: Especificidad analítica

Organismo	Organismo	Organismo
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria mucosa</i> (3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria sicca</i> (3)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria subflava</i> (14)
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Virus herpes simple I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus herpes simple II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Virus del papiloma humano 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupo A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> serogrupo B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupo C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupo D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> , serogrupo Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupo W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

(n) = número de cepas analizadas.

Todos los organismos analizados dieron un resultado negativo en el ensayo Aptima GC.

## Estudio de equivalencia de la especificidad analítica

Para un ensayo de amplificación de ácidos nucleicos, la especificidad analítica con respecto a organismos individuales está en gran medida determinada por la química del ensayo (por ejemplo, las secuencias oligonucleótidas) más que por la plataforma. Dado que los reactivos del ensayo Aptima GC son idénticos entre el Panther System, el Tigris DTS System y los sistemas DTS, los experimentos de especificidad analítica del Panther System se diseñaron para centrarse en los aislados de cultivo más desafiantes. Estos organismos incluían los conocidos por sus reacciones cruzadas en otros ensayos de amplificación. Se seleccionaron veinticinco (25) aislados de cultivo del panel de organismos de la Tabla 13, incluidos 17 organismos que están íntimamente relacionados con GC. Todos los organismos analizados dieron resultados negativos.

## Sustancias interferentes

Se enriquecieron individualmente muestras de hisopado, de Pap de base líquida en solución PreservCyt o de orina con las siguientes sustancias interferentes: 10 % de sangre, gel anticonceptivo, espermicida, humectante, anestésico hemorroidal, aceite corporal, polvo de talco, crema antifúngica, lubricantes vaginales, aerosol de higiene femenina y leucocitos ( $1,0 \times 10^6$  células/mL). Las siguientes sustancias interferentes se agregaron individualmente a muestras de orina: 30 % de sangre, analitos de orina, proteína, glucosa, cetonas, bilirrubina, nitrato, urobilinógeno, pH 4 (ácido), pH 9 (alcalino), leucocitos ( $1,0 \times 10^6$  células/mL), restos celulares, vitaminas, minerales, acetaminofén, aspirina e ibuprofeno. Todos se analizaron para determinar la interferencia potencial en el ensayo en ausencia y presencia de GC al equivalente de rRNA estimado de 50 células GC/ensayo (250 fg/ensayo). Los equivalentes rRNA se calcularon en función del tamaño del genoma y de la relación DNA:RNA/célula estimada de cada organismo.

No se observó ninguna interferencia con ninguna de las sustancias analizadas. No se observó ningún inhibidor de amplificación en el ensayo Aptima GC.

## Estudio de equivalencia de sustancias interferentes

La sangre normalmente hallada en muestras genitourinarias podría interferir en algunos ensayos de amplificación. Se utilizó sangre total para determinar el grado de interferencia de la sangre en el Panther System con respecto a este posible interferente. Se añadió sangre fresca a mezclas clínicas de muestras de hisopado vaginal, muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt posprocesadas o muestras de orina, que después se analizaron para determinar la posible interferencia en el ensayo en presencia y ausencia de GC seleccionado. El equivalente de rRNA estimado de 125 GC CFU/mL (250 fg/ensayo) se utilizó como la concentración diana, ya que representa la sensibilidad analítica del ensayo. Las muestras se analizaron en el Panther System. Todas las muestras que contenían ácido nucleico seleccionado dieron positivo al analizarse a una concentración del 10 % (vol/vol) de sangre en muestras de hisopado o de Pap de base líquida en solución PreservCyt, o del 30 % (vol/vol) de sangre en muestras de orina. Todas las muestras que no contenían la diana se identificaron correctamente como negativas. La sangre añadida a las muestras de hisopado, PreservCyt y orina a concentraciones mucho más altas de lo que podría esperarse con la recogida normal de muestras no interfirió con los resultados en el Panther System.

## Recuperación

*Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides fragilis*, y *Staphylococcus epidermidis* ( $1,0 \times 10^6$  células/ensayo) se añadieron a muestras que contenían el equivalente de rRNA de aproximadamente 50 células GC (250 fg). Estas adiciones no interfirieron con la amplificación y detección del rRNA de GC utilizando el ensayo Aptima GC.

## Estudios de la estabilidad de las muestras

### A. Muestras de torunda y de orina

Los datos que apoyan las condiciones de envío y almacenamiento recomendadas para las muestras de torunda endocervical, uretral y vaginal se generaron con una mezcla de muestras de torunda negativas. Las muestras mezcladas se enriquecieron con GC a una concentración final de aproximadamente 50 CFU por reacción. Las muestras enriquecidas se almacenaron a 4 °C y 30 °C. Las muestras se analizaron por duplicado los días 0, 20, 77 y 117. Todas las condiciones de la prueba dieron positivo para GC en todas las ocasiones y temperaturas.

Los datos que apoyan las condiciones de envío y almacenamiento recomendadas para las muestras de orina se generaron con muestras de orina, masculinas y femeninas, negativas. Las muestras de orina se enriquecieron con GC a la concentración final de 100 CFU por reacción. Las muestras se conservaron a 30 °C durante 24 horas antes de añadirlas a los medios de transporte de orina (urine transporte media, UTM). Las muestras UTM se mantuvieron a continuación a 4 °C y 30 °C, y se analizaron por triplicado los días 1, 14, 32 y 35. Todas las réplicas fueron positivas para GC con las muestras UTM conservadas a 4 °C y 30°C.

### B. Muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt

Los datos que justifican las condiciones de envío y almacenamiento recomendadas para las muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt se generaron con muestras de Pap de base líquida negativas, procesadas y sin procesar. Para las muestras no procesadas, se analizaron cuatro mezclas de muestras en solución PreservCyt después de haber estado almacenadas en el vial con la solución PreservCyt. Cada mezcla de muestras se enriqueció con 50-100 CFU GC/ensayo, se conservó a 2 °C, 10 °C y 30 °C, y luego se analizó al inicio del ensayo y en los días 5, 7, 8, 14, 18, 21, 25 y 36. Todas las muestras enriquecidas fueron positivas para GC en todas las ocasiones y temperaturas.

Para las muestras procesadas, se utilizaron cuatro mezclas de muestras en solución PreservCyt para determinar la estabilidad de las muestras procesadas entre 2 °C y 30 °C. Cada mezcla de muestras negativas se enriqueció con 50-100 CFU GC/ensayo y luego se analizó al inicio del estudio. Antes del procesamiento, las muestras en solución PreservCyt se almacenaron a 30 °C durante siete (7) días para simular el lapso de tiempo entre la recogida de las muestras, el procesamiento de Pap y el envío a un laboratorio de análisis microbiológicos. Después de siete días a 30 °C, se transfirieron alícuotas de 1 mL de cada mezcla a un tubo de transferencia de muestras Aptima y se analizaron al inicio antes de ponerlas a 2 °C, 10 °C y 30 °C. Las muestras procesadas se analizaron durante 17 días almacenadas a 30 °C y durante 36 días almacenadas entre 2 °C y 10 °C. Todas las muestras enriquecidas fueron positivas para GC en todo momento y a todas las temperaturas.

### C. Estudio de la estabilidad de las muestras con congelación adicional (a -20 °C)

Las condiciones recomendadas de almacenamiento en congelación para muestras de hisopado endocervical, hisopado uretral, hisopado vaginal, orina femenina, orina masculina y muestras de Pap de base líquida en solución PreservCyt en medio de transporte son entre -20 °C y -70 °C para permitir la realización de pruebas hasta 12 meses después de la recogida. Los datos justificativos para cada tipo de muestra se generaron utilizando 90 muestras negativas. De estas, se enriquecieron 30 muestras con GC a 50 CFU por reacción y 30 muestras a 5 CFU por reacción; 30 muestras no se enriquecieron. Las muestras en medio de transporte se almacenaron congeladas en los 7 días siguientes a la recogida y se analizaron los días 200 y 400. Las muestras cumplieron los criterios de validación de concordancia del 95 % con los resultados esperados.

## Estudio de precisión/reproducibilidad

La precisión del ensayo Aptima GC se evaluó con tres Panther System y dos lotes de kit de ensayo Aptima GC durante un periodo de 24 días. Se crearon paneles enriqueciendo STM con rRNA de GC a las concentraciones indicadas en la Tabla 14. Los usuarios realizaron dos ciclos por día analizando cada muestra del panel en réplicas de dos por ciclo. El cálculo de la concordancia con el resultado esperado y la estimación de la precisión se realizaron de acuerdo con las directrices NCCLS EP5-A2 (12). El número total de réplicas para cada panel fue 96. La Tabla 14 presenta los datos de RLU de precisión en términos de media, desviación estándar, coeficiente de variación (CV), porcentaje de concordancia con los resultados esperados y cálculos de variabilidad entre instrumentos, entre lotes, entre ciclos y dentro de ciclos.

Tabla 14: Precisión del Panther para el ensayo Aptima GC

Matriz	GC (CFU/mL)	N	RLU media (x1000)	% concordancia	Entre-instrumento		Entre lotes		Entre-ciclo		Dentro-ciclo		Total	
					SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
STM	0	96	3	100	0	0	0	0	0	0	2,01	72,8	2	72,5
	12,5	96	3951	100	215,14	5,4	0	0	0	0	568,24	14,4	607,6	15,4
	125	95*	5839	100	370,17	6,3	0	0	0	0	772,58	13,2	856,7	14,7
	1250	96	6207	100	338,25	5,4	0	0	0	0	787,64	12,7	857,2	13,8
Orina	0	95*	3	100	0,69	21,6	0,81	25,5	0,77	24,2	2,43	76,3	2,8	87,8
	12,5	96	3460	100	0	0	195,84	5,7	113,27	3,3	207,53	6	307	8,9
	125	96	6047	100	158,67	2,6	170,32	2,8	0	0	206,24	3,4	311	5,1
	1250	96	6737	100	218,35	3,2	238,49	3,5	66,22	1	176,72	2,6	374,4	5,6
PreservCyt	0	95*	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	5272	100	243,09	4,6	201,89	3,8	0	0	751,72	14,3	815,4	15,5
	1250	96	5945	100	355,95	6	51,06	0,9	0	0	759,35	12,8	840,2	14,1

Nota: La variabilidad de algunos factores podría ser numéricamente negativa, lo que puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. Cuando esto sucede, SD = 0 y CV = 0 %.

\* el n de 95 indicó 1 réplica no válida de un total de 96 que no se volvió a analizar.

## Estudios de arrastre para el Panther System

Para determinar que el Panther System reduce al mínimo el riesgo de resultados positivos falsos provocados por contaminación de arrastre, se realizó un estudio analítico de varios ciclos utilizando paneles enriquecidos en tres Panther System. El arrastre se evaluó utilizando aproximadamente un 20% de muestras de GC de título elevado dispersadas entre muestras negativas. Los ciclos incluyeron grupos de muestras positivas altas con grupos de muestras negativas así como muestras positivas altas individuales dispersadas en un patrón específico dentro del ciclo. Se hicieron muestras de título elevado utilizando rRNA de GC añadido a STM para dar una concentración final de  $5 \times 10^5$  fg rRNA/reacción (equivalente de rRNA de  $2,5 \times 10^5$  CFU/ml). Las pruebas se llevaron a cabo utilizando 5 ciclos en tres Panther System con un total de 2923 muestras negativas. La proporción de arrastre general fue del 0% con un intervalo de confianza del 95% de 0–0.1%. Un total de 17 muestras negativas de ciclos de título elevado se registraron como no válidas y se excluyeron del cálculo.

## Bibliografía

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. DOI: 10.15620/cdc.79370.
2. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* **292**:1199-1205.
3. **Masi, A. T. y B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
4. **Hook III, E. W. y H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal Infections in the Adult. p. 458. In K. Holmes et. al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*. McGraw Hill, New York, N.Y.
5. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs y J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J. Clin. Microbiol.* **33**:3111-3114.
6. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins y D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* **4**:288-295.
7. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
8. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrick, P. Barriga y M. Chernesky.** 2003. Specimen Processing and Concentration of *Chlamydia trachomatis* Added Can Influence False-Negative Rates in the LCx Assay but Not in the Aptima Combo 2 Assay When Testing for Inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* **41**:778-782.
9. **Gaydos, C. A., T. C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro y J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Female Urine and Endocervical Swab Specimens. *J. Clin. Microbiol.* **41**:304-309.
10. **Public Health England.** 2014. Guidance for the detection of gonorrhoea in England. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-for-the-detection-of-gonorrhoea-in-england>.
11. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. NCCLS EP12-A. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline for additional guidance on appropriate internal quality control testing practices.
12. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2.<sup>a</sup> edición, vol. 24, núm. 25).



## Información de contacto e historial de revisiones



Hologic, Inc.  
10210 Genetic Center Drive  
San Diego, CA 92121 Estados Unidos



Dirección del patrocinador australiano:  
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113



**Hologic BV**  
Da Vinciilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Para obtener la dirección de correo electrónico y el número de teléfono de la asistencia técnica y la atención al cliente específicos cada país, visite [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Los incidentes graves que se produzcan en relación con el dispositivo en la Unión Europea deben comunicarse al fabricante y a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecido el usuario o el paciente.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, PreservCyt, ThinPrep, Tigris y TMA son marcas comerciales y/o marcas comerciales registradas de Hologic, Inc. y/o sus filiales en Estados Unidos y/o en otros países.

TECAN es una marca comercial de Tecan Group AG.

El resto de las marcas comerciales que puedan aparecer en este prospecto pertenecen a sus respectivos propietarios.

Este producto puede estar cubierto por una o más patentes estadounidenses identificadas en [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2003-2022 Hologic, Inc. Todos los derechos reservados.

AW-22785-301 Rev. 001

2022-11

Historial de revisiones	Fecha	Descripción
AW-22785 Rev. 001	Noviembre de 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se han creado las instrucciones de uso del ensayo APTIMA GC AW-22785 Rev. 001 en base a 502185ES Rev. 009 para el cumplimiento normativo con el Reglamento sobre productos sanitarios de diagnóstico in vitro (IVDR)</li> <li>Se ha actualizado el uso previsto eliminando la referencia para su uso en los sistemas DTS y el Tigris DTS System</li> <li>Se ha añadido la sección Resumen de seguridad y rendimiento</li> <li>Se ha actualizado la información sobre riesgos en la UE</li> <li>Se ha actualizado la sección Puntas, 1000 µL de la tabla Material necesario que debe adquirirse por separado</li> <li>Se han actualizado las siguientes secciones: Advertencias y precauciones, Recogida y almacenamiento de muestras, la tabla Material necesario que debe adquirirse por separado, Panther System, Interpretación de la prueba: Resultados de control de calidad y del paciente, Limitaciones, Resultados de los estudios clínicos, Valores previstos, Rendimiento clínico, Concordancia de muestras clínicas, Concordancia de muestras clínicas del Panther System, la información de los estudios de rendimiento analítico y la bibliografía</li> <li>Actualización de la información de contacto, incluida la siguiente: Representante de CE, marcado CE, información de representante de Australia y soporte técnico</li> <li>Varias actualizaciones de estilo y formato</li> </ul>