

Ensayo de Neisseria gonorrhoeae Aptima®

Instrucciones de uso
Para uso diagnóstico *in vitro*
Para exportación de EE. UU. únicamente

Información general	2
Uso previsto	2
Resumen y explicación de la prueba	2
Principios del procedimiento	3
Resumen de seguridad y rendimiento	3
Advertencias y precauciones	4
Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos	7
Recogida y almacenamiento de muestras biológicas	8
Panther System	10
Reactivos y materiales suministrados	10
Materiales necesarios que deben adquirirse por separado	11
Materiales opcionales	12
Procedimiento de prueba del Panther System	12
Notas de procedimiento	15
Interpretación de la prueba: resultados de control de calidad y del paciente	17
Limitaciones	20
Resultados de los estudios clínicos	22
Valores previstos	23
Rendimiento clínico del DTS System	27
Concordancia de muestras clínicas	38
Concordancia de muestras clínicas del Panther System	41
Rendimiento clínico del Panther System	42
Rendimiento analítico	47
Bibliografía	55
Información de contacto e historial de revisiones	56

Información general

Uso previsto

El ensayo Aptima® *Neisseria gonorrhoeae* (GC) es una prueba de sonda de ácido nucleico de amplificación seleccionada que utiliza captura seleccionada y tecnología de amplificación mediada por transcripción (TMA™) para la detección cualitativa *in vitro* del RNA ribosomal (rRNA) de *Neisseria gonorrhoeae* con el fin de ayudar en el diagnóstico de la enfermedad genitourinaria gonocócica utilizando el Panther® System. El ensayo se puede utilizar para analizar las siguientes muestras de individuos sintomáticos: muestras de hisopado endocervical, vaginal y uretral masculina recogidas por el médico; muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente¹ 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 paciente¹, 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®.

¹ 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. Se calcula que en Estados Unidos se producen cada año 1.568.000 nuevas infecciones por *N. gonorrhoeae* (1).

N. gonorrhoeae, un diplococo gram-negativo inmóvil, es el agente causante de la enfermedad gonocócica. La mayoría de las infecciones gonorreicas 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 más pequeño de personas con infecciones gonocócicas podrían desarrollar infección gonocócica diseminada (IGD) (2, 3).

El diagnóstico convencional de infección por GC requiere aislar el 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. El almacenamiento y transporte incorrectos de la muestra puede provocar la pérdida de la viabilidad del organismo y generar resultados negativos falsos. Además, una técnica de obtención de muestras deficiente, materiales tóxicos de recogida de muestras y la inhibición del crecimiento por componentes de las secreciones corporales pueden provocar también resultados falsos negativos (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 GC es una NAAT de segunda generación que utiliza las tecnologías de captura seleccionada, 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 2021 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 Aptima Combo 2® Assay seleccionan ambos la subunidad 16S rRNA para la captura y la detección. El oligómero de captura es el mismo para ambos ensayos, pero el ensayo Aptima GC detecta una región de la subunidad 16S rRNA distinta de la que reconoce el ensayo Aptima Combo 2 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

Las muestras se recogen y, a continuación, se 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 diana. El complejo oligómero de captura:diana se captura y extrae a continuación de la solución mediante la disminución de la temperatura de la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente. Esta disminución 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 específica se basan en la capacidad de los cebadores de los oligonucleótidos complementarios para anclar 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 diana. La detección de las secuencias del producto de amplificación de rRNA (amplicón) se logra mediante la hibridación del ácido nucleico. Una sonda de DNA quimioluminiscente monocatenaria, que es complementaria a una región del amplicón diana, se marca con una molécula de éster de acridinio. La sonda de 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 notifica 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 GC, consulte el identificador único del producto básico (BUDI): **54200455DIAGAPTGCQL**.

Advertencias y precauciones

- A. Para uso diagnóstico *in vitro*.
- B. Para uso profesional.
- C. Para reducir el riesgo de obtener resultados no válidos, lea atentamente el prospecto completo y el *Manual del usuario del Panther/Panther Fusion® System* antes de realizar el ensayo.
- D. Este procedimiento solamente debe ser realizado por personal formado adecuadamente en el uso del ensayo Aptima GC y en la manipulación de material potencialmente infeccioso. Si se produce algún vertido, desinfecte inmediatamente el lugar siguiendo los procedimientos adecuados del centro.
- E. Para obtener las advertencias, precauciones y procedimientos adicionales específicos para el control de la contaminación del Panther/Panther Fusion System, consulte el *Manual del usuario del Panther/Panther Fusion System*.

Información para los laboratorios

- F. Utilice únicamente el instrumental de laboratorio desechable suministrado o especificado.
- G. Tome las precauciones habituales del laboratorio. No coma, beba ni fume en las áreas 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.
- H. **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.
- I. 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).
- J. Deseche todos los materiales que hayan estado en contacto con los especímenes y los reactivos, según las normas regionales, nacionales e internacionales vigentes.
- K. Utilice las buenas prácticas estándar para laboratorios moleculares, incluida la vigilancia medioambiental. Consulte la sección *Notas de procedimiento* para obtener información sobre el protocolo de control de la contaminación del laboratorio para el sistema Panther recomendado.

Información sobre las muestras


- L. Este ensayo se ha evaluado utilizando solo muestras de torundas endocervicales y uretrales masculinas, muestras de citología en solución PreservCyt, muestras de torundas vaginales y muestras de orina masculina y femenina. No se ha evaluado el rendimiento con muestras distintas a las especificadas en la sección *Recogida y almacenamiento de muestras biológicas*.
- M. 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 aun cuando haya pasado la fecha de caducidad del tubo de recogida.

- N. La solución PreservCyt se ha validado como medio alternativo para las pruebas con el ensayo Aptima GC. Las muestras de Pap 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.
- O. 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.
- P. 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.
- Q. 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. Solo se debe permitir la realización de este procedimiento de diagnóstico al personal con la formación adecuada en manipulación de materiales infecciosos.
- R. Evite la contaminación cruzada durante los pasos de manipulación de muestras. Las muestras pueden contener concentraciones extremadamente altas de organismos. Procure que los recipientes de muestras de diferentes pacientes no entren en contacto entre sí durante la manipulación de las muestras en el laboratorio. Sustituya los guantes si entran en contacto con la muestra.
- S. Deseche los materiales usados sin hacerlos pasar sobre otros recipientes.
- T. Si el laboratorio recibe un tubo de transporte de muestras con torunda sin ninguna torunda, dos torundas, una torunda de limpieza o una torunda no suministrada por Hologic, la muestra debe rechazarse. Antes de rechazar un tubo de transporte de hisopado que no contenga ningún hisopo, compruebe que no se trate de un tubo de transferencia de muestras Aptima®, ya que este tubo de transporte de muestras no contendrá torunda alguna.
- U. Para muestras de citología 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®.
- V. Una vez realizada la perforación, el líquido puede salirse de los tapones de los tubos de transporte de muestras Aptima bajo determinadas condiciones. Siga las instrucciones de la sección *Procedimiento de prueba del Panther System* para evitar que esto ocurra.

Información sobre el ensayo

- W. No utilice este kit o controles después de su fecha de caducidad.
- X. No intercambie, mezcle ni combine reactivos de ensayo de kits con números de lote diferentes. Los controles y fluidos del ensayo Aptima pueden ser de diferentes números de lote.
- Y. Evite la contaminación microbiana y por nucleasas de los reactivos.
- Z. 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 almacenamiento y manipulación de reactivos* y *Procedimiento de prueba del Panther System* para obtener más información.
- AA. 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.
- AB. 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.hologicds.com. Para obtener más información sobre los símbolos, consulte la leyenda de los símbolos en www.hologic.com/package-inserts.

Información sobre peligros en la UE	
—	<p>Amplification Reagent HEPES AL 25-30 %</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>
—	<p>Enzyme Reagent TRITON X-100 1- 5 %</p> <p>—</p> <p>H402 - Nocivo para los organismos acuáticos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>
—	<p>Probe Reagent SAL DE LITIO DE LAURIL SULFATO 35 - 40 % ÁCIDO SUCCÍNICO 10 - 15 %</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>
—	<p>Enzyme Reconstitution Solution GLICEROL 20 - 25 % TRITON X-100 5 - 10 %</p> <p>—</p> <p>H402 - Nocivo para los organismos acuáticos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>
	<p>Selection Reagent ÁCIDO BÓRICO 0 - 10 % TRITON X-100 0 - 10 % HIDRÓXIDO DE SODIO 0-10 %</p> <p>PELIGRO</p> <p>H315 - Provoca irritación cutánea. H360FD - Puede perjudicar a la fertilidad. Puede dañar al feto. P264 - Lavarse la cara, las manos y las áreas de la piel expuestas concienzudamente tras la manipulación. P280 - Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P321 - Se necesita un tratamiento específico (ver las instrucciones adicionales de primeros auxilios en las fichas de datos de seguridad (SDS)). P201 - Solicitar instrucciones especiales antes del uso. P202 - No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad. P405 - Guardar bajo llave. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>
—	<p>Target Capture Reagent HEPES 5 - 10 % EDTA AL 1-5 % HIDRÓXIDO DE LITIO MONOHIDRATADO AL 1-5 %</p> <p>—</p> <p>H401 - Tóxico para los organismos acuáticos. H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P273 - Evitar su liberación al medio ambiente. P501 - Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p>

Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos

- A. La tabla siguiente muestra las condiciones de almacenamiento y la estabilidad de los reactivos y los controles:

Reactivo	Almacenamiento sin abrir	Kit abierto (reconstituido)	
		Almacenamiento	Estabilidad
Reactivo de amplificación	De 2 °C a 8 °C		
Reactivo enzimático	De 2 °C a 8 °C		
Reactivo de sonda	De 2 °C a 8 °C		
Reactivo de captura de dianas B	De 2 °C a 8 °C		
Solución de reconstitución de amplificación	De 2 °C a 30 °C	De 2 °C a 8 °C	60 días
Solución de reconstitución enzimática	De 2 °C a 30 °C	De 2 °C a 8 °C	60 días
Solución de reconstitución de sonda	De 2 °C a 30 °C	De 2 °C a 8 °C	60 días
Reactivo de selección	De 2 °C a 30 °C	De 2 °C a 30 °C	60 días
Reactivo de captura seleccionada	De 15 °C a 30 °C	De 15 °C a 30 °C	60 días
Control positivo	De 2 °C a 8 °C		Vial de un solo uso
Control negativo	De 2 °C a 8 °C		Vial de un solo uso

- B. Si el reactivo de selección se almacena refrigerado, permita que alcance la temperatura ambiente antes de colocarlo en el sistema Panther.
- 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
- D. El reactivo de captura seleccionada de trabajo GC (wTCR) permanece estable durante 60 días cuando se almacena a una temperatura de entre 15 °C y 30 °C. No lo refrigeré.
- E. Después de la reconstitución, el reactivo enzimático, el reactivo de amplificación y el reactivo de sonda 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. Evite la contaminación cruzada durante el almacenamiento y la manipulación de los reactivos. Coloque tapones nuevos en todos los reactivos reconstituidos antes de su almacenamiento.
- H. Los controles son estables hasta la fecha indicada en los viales.
- I. Los reactivos almacenados en el Panther System tienen 72 horas de estabilidad en el instrumento.
- J. Tanto el reactivo de sonda como el reactivo de sonda reconstituido son fotosensibles. Almacene los reactivos protegidos de la luz.
- K. Una vez calentados a temperatura ambiente, algunos tubos de controles pueden presentar turbidez o contener precipitados. La turbidez o la precipitación asociada a los controles no afecta al rendimiento del control. Los controles se pueden utilizar tanto si presentan un aspecto claro como turbio/precipitado. 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).
- L. No congele los reactivos.

Recogida y almacenamiento de muestras biológicas

Nota: Manipule todas las muestras como si contuvieran agentes posiblemente infecciosos. Respete las precauciones universales.

Nota: Tenga cuidado para evitar la contaminación cruzada durante los pasos de manipulación de las muestras. Por ejemplo, deseche el material usado sin hacerlo pasar sobre tubos abiertos.

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

A. Recogida de especímenes

Consulte el prospecto del kit de recolección de muestras correspondiente para obtener las instrucciones de recogida específicas.

B. Transporte y almacenamiento de muestras antes de la prueba

1. Muestras de torundas

- a. Una vez recogida la muestra, el hisopo se debe transportar y almacenar en el tubo de transporte de muestras 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 *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 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 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 *Estudios de estabilidad de las muestras*).

3. Muestras de citología en solución PreservCyt

- a. Las muestras de Pap en solución PreservCyt destinadas al análisis de GC deben procesarse para citología y/o transferirse a un tubo de transferencia de muestras en un período de 30 días a partir de la recogida, cuando se almacenen a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C (consulte el apartado *Estudios de 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 a un tubo de transferencia de muestras siguiendo las instrucciones del prospecto de la solución de transferencia Aptima y del kit de transferencia de muestras 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 siguiendo las indicaciones del prospecto de la solución de transferencia Aptima y del kit de transferencia de muestras Aptima.
 - d. Una vez transferida la muestra de Pap 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 a una temperatura de entre 15 °C y 30 °C. Si fuera necesario ampliar el tiempo de almacenamiento, congele la muestra en un periodo de 7 días a partir de la transferencia al tubo de transferencia de muestras Aptima a una temperatura de entre -20 °C y -70 °C durante un período de hasta 12 meses después de la transferencia (consulte *Estudios de estabilidad de las muestras*).
- C. Almacenamiento de muestras después de la prueba
1. Las muestras analizadas deben almacenarse en posición vertical 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 a otro laboratorio para su análisis, 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 de catálogo 302927)

Caja refrigerada del ensayo Aptima Neisseria gonorrhoeae (caja 1 de 2)
(almacenar entre 2 °C y 8 °C tras la recepción)

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

Caja a temperatura ambiente del ensayo Aptima Neisseria gonorrhoeae (caja 2 de 2)
(almacenar entre 15°C y 30°C tras la recepción)

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

Kit de controles Aptima
(almacenar entre 2 °C y 8 °C tras la recepción)

Símbolo	Componente	Cantidad
PGC/NCT	Control positivo, GC / Control negativo, CT <i>Ácidos nucleicos de GC no infecciosos en una solución de tampón con un contenido de detergente <5 %. Cada muestra de 400 µL contiene el equivalente de rRNA estimado de 50 células GC (250 fg/ensayo*).</i>	5 x 1,7 mL
PCT/NGC	Control positivo, CT/Control negativo, GC <i>Ácidos nucleicos de CT no infecciosos en una solución de tampón con un contenido de detergente <5 %. Cada muestra de 400 µL contiene el equivalente de rRNA estimado de 1 IFU de CT (5 fg/ensayo*).</i>	5 x 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.

Materiales necesarios que deben adquirirse por separado

Nota: A menos que se indique lo contrario, los materiales comercializados por Hologic aparecen en la lista con su número de catálogo.

	<u>N.º de catálogo</u>
Panther System	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
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 Aptima Auto Detect	303013 (1000 pruebas)
Unidades multitubo (<i>Multi-tube Unit</i> , 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, tapas del recipiente de desechos, fluidos de ensayo y reactivos Auto Detect</i>	303096 (5000 pruebas)
Puntas, 1.000 µl, con filtro, conductoras, detectoras de líquido y desechables <i>No todos los productos están disponibles en todas las regiones. Póngase en contacto con su representante para obtener información específica sobre su región</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Kit de transferencia de muestras Aptima <i>Para el uso con muestras en solución PreservCyt</i>	301154C
Kit de transporte de muestras Aptima — imprimibles para el uso con muestras en solución PreservCyt	PRD-05110
Kit de recolección de muestras de hisopado multitest Aptima	PRD-03546
Kit de recolección de muestras de hisopado unisex Aptima para muestras de hisopado endocervical y uretral masculino	301041

Kit de recolección 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	—
Tapones perforables Aptima	105668
Tapones no perforables de repuesto	103036A
Tapones de repuesto para los kits de 100 pruebas	—
<i>Soluciones de reconstitución de los reactivos de amplificación, enzimáticos y soluciones de reconstitución TCR y reactivo de selección</i>	<i>CL0041 (100 tapones) 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
Balancín para tubos	—
Paños sin pelusa	—
Cubiertas de bancos con revestimiento de plástico	—

Procedimiento de prueba del Panther System

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

A. Preparación del área de trabajo

1. Limpie las superficies de trabajo en las que se 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-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 limpias con forro de plástico 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, enzimático y de sonda, combine los frascos de reactivo liofilizado con la solución de reconstitución. Si las soluciones de reconstitución están refrigeradas, permita que alcancen la temperatura ambiente antes de usarlas.

- a. Empareje cada solución de reconstitución con su reactivo liofilizado. Asegúrese de que los colores de las etiquetas de la solución de reconstitución y del reactivo coinciden antes de colocar el anillo de reconstitución.
- b. Compruebe los números de lote en la hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que se han emparejado los reactivos adecuados.
- c. Abra el vial de vidrio del reactivo liofilizado e inserte con firmeza el extremo ranurado del anillo de reconstitución en la abertura del vial de vidrio (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 de solución de reconstitución (Figura 1, paso 2).
- f. Invierta lentamente el conjunto de los frascos. Deje que la solución pase del frasco de solución de reconstitución al vial de vidrio (Figura 1, paso 3).
- g. Agite con una rotación suave la solución del frasco para mezclarla. Evite que se forme espuma al agitar el frasco. (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, inclinándolos a un ángulo de 45° para reducir al mínimo la formación de espuma (Figura 1, paso 5). Deje que todo el líquido regrese al frasco de solución de reconstitución.
- i. Retire el anillo de reconstitución y el vial de vidrio (Figura 1, paso 6).
- j. Vuelva a taponar el frasco de solución de reconstitución. Registre 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).

Opción: Para una mezcla adicional de los reactivos de amplificación, enzimático y de sonda, coloque los frascos de plástico tapados en un balancín para tubos ajustado a una velocidad e inclinación moderadas durante un mínimo de 5 minutos. Asegúrese de que los reactivos estén bien mezclados.

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

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

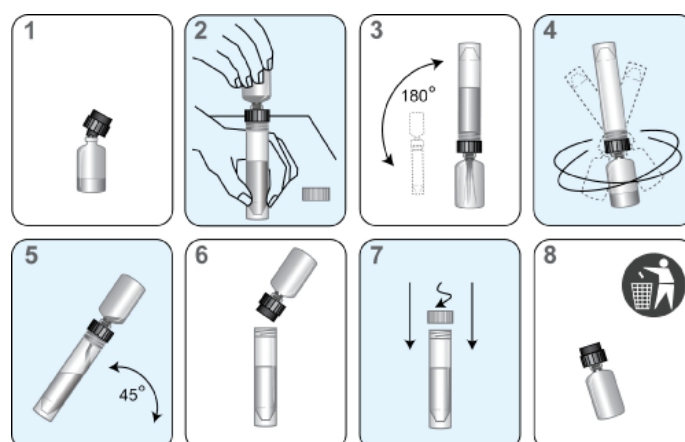


Figura 1. Proceso de reconstitución del Panther System

2. Prepare el reactivo de captura seleccionada de trabajo (wTCR)
 - a. Empareje los frascos apropiados de TCR 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 se han emparejado los reactivos adecuados en el kit.
 - c. Abra el frasco de TCR 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. Es normal que quede una pequeña cantidad de líquido en el frasco de TCR-B.
 - e. Tape el frasco de TCR 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. Preparación del 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, enzima, de sonda y de selección mediante inversión suave antes de cargarlos en el sistema. Evite que se forme espuma durante la inversión de los reactivos.

C. Preparación de los 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.
Opción: Los frascos de plástico tapados de reactivos de amplificación, enzimático y de sonda reconstituidos pueden colocarse en un balancín para tubos a una velocidad e inclinación moderadas hasta que los reactivos alcancen la temperatura ambiente y se mezclen bien.
2. Si el reactivo de sonda 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 se puede utilizar aunque queden residuos del precipitado. Mezcle el reactivo de sonda por inversión, con cuidado para evitar la formación de 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 sistema Panther 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. Permita 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 siguientes criterios.

- a. La presencia de una sola torunda de recogida Aptima azul en un tubo de transporte de muestras de hisopado unisex.
 - b. La presencia de un solo hisopo de recogida Aptima rosa en un tubo de transporte de muestras de hisopado 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 una torunda en el tubo de transporte de muestras Aptima para muestras de Pap 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 haya 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 perforo los tubos llenados en exceso.
 - d. Si un tubo de muestras de orina contiene precipitado, caliente la muestra a 37 °C durante un máximo de 5 minutos. Si el precipitado no vuelve a disolverse, asegúrese visualmente de que 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 muestras. Los intentos de pipetear más de 4 alícuotas del tubo de 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 la sección *Notas de procedimiento*. Asegúrese de utilizar 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 sistema Panther, se requieren un par de controles. Los tubos de Control positivo, CT/Control negativo, GC y de Control positivo, GC/Control negativo, CT pueden cargarse en cualquier posición de la gradilla o en cualquier carril del compartimento de muestras en el sistema Panther. El pipeteo 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. Existen resultados válidos para los controles registrados 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 sean válidos.
 - b. Se retire del sistema el kit de reactivos de ensayo asociado.
 - c. El kit de reactivos de ensayo asociado haya superado los límites de estabilidad.
3. Cada tubo de control Aptima se puede analizar una vez. Intentar pipetearlos más de una vez puede generar 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 sistema Panther

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 cuenta al establecer la frecuencia de supervisión de 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 recolección de muestras de hisopado unisex Aptima para muestras de hisopado endocervical y uretral masculino:

1. Etiquete los tubos de transporte de hisopado con los números correspondientes a las áreas que se van a analizar.
2. Retire la torunda de recogida de especímenes (torunda con vástago azul) de su embalaje, humedezca la torunda en el medio de transporte de muestras (STM) Aptima y aplique la torunda en el área designada ejerciendo un movimiento circular.
3. Inserte inmediatamente la torunda en el tubo de transporte.
4. Rompa con cuidado el vástago de la torunda por la línea marcada; 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.
7. Analice las muestras con el ensayo Aptima GC en el sistema Panther.
8. Se debe realizar una investigación adicional si alguna muestra produce un resultado positivo.

Si los resultados son positivos o equívocos para GC, consulte *Interpretación de la prueba: resultados de control de calidad y del paciente*. Para obtener información adicional específica para el sistema Panther sobre el control de la contaminación, consulte con el equipo de 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 si algunos valores de RLU se encuentran fuera de los rangos normales previstos. 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
Equívoca	50 a <100
Positiva con RLU bajas ^{1,2}	100 a <2.000
Positivo ¹	2,000 a < 12,000
No válido	0* o >12 000

*Un resultado de cero (0 x1000) 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.

¹Consulte 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.

²En 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, que está etiquetado "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC" y el control positivo para GC, 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 como un kit. La preparación correcta de las muestras se confirma visualmente por la presencia de una sola torunda de recogida Aptima en un tubo de transporte de muestras, un volumen final de orina situado entre las líneas de llenado negras de un tubo de transporte de muestras de orina o la ausencia de una torunda 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	Positivo

*Un resultado de cero (0 x1000) 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 deberá poner en práctica los procedimientos de control adecuados para satisfacer los requisitos locales.

Nota: *Contacte con la asistencia técnica de Hologic para recibir asistencia con los controles fuera de rango.*

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

C. Control de preparación de muestras (opcional)

El control negativo para GC, que está etiquetado "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC" y el control positivo para GC, 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 como 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 *Interpretación de la prueba: resultados de control de calidad y del paciente y/o Resultados de pruebas de pacientes*.

D. Resultados de pruebas de pacientes

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

GC pos*	Positivo para rRNA de GC.
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 GC rRNA.
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 *Interpretación de la prueba: resultados de control de calidad y del paciente* anteriormente.

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 muestras de Pap y de hisopado endocervical, la de Pap en solución PreservCyt debe recogerse antes de la 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 torunda vaginal y de citología en solución PreservCyt no está concebida para sustituir los exámenes cervicales ni las muestras endocervicales para el diagnóstico de infecciones del aparato genitourinario femenino. Las pacientes pueden padecer cervicitis, uretritis, infecciones de las vías urinarias 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, es necesario utilizar 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 descarta una posible infección, ya que los resultados dependen de una recogida de muestras correcta. Los resultados de la prueba pueden verse afectados por una recogida incorrecta de la muestra, un error técnico, la confusión de muestras o niveles de la 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 con baja prevalencia deben interpretarse con precaución, sin olvidar que la probabilidad de un falso positivo puede ser mayor que la de un positivo real.
- L. Para los estudios clínicos de muestras de Pap 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 precaución, sin olvidar que la probabilidad de un falso positivo puede ser mayor que la de un positivo real.

- M. No se ha evaluado el rendimiento del kit de transferencia de muestras Aptima para analizar la misma muestra de Pap en solución PreservCyt tanto antes como después del procesamiento de Pap con ThinPrep.
- N. Las muestras de Pap en solución PreservCyt procesadas con instrumentos diferentes al ThinPrep 2000 no se han evaluado para su uso en ensayos Aptima.
- O. Las muestras de torunda vaginal recogidas por la paciente 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 ha sido validado para su uso con muestras de torundas vaginales recogidas por las pacientes en su domicilio.
- R. No se ha evaluado el rendimiento del ensayo Aptima GC en adolescentes de menos de 14 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 sistema Panther a altitudes superiores a 2000 m (6561 feet).
- U. No hay evidencia de degradación de los ácidos nucleicos en la solución PreservCyt. Si una muestra de Pap en solución PreservCyt tiene pequeñas cantidades de material celular de GC, puede producirse una distribución desigual de este material celular. Además, comparado con la recogida directa de muestras con STM, el volumen adicional de la solución PreservCyt permite 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, podría ser necesario recoger una nueva muestra.
- V. Los clientes deberán validar independientemente un proceso de transferencia al LIS.

Resultados de los estudios clínicos

Las características de rendimiento del ensayo Aptima GC se determinaron en tres 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 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 en solución PreservCyt se evaluaron también para la precisión en laboratorio con el ensayo Aptima GC.

Las investigaciones clínicas iniciales para establecer 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 sistema Tigris DTS® 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.

En la tercera investigación clínica, se evaluó el rendimiento clínico del ensayo Aptima GC en hombres y mujeres sexualmente activos de al menos 14 años de edad con o sin síntomas de infecciones de transmisión sexual (ITS). Este estudio evaluó muestras de torundas vaginales recogidas por la paciente y orina que se analizaron con el sistema Panther.

Valores previstos

La positividad de GC en poblaciones de pacientes depende de factores de riesgo como la edad, el estilo de vida, la presencia o ausencia de síntomas y la sensibilidad de la prueba empleada en la detección de las infecciones. En las Tabla 1a and Tabla 1b se muestra un resumen de la positividad de GC en Norteamérica, por tipo de muestra, de acuerdo con el ensayo Aptima GC, utilizando el sistema DTS, para dos investigaciones clínicas. La Tabla 1c resume la positividad de *N. gonorrhoeae* para el ensayo Aptima GC en el sistema Panther según lo determinado por una investigación clínica adicional.

Tabla 1a: Positividad de *N. gonorrhoeae* por centro clínico y general según los resultados del ensayo Aptima GC en el sistema DTS

Centro	% (N° positivas/N° analizadas)											
	HM		OM		HF		OF		HVP		HVM	
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)
Todos	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; **N/A** = No disponible.

Tabla 1b: Positividad de *N. gonorrhoeae* por centro clínico y general según los resultados del ensayo Aptima GC en el sistema DTS utilizando muestras de Pap 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)
Todos	1,0	(16/1647)

Tabla 1c: Positividad de *N. gonorrhoeae* por centro clínico según los resultados del ensayo Aptima GC en el Panther System en muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente, orina femenina y orina masculina

Centro	% de positividad (n.º de muestras positivas/n.º de muestras analizadas con resultados no equívocos)		
	HVP	OF	OM
1	14,3 (3/21)	13,6 (3/22)	21,7 (38/175)
2	1,3 (5/383)	1,3 (5/385)	0,8 (3/373)
3	0 (0/75)	0 (0/74)	0 (0/61)
4	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/13)
5	2,0 (5/254)	2,0 (5/250)	8,3 (34/409)
6	2,0 (10/494)	2,1 (10/484)	9,4 (29/307)
7	2,0 (5/246)	1,6 (4/245)	5,3 (12/225)
8	0 (0/95)	0 (0/97)	0 (0/32)
9	0,3 (1/313)	0 (0/261)	0 (0/218)
10	4,3 (11/255)	4,0 (10/253)	11,0 (10/91)
11	0 (0/96)	0 (0/91)	0 (0/54)
Todos	1,8 (40/2237)	1,7 (37/2167)	6,4 (126/1958)

OF = orina femenina; OM = orina masculina; HVP = hisopado vaginal realizado por la paciente.

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 en el sistema DTS se muestran en la Tabla 2a. 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 del ensayo Aptima GC en el sistema DTS fueron del 97,6 % y el 99,3 %, respectivamente (Tabla 2a). El VPP y el VPN reales para muestras de torunda endocervical, vaginal y uretral masculina recogidas por el clínico, torunda vaginal recogidas por la paciente, y orina masculina y femenina, se muestran en la Tabla 6a para cada centro clínico y en general. La Tabla 6b muestra los VPP y VPN reales de las muestras de Pap en solución PreservCyt utilizando el ensayo Aptima GC en el sistema DTS.

Tabla 2a: Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas en Norteamérica en el sistema DTS

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

Los VPP y VPN estimados del ensayo Aptima GC en el sistema Panther en diferentes tasas de prevalencia hipotéticas se muestran en la Tabla 2b para cada tipo de muestra. Para cada tipo de muestra, se calculan los VPP y VPN para diferentes tasas de prevalencia hipotéticas utilizando las estimaciones de sensibilidad y especificidad generales del estudio clínico multicéntrico (consulte la Tabla 11).

Tabla 2b: Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas en Norteamérica en el Panther System

Tipo de muestra		Prevalencia hipotética						
		1 %	2 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %
HVP	VPP (%)	91,3	95,5	98,2	99,1	99,5	99,6	99,7
	VPN (%)	99,9	99,9	99,7	99,4	99,1	98,8	98,4
OF	VPP (%)	95,2	97,6	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	VPN (%)	99,9	99,8	99,6	99,2	98,7	98,1	97,5
OM	VPP (%)	94,8	97,4	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	VPN (%)	100	100	99,9	99,8	99,7	99,6	99,5

OF = orina femenina; OM = orina masculina; VPN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo; HVP = hisopado vaginal realizado por la paciente.

Distribución de RLU del ensayo Aptima GC en el DTS System

La Figura 2 muestra la distribución RLU del ensayo Aptima GC para los siguientes tipos de muestras analizadas en el estudio clínico: de sujetos sintomáticos, muestras de torunda endocervical, vaginal y uretral masculina recogidas por el clínico y muestras de orina masculina y femenina recogidas por los pacientes; y de sujetos asintomáticos, muestras de torunda endocervical y vaginal recogidas por el clínico, de hisopado vaginal recogido por la paciente y de orina masculina y femenina recogidas por los pacientes. La Tabla 3 resume la distribución 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 reales a medida que aumentan los valores de RLU.

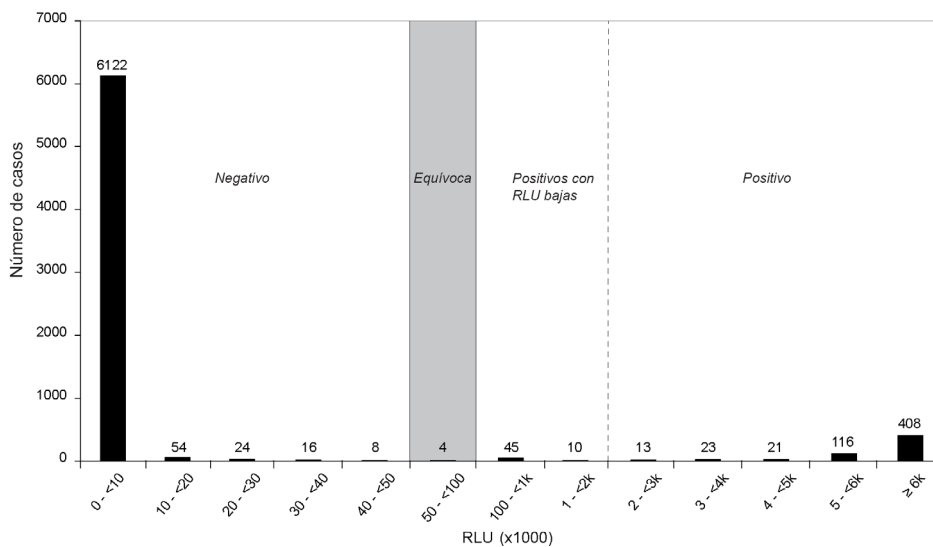


Figura 2. Frecuencia de la distribución de RLU del ensayo Aptima GC en el sistema DTS

Tabla 3: Distribución de RLU del ensayo Aptima GC en el sistema DTS

	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
Total de positivos	-	-	-	-	-	-	45	10	13	23	21	116	408
Total de positivos falsos	-	-	-	-	-	-	35	6	2	4	0	3	0
HVM	-	-	-	-	-	1	5	3	0	1	0	2	0
HVP	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	1	0
HF	-	-	-	-	-	2	12	1	0	0	0	0	0
HM	-	-	-	-	-	1	9	0	1	0	0	0	0
OF	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	0	0
OM	-	-	-	-	-	0	5	2	1	1	0	0	0
Total de negativos	6122	54	24	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-
Total de negativos falsos	7	2	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
HVM	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
HVP	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
HF	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
HM	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
OF	3	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
OM	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 del DTS System

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

Se obtuvieron muestras de torundas endocervicales, vaginales y uretrales masculinas recogidas por el médico, de torundas vaginales recogidas por la paciente, y de orina masculina y femenina de 2787 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 8 centros clínicos en diferentes ubicaciones geográficas de Norteamérica. Los sujetos se clasificaron como sintomáticos si informaron síntomas como secreciones, disuria y dolor pélvico. Los sujetos se clasificaron como asintomáticos si no informaron síntomas. De los 1392 sujetos asintomáticos inscritos en el estudio, 2 eran menores de 16 años, 237 tenían entre 16 y 20 años, 423 entre 21 y 25, y 730 eran mayores de 25 años. De los 1395 sujetos sintomáticos inscritos en el estudio, 211 tenían entre 16 y 20 años, 494 entre 21 y 25, y 690 eran mayores de 25 años.

Se recogieron 3 muestras de cada uno de los 1322 hombres elegibles. Se recogieron 5 muestras de cada una de las 1465 mujeres elegibles. Para los hombres, se recogieron dos muestras de torunda uretral aleatorizadas seguidas de una muestra de orina. Para las mujeres, se recogió una muestra de orina seguida de una muestra de torunda vaginal recogida por la paciente, una muestra de torunda vaginal recogida por el médico y dos muestras de torunda endocervical 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 muestra de torunda endocervical, de torunda uretral masculina y la alícuota de orina masculina y femenina restantes se analizaron con otra NAAT disponible comercialmente. Las muestras de torunda endocervical y uretral masculina, y de orina masculina y femenina, analizadas con el ensayo Aptima Combo 2 y 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 2 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 6a 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 sintomático	N	PR	PF	NR	NF	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	
Hombre	Torunda	Sintomático	575	171	10 ^a	393	1	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)
	Orina	Sintomático	576	171	4 ^b	400	1	99,4 (96,8-100)	99,0 (97,5-99,7)
		Asintomático	745	9	5 ^c	730	1	90,0 (55,5-99,7)	99,3 (98,4-99,8)
		Todos	1321	180	9 ^d	1130	2	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)
Mujer	Torunda	Sintomático	805	52	8 ^e	744	1	98,1 (89,9-100)	98,9 (97,9-99,5)
		Asintomático	635	20	5 ^f	609	1	95,2 (76,2-99,9)	99,2 (98,1-99,7)
		Todos	1440	72	13 ^g	1353	2	97,3 (90,6-99,7)	99,0 (98,4-99,5)
	Orina	Sintomático	810	48	2 ^h	755	5	90,6 (79,3-96,9)	99,7 (99,0-100)
		Asintomático	639	21	1 ⁱ	616	1	95,5 (77,2-99,9)	99,8 (99,1-100)
		Todos	1449	69	3 ^j	1371	6	92,0 (83,4-97,0)	99,8 (99,4-100)
Recogidas por la paciente	Hisopado Torunda	Asintomático	629	21	4 ^k	604	0	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)
Recogidas por el clínico	Hisopado Torunda	Sintomático	809	52	7 ^m	749	1	98,1 (89,9-100)	99,1 (98,1-99,6)
		Asintomático	637	21	4 ⁿ	611	1	95,5 (77,2-99,9)	99,3 (98,3-99,8)
		Todos	1446	73	11 ^o	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; IC = intervalo de confianza.

Resultados de GC del ensayo Aptima Combo 2: N.º de resultados positivos/n.º de muestras analizadas ^a2/10; ^b1/4; ^c1/5; ^d2/9; ^e5/8; ^f2/5; ^g7/13; ^h1/2; ⁱ1/1; ^j2/3; ^k3/4; ^l8/11; ^m6/7; ⁿ3/4; ^o9/11.

Estudio clínico de muestras de Pap 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 6b).

Se recogieron dos muestras de cada sujeto elegible: una muestra de citología en solución PreservCyt y una muestra de torunda endocervical. Las muestras de citología en solución PreservCyt se recogieron con la espátula/cepillo citológico o con un dispositivo de recogida

de muestras cervicales tipo cepillo. La distribución de dispositivos de recogida de muestras cervicales se resume en la Tabla 5a por centro de recogida de muestras y en general.

Las muestras de Pap 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 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 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 debían ser positivas para establecer un estado de infección de paciente infectada. Por lo menos una NAAT de referencia debía 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 torunda endocervical analizadas con el ensayo Aptima Combo 2 y el ensayo Aptima GC.

La Tabla 5b presenta las sensibilidades y especificidades para el ensayo Aptima GC por estado de síntomas y en general. La sensibilidad general fue del 92.3 % (12/13). En pacientes sintomáticas y asintomáticas, la sensibilidad fue del 100 % (7/7) y del 83,3 % (5/6), respectivamente. La especificidad general fue del 99.8 % (1630/1634). En pacientes sintomáticas y asintomáticas, la especificidad fue del 99,4 % (350/352) y del 99,8 % (1280/1282), respectivamente.

La Tabla 6b presenta las sensibilidades y especificidades para el 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 5a: Distribución de dispositivos de recogida de muestras cervicouterinas utilizados para muestras de Pap en solución PreservCyt

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

Tabla 5b: 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 en solución PreservCyt

Síntoma	Resultado de la solución PreservCyt con el Aptima GC	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	Especificidad (%) (IC del 95 %)
Sintomático	Positivo	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	Positivo	5	0	1 ¹	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	Positivo	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		

IC = Intervalo de confianza

+/+ = 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.

¹Una 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 6a: 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 del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPP (%)	VPN (%)
Torunda	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
Hombre	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 6a: 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 del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPP (%)	VPN (%)	
Torunda	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	
	Todos	1440	72	13	1353	2	5,1	97,3 (90,6-99,7)	99,0 (98,4-99,5)	84,7	99,9	
Mujer	Orina	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
		Todos	1449	69	3	1371	6	5,2	92,0 (83,4-97,0)	99,8 (99,4-100)	95,8	99,6
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
		Todos	629	21	4	604	0	3,3	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)	84,0	100
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
		Todos	1446	73	11	1360	2	5,2	97,3 (90,7-99,7)	99,2 (98,6-99,6)	86,9	99,9

PR = positivo real; PF = positivo falso; NR = negativo real; NF = negativo falso; Prev = prevalencia; IC = intervalo de confianza; VPP = valor de predicción positivo; VPN = valor de predicción negativo; NA = no disponible.

Tabla 6b: 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 en solución PreservCyt

Centro	Resultado de la solución PreservCyt con el Aptima GC	+/+	+/-	-/+	-/-	% de (%)	Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	Especificidad (%) (IC del 95 %)	VPP (%)	VPN (%)
1	Positivo	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	Positivo	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	Positivo	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	Positivo	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	Positivo	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	Positivo	1	0	1 ¹	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	Positivo	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					

IC = intervalo de confianza; N/A = no aplicable; VPP = valor de predicción positivo; VPN = valor de predicción negativo.

+/+ = 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.

¹Una 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 de la paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC	Total
	HM	OM	HM	OM	HM	
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
Total						576

ND = muestra no obtenida o no disponible para análisis; **TM** = torunda uretral masculina de paciente sintomático; **OM** = orina masculina.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba.

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 de la paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC	Estado sintomático		Total
	HM	OM	HM	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
Total						576	745	1321

Sint. = sintomático; **Asin.** = asintomático; **TM** = torunda uretral masculina; **OM** = orina masculina; **ND** = muestra no obtenida o no disponible para análisis.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba.

Tabla 7c: Resultados de torundas endocervicales y orina femenina de mujeres infectadas o no infectadas con *N. gonorrhoeae* según el estado de infección de la paciente

Estado de infección de la paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC		Estado sintomático		Total
	HF	OF	HF	OF	HF	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
Total							811	640	1451

Sint. = sintomático; **Asin.** = asintomático; **HF** = hisopado endocervical femenino; **OF** = orina femenina; **ND** = muestra no obtenida o no disponible para análisis.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba.

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 de la paciente	NAAT 1 (Ensayo Aptima Combo 2)		NAAT 2		Ensayo Aptima GC		Estado sintomático		Total
	HF	OF	HF	OF	HVP	HVM	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
Total							811	640	1451

Sint. = sintomático; **Asin.** = asintomático; **HF** = hisopado vaginal femenino; **OF** = orina femenina; **HVP** = hisopado vaginal recogido por paciente; **HVM** = hisopado vaginal recogido por el médico; **ND** = muestra no obtenida o no disponible para análisis. El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco o indeterminado en la repetición de la prueba.

Tabla 7e: Estudio clínico de la solución PreservCyt (resultados del estado de infección del paciente a partir de muestras de hisopado endocervical)

Estado de infección de la paciente	Hisopado endocervical		Estado sintomático	
	Ensayo Aptima Combo 2	Ensayo Aptima GC	Sintomático	Asintomático
Infectado	Positivo	Positivo	7	6
No infectado	Negativo	Negativo	352	1276
No infectado	Negativo	Positivo	0	5
No infectado	Equívoca	Positivo	0	1
Total			359	1288

Distribución RLU de controles Aptima

La distribución de las RLU para el Control positivo, GC/Control negativo, CT y para el Control positivo, CT/Control negativo, GC 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 estudios de muestras de torunda endocervical, vaginal y uretral masculina, muestras de orina masculina y femenina, y citología en solución PreservCyt

Control	Estadísticas	RLU (x1000)	
		Estudio clínico de muestras de hisopado y de orina	Estudio clínico de muestras de citología en solución PreservCyt
Control positivo, GC / Control negativo, CT	N	193	218
	Media	5048	4561
	DE	1071	1295
	Máximo	6765	6791
	75.º percentil	5763	5450
	Mediana	5175	4859
	25.º percentil	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
	75.º percentil	2	3
	Mediana	2	2
	25.º percentil	1	2
	Mínimo	0	1

RLU = unidades relativas de luz; DE = desviación estándar.

Nota: El valor de RLU notificado por el software fue la base para el análisis. El valor de RLU notificado es el total de RLU medido dividido por 1000 con los dígitos después de la coma decimal truncados.

Concordancia de muestras clínicas

Inicialmente, el ensayo Aptima GC se introdujo en el mercado para su uso en el Tigris DTS System y después el sistema DTS semiautomatizado. En 2010, se expandieron las indicaciones para el uso del ensayo Aptima GC en el Panther System. El Panther System es una plataforma de instrumentos alternativa al Tigris DTS System y más pequeña. Ambos sistemas están diseñados para realizar pruebas de amplificación de ácidos nucleicos completamente automatizadas para ensayos de diagnóstico. Se aprovecharon algunas pruebas de rendimiento de los ensayos realizados en el Tigris DTS System y los sistemas DTS semiautomatizados para respaldar el rendimiento de los ensayos en el Panther System.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos del ensayo Aptima GC se determinaron mediante el uso del sistema DTS. Se evaluó la concordancia entre los resultados del ensayo Aptima GC generados en el sistema Tigris DTS completamente automatizado y en los sistemas DTS semiautomatizados mediante el análisis de muestras de hisopado endocervical, hisopado uretral masculino, orina femenina y masculina, hisopado vaginal y Pap 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 en el Tigris DTS System primero 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 citología en solución 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 solución 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 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 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 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 solución 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 las concordancias positiva, negativa y general de todos los resultados emparejados para cada tipo de muestra por estado sintomático. Las muestras de hisopado femenino (hisopos endocervicales y vaginales 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 Pap 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 masculinas, y de orina masculina y femenina, y la Tabla 5b para muestras de Pap 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 en solución PreservCyt fueran similares.

Tabla 9: Estudio de concordancia de muestras clínicas: Concordancias positivas, negativas y generales por estado de síntomas

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

Sint. = sintomático; Asin. = asintomático; IC = intervalo de confianza.

«+» indica un resultado positivo; «-» indica un resultado negativo.

¹Muestras de torundas vaginales y endocervicales combinadas.

² 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: los elementos negativos del panel se crearon utilizando muestras de orina individuales negativas para GC y los elementos positivos del panel 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 mismos rangos de RLU objetivo. Los paneles se ejecutaron en tres centros de análisis (dos externos y uno interno).

Tabla 10: Coincidencia entre los sistemas Tigris DTS y Panther utilizando paneles de orina

Panther System	Tigris System			
	Negativo	Equívoca	Positiva baja	Positivo
Negativo	360	0	0	0
Equívoca	0	0	0	0
Positiva baja	0	0	120	9
Positivo	0	0	18	198
Total	360	0	138	207
Concordancia (%)	100 (360/360)	0 (0/0)	92,2 (318/345)	
95 % IC ¹	(96,9-100)	—	(85,8-95,8)	

¹Calculado 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, vaginales recogidas por el médico, y uretral masculinas, y la Tabla 5b para muestras de Pap 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 clínico del Panther System

Estudio clínico

Se realizó un estudio clínico multicéntrico prospectivo para establecer las características de rendimiento del ensayo Aptima GC en el Panther System. Se recogieron muestras de 4413 hombres y mujeres sintomáticos y asintomáticos inscritos de 11 centros clínicos de los EE. UU. con diversidad geográfica y étnica, entre los que había clínicas de obstetricia y ginecología, de planificación familiar y de ITS. Los sujetos se clasificaron como sintomáticos si informaron síntomas. Los sujetos se clasificaron como asintomáticos si no informaron síntomas. De los sujetos inscritos, ciento noventa (190) no fueron evaluables (28 se retiraron y 162 no tenían al menos una muestra con un resultado válido no excluido por Aptima y un estado de infección concluyente). De los 4223 participantes evaluables, 2264 eran mujeres y 1959 eran hombres. La edad promedio de los sujetos del estudio evaluables era de 34,5 años (rango = de 14 a 84 años). El 45,6 % (1927/4223) de los sujetos evaluables notificaron síntomas.

Se recogieron hasta 5 muestras de cada mujer (1 muestra de orina de primera captura, 4 muestras de hisopado vaginal recogido por la paciente, en ese orden) y se recogió 1 muestra de primera orina de cada hombre. Todas las muestras fueron recogidas por el paciente en los centros clínicos.

Las muestras se analizaron con el ensayo Aptima GC en el Panther System. Las muestras con resultados iniciales equívocos o no válidos del ensayo Aptima GC o con errores de procesamiento se volvieron a analizar, si el volumen lo permitía; los resultados válidos de la prueba repetida se incluyeron en los análisis de rendimiento. Las muestras de torundas vaginales recogidas por la paciente y las muestras de orina masculina y femenina se analizaron con hasta 3 NAAT aprobadas por la FDA para establecer el estado de infección del paciente (EIP) específico de la muestra de la siguiente manera:

- El EIP de la orina masculina se derivó de muestras de orina masculina.
- El EIP de la orina femenina se derivó de muestras de orina femenina.
- El EIP de la torunda vaginal se derivó de muestras de torundas vaginales y de orina femenina.

El rendimiento del ensayo Aptima GC se calculó en relación con el EIP específico de la muestra para cada uno de los tipos de muestra.

De las muestras recogidas, 6556 se procesaron en ciclos válidos del ensayo Aptima GC, incluidas 218 (3,3 %) que tuvieron que volver a analizarse debido a resultados iniciales no válidos. En general, 6513 (99,3 %) tuvieron resultados finales válidos y 43 (0,7 %) tuvieron resultados finales no válidos, y se excluyeron de los análisis. Se incluyeron un total de 6362 muestras de 4222 sujetos evaluables en los análisis que compararon los resultados del ensayo Aptima GC con el EIP: 2237 muestras de torundas vaginales recogidas por la paciente, 2167 muestras de orina femenina y 1958 muestras de orina masculina. Se excluyeron de los análisis de rendimiento cuatro especímenes con resultados finales equívocos en GC.

Resultados de rendimiento

Se calcularon las características de rendimiento del ensayo Aptima GC para cada tipo de muestra. La Tabla 11 muestra la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN del ensayo Aptima GC en el sistema Panther y la prevalencia de *N. gonorrhoeae* (según el EIP de cada muestra específica) en cada tipo de muestra por estado sintomático y en general.

Tabla 11: Características de rendimiento de hisopado vaginal recogido por la paciente y muestras de orina masculina y femenina por estado de síntomas del ensayo Aptima GC

Tipo de muestra	Estado sintomático	n	PR	PF ¹	NR	NF ²	% de prev.	Sensibilidad, % (IC del 95 %) ³	Especificidad, % (IC del 95 %) ³	% de VPP (IC del 95 %) ⁴	% de VPN (IC del 95 %) ⁴
HVP	Sint.	1086	24	1 ^a	1060	1 ^a	2,3	96,0 (80,5, 99,3)	99,9 (99,5, 100)	96,0 (81,7, 99,9)	99,9 (99,5, 100)
	Asint.	1151	14	1 ^b	1135	1 ^b	1,3	93,3 (70,2, 98,8)	99,9 (99,5, 100)	93,3 (72,6, 99,8)	99,9 (99,6, 100)
	Todos	2237	38	2	2195	2	1,8	95,0 (83,5, 98,6)	99,9 (99,7, 100)	95,0 (84,5, 99,6)	99,9 (99,7, 100)
OF	Sint.	1043	25	0	1018	0	2,4	100 (86,7, 100)	100 (99,6, 100)	100 (87,2, 100)	100 (99,7, 100)
	Asint.	1124	11	1 ^c	1109	3 ^c	1,2	78,6 (52,4, 92,4)	99,9 (99,5, 100)	91,7 (66,0, 99,7)	99,7 (99,4, 100)
	Todos	2167	36	1	2127	3	1,8	92,3 (79,7, 97,3)	100 (99,7, 100)	97,3 (87,2, 99,9)	99,9 (99,6, 100)
OM	Sint.	825	105	1 ^d	717	2 ^d	13,0	98,1 (93,4, 99,5)	99,9 (99,2, 100)	99,1 (95,1, 100)	99,7 (99,0, 100)
	Asint.	1133	20	0	1113	0	1,8	100 (83,9, 100)	100 (99,7, 100)	100 (84,4, 100)	100 (99,7, 100)
	Todos	1958	125	1	1830	2	6,5	98,4 (94,4, 99,6)	99,9 (99,7, 100)	99,2 (95,8, 100)	99,9 (99,6, 100)

Sint. = sintomático; Asin. = asintomático; PV= positivo verdadero; PF = positivo falso; NV = negativo verdadero; NF = negativo falso; Prev = prevalencia; IC = intervalo de confianza; HVP = hisopado vaginal recogido por la paciente; OF = orina femenina; OM = orina masculina; VPP = valor de predicción positivo; VPN = valor de predicción negativo

¹También se analizaron muestras del mismo tipo mediante un ensayo NAAT alternativo para *N. Gonorrhoeae*, con los siguientes resultados (N.º de resultados positivos / n.º de muestras analizadas): ^a0/1; ^b0/1; ^c0/1; ^d1/1.

²También se analizaron muestras del mismo tipo mediante un ensayo NAAT alternativo para *N. Gonorrhoeae* con los siguientes resultados (N.º de resultados negativos / n.º de muestras analizadas): ^a0/1; ^b0/1; ^c1/3; ^d1/2.

³ IC de la puntuación.

⁴IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positiva; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad negativa.

La Tabla 12 muestra la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN del ensayo Aptima GC en el sistema Panther y la prevalencia de *N. gonorrhoeae* (según el EIP de cada muestra específica) en cada tipo de muestra por centro de recogida. La prevalencia varió entre los centros de recogida, como se esperaba.

Tabla 12: Características de rendimiento del ensayo Aptima de *Neisseria gonorrhoeae* por centro de recogida

Muestra muestra	Centro	N	PR	PF	NR	NF	% de prev.	% de sensibilidad (IC del 95 %) ¹	% de especificidad (IC del 95 %) ¹	% de VPP (IC del 95 %) ²	% de VPN (IC del 95 %) ²
HVP	1	21	3	0	18	0	14,3	100 (43,9, 100)	100 (82,4, 100)	100 (46,2, 100)	100 (89,5, 100)
	2	383	5	0	378	0	1,3	100 (56,6, 100)	100 (99,0, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,3, 100)
	3	75	0	0	75	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	254	5	0	249	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,0, 100)
	6	494	9	1	483	1	2,0	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	246	4	1	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	99,6 (97,7, 99,9)	80,0 (39,9, 99,4)	100 (99,0, 100)
	8	95	0	0	95	0	0,0	NC	100 (96,1, 100)	NC	100 (NC)
	9	313	1	0	312	0	0,3	100 (20,7, 100)	100 (98,8, 100)	100 (6,4, 100)	100 (99,7, 100)
	10	255	11	0	243	1	4,7	91,7 (64,6, 98,5)	100 (98,4, 100)	100 (76,3, 100)	99,6 (98,1, 100)
	11	96	0	0	96	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)
OF	1	22	3	0	19	0	13,6	100 (43,9, 100)	100 (83,2, 100)	100 (46,1, 100)	100 (90,0, 100)
	2	385	5	0	379	1	1,6	83,3 (43,6, 97,0)	100 (99,0, 100)	100 (59,6, 100)	99,7 (99,0, 100)
	3	74	0	0	74	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	250	5	0	245	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (98,9, 100)
	6	484	9	1	473	1	2,1	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	245	4	0	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	100 (98,4, 100)	100 (52,2, 100)	100 (99,0, 100)
	8	97	0	0	97	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)
	9	261	0	0	261	0	0,0	NC	100 (98,5, 100)	NC	100 (NC)
	10	253	10	0	242	1	4,3	90,9 (62,3, 98,4)	100 (98,4, 100)	100 (74,6, 100)	99,6 (98,2, 100)
	11	91	0	0	91	0	0,0	NC	100 (95,9, 100)	NC	100 (NC)
OM	1	175	38	0	137	0	21,7	100 (90,8, 100)	100 (97,3, 100)	100 (91,3, 100)	100 (97,5, 100)
	2	373	3	0	370	0	0,8	100 (43,9, 100)	100 (99,0, 100)	100 (44,4, 100)	100 (99,4, 100)
	3	61	0	0	61	0	0,0	NC	100 (94,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2, 100)	NC	100 (NC)
	5	409	34	0	374	1	8,6	97,1 (85,5, 99,5)	100 (99,0, 100)	100 (90,5, 100)	99,7 (98,6, 100)
	6	307	28	1	278	0	9,1	100 (87,9, 100)	99,6 (98,0, 99,9)	96,6 (83,5, 99,9)	100 (98,8, 100)
	7	225	12	0	213	0	5,3	100 (75,8, 100)	100 (98,2, 100)	100 (76,6, 100)	100 (98,6, 100)
	8	32	0	0	32	0	0,0	NC	100 (89,3, 100)	NC	100 (NC)
	9	218	0	0	218	0	0,0	NC	100 (98,3, 100)	NC	100 (NC)
	10	91	10	0	80	1	12,1	90,9 (62,3, 98,4)	100 (95,4, 100)	100 (74,9, 100)	98,8 (94,6, 100)
	11	54	0	0	54	0	0,0	NC	100 (93,4, 100)	NC	100 (NC)

PR = positivo real; PF = positivo falso; NR = negativo real; NF = negativo falso; Prev = prevalencia; IC = intervalo de confianza. VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; HVP = hisopado vaginal recogido por la paciente; OF = orina femenina; OM = orina masculina; NC = no calculable.

¹ Puntuación de IC.

² IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad negativo.

Tablas de estado de infección de *Neisseria gonorrhoeae*

Las tablas Tabla 13a y Tabla 13b resumen la frecuencia de los resultados de las pruebas procedentes de la NAAT de referencia y de las pruebas del sistema Panther en investigación.

Tabla 13a: Estado de infección por *N. gonorrhoeae* en muestras de orina femenina y masculina

Muestra muestra	Estado de infección del paciente	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	Ensayo AGC	Estado sintomático	
						Sint.	Asint.
OF	Infectado	+	+	N/A	+	21	10
	Infectado	+	+	N/A	-	0	2
	Infectado	+	SR	+	+	1	0
	Infectado	-	+	+	+	2	0
	Infectado	-	+	+	-	0	1
	Infectado	SR	+	+	+	1	1
	No infectado	-	+	-	-	0	2
	No infectado	-	-	N/A	+	0	1
	No infectado	-	-	N/A	-	981	1077
	No infectado	-	SR	-	-	1	1
OM	No infectado	SR	-	-	-	36	29
	Infectado	+	+	N/A	+	97	19
	Infectado	+	+	N/A	-	2	0
	Infectado	+	SR	+	+	1	0
	Infectado	-	+	+	+	2	1
	Infectado	SR	+	+	+	5	0
	No infectado	+	-	-	+	1	0
	No infectado	-	+	-	-	1	2
	No infectado	-	-	N/A	-	689	1079
	No infectado	-	-	N/A	=	0	1
No infectado	-	SR	-	-	1	0	
No infectado	SR	-	-	-	26	32	

Sint. = sintomático; **Asin.** = asintomático; **Ensayo AGC** = ensayo Aptima *Neisseria gonorrhoeae*; **OF** = orina femenina; **OM** = orina masculina; **N/A** = no aplicable; **SR** = sin resultados.

Nota: El signo de igualdad (=) representa resultado final equívoco.

Tabla 13b: Estado de infección por *N. gonorrhoeae* para muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente

Estado de infección de la paciente	NAAT 1		NAAT 2		Ensayo AGC	Estado sintomático	
	HVP	OF	HVP	OF		Sint.	Asint.
Infectado	+	+	+	+	+	20	12
Infectado	+	+	+	+	-	0	1
Infectado	+	+	+	SR	+	1	0
Infectado	+	-	+	+	+	1	0
Infectado	+	-	+	+	=	0	1
Infectado	+	-	+	-	+	1	1
Infectado	+	-	+	-	-	1	0
Infectado	+	SR	+	+	+	0	1
Infectado	-	+	+	+	+	1	0
No infectado	+	-	-	-	-	2	0
No infectado	-	-	+	+	+	1	0
No infectado	-	-	+	-	-	2	2
No infectado	-	-	-	+	-	0	2
No infectado	-	-	-	-	+	0	1
No infectado	-	-	-	-	-	961	1064
No infectado	-	-	-	-	=	1	1
No infectado	-	-	-	SR	-	1	0
No infectado	-	-	SR	-	-	12	10
No infectado	-	-	SR	SR	-	0	1
No infectado	-	SR	-	-	-	37	25
No infectado	SR	-	-	-	-	3	6
No infectado	SR	SR	-	-	-	42	25

Sint. = sintomático; **Asin.** = asintomático; **Ensayo AGC** = ensayo Aptima Neisseria gonorrhoeae; **HVP** = sintomático; **OF** = orina femenina; **SR** = sin resultados.

Nota: El signo de igualdad (=) representa resultado final equivoco.

Distribución RLU de controles del ensayo Aptima GC

La Tabla 14 presenta la distribución de los valores de RLU de los controles del ensayo Aptima GC a partir de todos los ciclos válidos ejecutados en el sistema Panther durante el estudio clínico que incluyeron muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente, y muestras de orina femeninas y masculinas.

Tabla 14: Distribución de RLU de los controles positivo y negativo del ensayo Aptima GC

Control	Estadística	RLU totales (x1000)
Control positivo, GC / Control negativo, CT	N	161
	Mínimo	2416
	Mediana	5543,0
	Máximo	6477
	CV%	14,62
Control positivo, CT/Control negativo, GC	N	161
	Mínimo	2
	Mediana	4,0
	Máximo	40
	CV%	93,85

CV% = coeficiente de variación porcentual; **RLU** = unidad relativa de luz.

Nota: El valor de RLU notificado por el software fue la base para el análisis. El valor de RLU notificado es el total de RLU medido dividido por 1000 con los dígitos después de la coma decimal truncados.

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 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 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 torunda vaginal fue del 100 % (95,1-100), para la muestra de orina fue del 100 % (95,1-100) y para la muestra de Pap en solución PreservCyt fue del 100 % (95,1-100).

Estudio de 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 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 15 presenta el porcentaje de concordancia para cada nivel de rRNA en los paneles de hisopado endocervical, torundas vaginales, hisopado uretral, orina masculina, orina femenina y Pap 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 15 también se indican los porcentajes de concordancia general del estudio del panel clínico entre el Tigris DTS System y los sistemas DTS.

Tabla 15: Estudio de concordancia del panel clínico enriquecido con rRNA de GC

Muestra	Muestra 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	
Torunda Hisopado	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 en hombres 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	
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 15: Estudio de concordancia del panel clínico enriquecido con rRNA de GC (continuación)

Muestra	Muestra 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 solución PreservCyt	Sin diana	0	12	100	100	100 (97.-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 positivo y negativo se analizaron en 3 sistemas Panther y 3 sistemas Tigris DTS. 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 16.

Tabla 16: Estudio de concordancia de panel clínico enriquecido: Concordancia con los resultados de GC previstos

Muestra del panel	Concentración		Réplicas	% concordancia % concordancia	% concordancia % concordancia
	CFU/mL	fg/ensayo			
Positiva muy baja	12,5	25	117	100	100
Positiva baja	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: de orina, muestras de Pap en solución PreservCyt, torundas vaginales 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 previsto. 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 muestras de Pap en solución PreservCyt, del 100 % (IC del 95 %, 95,7-100 %) para todos los paneles de torundas vaginales y del 100 % (IC del 95 %, 96,1-100 %) para todos los paneles de STM. La sensibilidad analítica para el ensayo es 125 UFC/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 1.0×10^6 células/ensayo en medios de transporte de orina (UTM) KOVA-Trol y 60 organismos se analizaron en STM. 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 siguiente forma: (a) virus del herpes simple I: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/ensayo, (b) virus del herpes simple II: $6,0 \times 10^4$ TCID₅₀/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 Tabla 17 recoge la lista de organismos analizados.

Tabla 17: 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 Iwoffii</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 del herpes simple I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus del 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 denitrificans</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>
Citomegalovirus	<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 denitrificans</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 de los oligonucleótidos) 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 17, incluidos 17 organismos que están íntimamente relacionados con GC. Todos los organismos analizados dieron resultados negativos.

Sustancias interferentes

Se enriquecieron individualmente muestras de torundas, de citología en solución PreservCyt o de orina con las siguientes sustancias interferentes: 10 % de sangre, gel anticonceptivo, espermicida, humectante, anestésico hemorroidal, aceite corporal, polvo, 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, pH4 (ácido), pH9 (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 del 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 las sustancias interferentes

La sangre normalmente hallada en muestras genitourinarias podría interferir en algunos ensayos de amplificación. Se utilizó sangre total para establecer el grado de interferencia de la sangre en el Panther System con respecto a este posible interferente. Se añadió sangre nueva a mezclas clínicas de muestras de torundavaginal, muestras de citología en solución PreservCyt posprocesadas o muestras de orina y, 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 éste representa la sensibilidad analítica del ensayo. Las muestras se analizaron en Panther System. Todas las muestras que contenían ácidos nucleicos diana dieron positivo al analizarse a una concentración del 10 % (vol/vol) de sangre en muestras de torundas o de citología 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 torundas, solución PreservCyt y orina a concentraciones mucho más altas de lo que podría esperarse con la recogida normal de muestras no interfirió en 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 estabilidad de las muestras

A. Muestras de torundas

Los datos que respaldan las condiciones de envío y almacenamiento recomendadas para las muestras de hisopado 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 duplicados los días 0, 20, 77 y 117. Todas las condiciones de la prueba dieron positivo para GC en todas las ocasiones y temperaturas.

B. Muestras de orina

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 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.

C. Muestras de citología en solución PreservCyt

Los datos que apoyan las condiciones de envío y almacenamiento recomendadas para las muestras de Pap en solución PreservCyt se generaron con muestras de Pap en medio líquido, procesadas y sin procesar, negativas. 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 grupos 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. Tras 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. A continuación, 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 en todas las temperaturas.

D. 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 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 que validan 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 medios 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 con una 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 añadiendo rRNA de GC en STM a las concentraciones indicadas en la Tabla 18. Los usuarios realizaron 2 ciclos por día analizando cada muestra del panel en réplicas de 2 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 (11). El número total de réplicas para cada panel fue 96. La Tabla 18 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 18: Precisión del Panther para el ensayo Aptima GC

Matriz	GC (CFU/mL)	N	RLU media (x1000)	% de concordancia	Entre instrumentos		Entre lotes		Entre ciclos		Dentro del ciclo		Total	
					DE (x1000)	CV (%)	DE (x1000)	CV (%)	DE (x1000)	CV (%)	DE (x1000)	CV (%)	DE (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 ¹	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 ¹	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
Solución PreservCyt	0	95 ¹	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

DE = desviación estándar; CV = coeficiente de variación; URL = unidad relativa de luz.

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

¹ El n de 95 indica 1 réplica no válida de un total de 96 que no se volvió a analizar.


Estudios de arrastre para el Panther System

Para establecer que el sistema Panther 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 3 sistemas Panther. 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 5×10^5 fg rRNA/reacción (equivalente de rRNA de $2,5 \times 10^5$ CFU/ml). Las pruebas se llevaron a cabo utilizando 5 ciclos en 3 sistemas Panther 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. **Centros para el control y prevención de enfermedades.** *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. 70(4), July 23, 2021.
2. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, y 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. and 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, and 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, and 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 Combo2 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, and 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.** 2021. Guidance for the detection of gonorrhoea in England.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).

Información de contacto e historial de revisiones



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

IVD | **EC REP** | **CE**

Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia &
New Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park, NSW 2113

Para obtener las direcciones de correo y los teléfonos del soporte técnico y la atención al cliente específicos de cada país, ve www.hologic.com/support.

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

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

TECAN es una marca comercial de Tecan Group AG.

Todas las demás 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.

© 2003-2024 Hologic, Inc. Todos los derechos reservados.

AW-31111-301_001 Rev. 001
2024-07

Historial de revisiones	Fecha	Descripción
AW-31111 Rev. 001	Julio de 2024	<ul style="list-style-type: none"> Creación de una IFU del ensayo APTIMA GC conforme al IVDR AW-31111 Rev. 001 para la comercialización (ExUS) utilizando como plantilla la IFU del ensayo APTIMA GC conforme al IVDR AW-31111 Rev. 001, IVDR, Regulatory Submission (ExUS) Actualización de la sección SDS de acuerdo con las últimas revisiones de SDS Realización de ediciones y actualizaciones administrativas