

Xpert[®] C. difficile BT

REF GXCDIFFBT-CE-10

Instrucciones de uso

CE **IVD**

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2016-2024 Cepheid.

See Revision History for a detailed list of changes.

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

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

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

© 2016-2024 Cepheid.

Consulte el Historial de revisión Apartado 25 para obtener una descripción de los cambios.

Xpert[®] *C. difficile* BT

Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

1 Nombre patentado

Xpert[®] *C. difficile* BT

2 Denominación común o habitual

Prueba Xpert *C. difficile* BT

3 Indicaciones

La prueba Xpert *C. difficile* BT de Cepheid, realizada en los de Cepheid, es una prueba de diagnóstico *in vitro* cualitativa para la detección rápida de *C. difficile tcdB* (gen de la toxina B), *cdt* (gen de la toxina binaria) y la delección de un nucleótido en la posición 117 del gen *tcdC* de muestras de heces informes (líquidas o blandas) obtenidas de pacientes con sospecha de infección por *Clostridium difficile* (ICD). La prueba Xpert *C. difficile* BT está concebida como una ayuda para el diagnóstico de la ICD y la detección de cepas posiblemente asociadas a enfermedades de mayor gravedad. La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) en tiempo real automatizada para detectar *tcdB* y *cdt*, y la delección de *tcdC* en la base 117 asociada a la cepa ribotipo 027. La toxina binaria es producida por un número limitado de cepas de *C. difficile*, incluida la cepa 027. La toxina binaria junto con la detección de *tcdB* es con frecuencia un indicador de enfermedad de mayor gravedad o de recidiva de la enfermedad. Los aislados de *C. difficile* que son negativos para *tcdB* pero contienen genes de toxinas binarias solamente pueden producir síntomas parecidos a las cepas de *C. difficile* toxinógeno, pero la importancia clínica de dichas cepas es actualmente incierta. El cultivo concomitante solo es necesario si se requiere la tipificación o recuperación adicionales de microorganismos.

4 Resumen y explicación

El *C. difficile* es un bacilo anaerobio grampositivo formador de esporas que se asoció a enfermedades por primera vez en 1978.¹

La ICD causa desde diarrea leve a colitis pseudomembranosa grave y potencialmente mortal.² La flora bacteriana colónica madura en un adulto sano es generalmente resistente a colonización por *C. difficile*.³ Sin embargo, si se altera la flora normal del colon, se pierde la resistencia a la colonización por otras especies bacterianas, como *C. difficile*. El factor de riesgo más habitual para el desarrollo de ICD es la exposición a antibióticos.⁴ El factor de virulencia principal del *C. difficile* es la citotoxina B.⁵ Los genes que codifican para la toxina A (*tcdA*; la enterotoxina) y la toxina B (*tcdB*) forman parte del locus de patogenicidad (LocPa).^{6,7} La mayoría de las cepas patógenas son cepas positivas para la toxina A y la toxina B (A+B+), aunque se han identificado aislados variantes negativos para la toxina A y positivos para la toxina B (A-B+) como patógenos.⁸ Algunas cepas de *C. difficile* producen también una ADP ribosiltransferasa específica de actina, llamada CDT o toxina binaria. El locus de la toxina binaria contiene dos genes separados (*cdtA* y *cdtB*) y se localiza fuera del LocPa.^{9,10,11}

El diagnóstico de ICD se ha basado tradicionalmente en la detección de la toxina B directamente en las heces mediante la prueba de citotoxicidad en cultivo celular con neutralización (cell culture cytotoxicity neutralization, CCCN) o en cultivo del organismo seguido de determinación de la producción de toxina B por el aislado (cultivo toxinógeno). Tanto la prueba CCCN como el cultivo toxinógeno son muy laboriosos, pero aún se consideran los «patrones de oro» debido a la especificidad de la primera y a la sensibilidad del segundo.^{12,13} Se han desarrollado varios ensayos inmunológicos rápidos para la detección de las toxinas A y B; sin embargo, estas pruebas tienen una menor sensibilidad y especificidad que la prueba CCCN. Se han desarrollado métodos de PCR para la detección de genes asociados a la producción de toxinas A o B; estos métodos muestran una alta sensibilidad y especificidad en comparación con el cultivo toxinógeno.¹⁴

Además de las toxinas A y B, la literatura reciente sugiere un vínculo entre la producción de toxina binaria y la gravedad y el desenlace clínico de la enfermedad. Bauer y cols.¹⁵ mostraron la presencia de genes de toxina binaria en aislados toxinógenos en el 23 % de los casos de ICD en Europa. La toxina binaria producida por genes *cdt* se observa frecuentemente en cepas de *C. difficile* asociadas a una mayor gravedad de las ICD. La toxina binaria pertenece a la familia de toxinas ADP-ribosilantes y consiste en genes *cdtA*, la ADP-ribosiltransferasa enzimática, que modifica la actina, y *cdtB*, que se une a células hospedadoras y transfiere el producto de *cdtA* al citosol. Varios estudios clínicos indican una asociación entre la presencia de genes de la toxina binaria en *C. difficile* y una mayor mortalidad a los 30 días por ICD independiente del ribotipo PCR. También existe literatura que muestra que los pacientes con ICD de gravedad, colitis fulminante o recidiva de ICD se infectan con más frecuencia con ribotipos de *C. difficile* portadores de los genes para la producción de toxina binaria (*cdtA/cdtB*) que los pacientes sin estas complicaciones.^{16,17}

Un subconjunto de aislados productores de toxina binaria presenta mutaciones en el gen regulador negativo de la toxina (*tcdC*), esto es, una delección en el nucleótido 117 (*tcdCΔ117*) compatible con cepas de ribotipo 027. La infección causada por cepas 027/NAP1/BI podría estar asociada a tasas más altas de morbimortalidad, incluido la admisión y estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI). El análisis multivariante demostró una asociación significativa entre la gravedad de la enfermedad y la presencia de ribotipos portadores del gen de la toxina binaria con o sin delección en el nucleótido 117. En las últimas dos décadas, ha habido brotes de ICD atribuidos a una serie de cepas «hipervirulentas» emergentes que incluyen cepas resistentes a la fluoroquinolona pertenecientes al ribotipo PCR 027 (que también se conocen como grupo NAP1 de electroforesis en gel de campo pulsado y tipo BI del ensayo de endonucleasas de restricción).^{8,18} Las cepas de 027 podrían mostrar una mayor producción de toxinas, que se atribuye a delecciones en el gen regulador *tcdC* y podrían producir más esporas, lo que aumenta su persistencia en el entorno.^{19,20} Un resultado 027 presunto positivo podría ayudar en la identificación de posibles fuentes de un brote de 027.

Por último, estudios adicionales han informado de casos de pacientes con diarrea y sospecha de infección por *C. difficile* debido al toxintipo XI/ribotipo PCR 033, o cepas de tipo 033 positivas para la toxina binaria pero negativas para las toxinas A y B.^{21,22} La importancia clínica de las cepas positivas para la toxina binaria y negativas para la toxina B no se comprende del todo.

5 Principio del procedimiento

El automatiza e integra la preparación de muestras, la purificación y amplificación de ácidos nucleicos, y la detección de las secuencias diana en muestras simples o complejas mediante pruebas de PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal y software precargado para realizar las pruebas en muestras clínicas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables, de un solo uso, que contienen los reactivos de PCR y alojan los procesos de extracción de ADN, amplificación y detección de amplicones. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual* adecuado.

La prueba Xpert *C. difficile* BT contiene reactivos para la detección de *C. difficile* productor de toxinas y un control de procesamiento de muestras (SPC). El SPC indica el procesamiento adecuado de las bacterias diana y monitoriza la presencia de inhibidores en la reacción PCR. El control de comprobación de la sonda (PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad del colorante.

Los cebadores y sondas de la prueba Xpert *C. difficile* BT detectan secuencias en los genes para la toxina B (*tcdB*), la toxina binaria (*cdt*) y la *tcdCΔ117*.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados

El kit de Xpert *C. difficile* BT contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad.

El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos de Xpert C. difficile BT con tubos de reacción integrados

- | | |
|---|------------------------|
| | 10 |
| • Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas) | 1 de cada por cartucho |
| • Reactivo 1 | 3,0 ml por cartucho |
| • Reactivo 2 (hidróxido sódico) | 3,0 ml por cartucho |

Bolsas de reactivos del Xpert C. difficile BT

- | | |
|---|-----------------------|
| | 10 |
| • Reactivo para muestras (tiocianato de guanidinio) | 10 x 2,0 ml por bolsa |

CD**1 por kit**

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

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

Nota

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

6.2 Conservación y manipulación

- Conserve el kit Xpert C. difficile BT a una temperatura entre 2 °C y 28 °C.
- No utilice el reactivo para muestras ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice ningún reactivo para muestras que presente turbidez o un cambio de color.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.

6.3 Materiales requeridos pero no suministrados

- o (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software GeneXpert patentado versión 4.3 o superior, lector de códigos de barras y manual del operador.
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el representante de ventas de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Agitadora vorticial
- Pipetas de transferencia limpias, desechables
- Hisopo seco para transferencia de la muestra, como el hisopo que se encuentra en el dispositivo de recogida de muestras de Cepheid (número de catálogo de Cepheid: 900-0370), el hisopo desechable de un solo uso de Cepheid (número de catálogo de Cepheid: SDPS-120) o los sistemas de hisopo doble y transporte de Copan (139C LQ STUART).

7 Declaraciones de atención y precaución

- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos y los reactivos usados, como si pudieran transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention) y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute) de Estados Unidos.^{23,24}
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes cada vez que procese muestras diferentes.

- No sustituya los reactivos de la prueba Xpert C. difficile BT por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert C. difficile BT excepto cuando vaya a añadir la muestra y los reactivos, o para extraer la muestra del cartucho original para repetir la prueba en un nuevo cartucho.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados no válidos.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- No coloque la etiqueta Id. muestra (Sample ID) en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert C. difficile BT se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar un cartucho usado.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden presentar características propias de los residuos químicos peligrosos, que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) relativas a la manipulación y eliminación de desechos médicos.
- En caso de que la zona o el equipo de trabajo resulten contaminados con las muestras o los controles, limpie minuciosamente la zona contaminada con una dilución 1:10 de lejía clorada de uso doméstico y, a continuación, vuelva a limpiar la zona de trabajo con etanol al 70 %. Seque por completo las superficies de trabajo antes de seguir.

8 Peligros químicos^{25,26}

- Palabra de advertencia: ATENCIÓN
- **Declaraciones de peligro del GHS de Naciones Unidas:**
 - Nocivo en caso de ingestión.
 - Provoca irritación cutánea.
 - Provoca irritación ocular grave.
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU:**
 - **Prevención**
 - Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
 - No comer, beber ni fumar durante su utilización.
 - Evitar su liberación al medio ambiente.
 - Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
 - **Respuesta**
 - EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.
 - Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
 - Se necesita un tratamiento específico; ver información adicional de medidas de primeros auxilios.
 - En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
 - EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
 - Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
 - EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
 - Enjuagarse la boca.
 - **Conservación/eliminación**
 - Eliminar el contenido/el recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

9 Recogida, transporte y conservación de las muestras

1. Recoja las heces informes en un recipiente limpio. Siga las directrices de su centro para la recogida de muestras para las pruebas de C. difficile.

2. Etiquete la muestra con la ID del paciente y envíela al laboratorio para su análisis.
3. Conserve la muestra a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. La muestra es estable un máximo de 5 días cuando se conserva a entre 2 °C y 8 °C. Las muestras también pueden mantenerse a temperatura ambiente (20 °C a 30 °C) durante un máximo de 24 horas.

10 Procedimiento

10.1 Preparación del cartucho

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

Para añadir la muestra al cartucho:

1. Extraiga el cartucho y el reactivo para muestras del envase.
2. Meta brevemente el hisopo entero en la muestra de heces informe. No es necesario que el hisopo esté completamente empapado.
3. Introduzca el hisopo en el tubo que contiene el reactivo para muestras.

Nota Utilice una gasa estéril para reducir al mínimo los riesgos de contaminación.

4. Sujete el hisopo por el vástago cerca del borde del tubo, levante el hisopo unos milímetros del fondo del tubo y presione el vástago contra el borde del tubo para romperlo. Asegúrese de que el hisopo sea lo suficiente corto para que la tapa pueda cerrarse bien.
5. Cierre la tapa y agite en la agitadora vorticial a alta velocidad durante 10 segundos.
6. Abra la tapa del cartucho. Con una pipeta de transferencia limpia, transfiera todo el contenido del reactivo para muestras a la cámara de muestras del cartucho.
7. Cierre la tapa del cartucho.

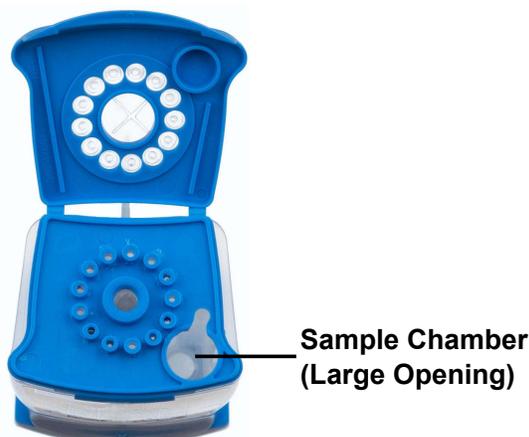


Figura 1. Cartucho (vista superior)

10.2 Inicio de la prueba

Importante Si está utilizando un sistema *GeneXpert Dx*, antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema esté ejecutando el software *GeneXpert Dx* versión 4.7b o posterior, y de que se haya importado el archivo de definición del ensayo correcto al software.

Importante Si está utilizando un sistema *GeneXpert Infinity*, antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema esté ejecutando el software *Xpertise* versión 6.4b o posterior, y de que se haya importado el archivo de definición del ensayo correcto al software.

Este apartado describe los pasos básicos para realizar la prueba. Para ver instrucciones detalladas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual (Manual del operador del sistema GeneXpert Dx)* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual (Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity)*, según el modelo que se esté utilizando.

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

1. Encienda el instrumento GeneXpert:
 - Si está utilizando el *instrumento GeneXpert Dx*, encienda primero el instrumento GeneXpert Dx y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso rápido al software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
 - o
 - Si está utilizando el *instrumento GeneXpert Infinity*, ponga en marcha el instrumento. El software Xpertise se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso rápido al software Xpertise en el escritorio de Windows®.
2. Inicie sesión en el software del sistema GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del **sistema GeneXpert**, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx) o en **Solicitudes (Orders)** y **Solicitar prueba (Order test)** (Infinity). Se abre la ventana **Crear prueba (Create Test)**. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de Id. del paciente (Scan Patient ID barcode)**.
4. Escanee o escriba la Id. paciente (Patient ID). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de Id. de la muestra (Scan Sample ID barcode)**.
5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de cartucho (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Escanee el código de barras del cartucho. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

Nota Si el código de barras del cartucho no se escanea, repita la prueba con un cartucho nuevo. Si ha escaneado el código de barras del cartucho en el software y el archivo de definición del ensayo no está disponible, aparecerá una pantalla que indica que el archivo de definición del ensayo no está cargado en el sistema. Si aparece esta pantalla, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid.

7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). En el cuadro de diálogo que aparece, introduzca su contraseña, si es necesario.
8. En el *sistema GeneXpert Infinity*, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.

o

En el *instrumento GeneXpert Dx*:

- a) Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- b) Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- c) Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla. A continuación, extraiga el cartucho.
- d) Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.

11 Visualización e impresión de los resultados

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

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

12 Control de calidad

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

- **Control de procesamiento de muestras (SPC):** Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC contiene esporas de *Bacillus globigii* en forma de una microesfera seca que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado de la muestra. El SPC confirma que se ha producido la lisis de las bacterias de *C. difficile* y esporas si los microorganismos están presentes, y verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a la muestra de la prueba de PCR en tiempo real, garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean las correctas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR funcionen correctamente. El SPC debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para comprobar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. La comprobación de la sonda se considera superada si cumple los criterios de aceptación asignados.

13 Interpretación de los resultados

El interpreta los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)**. Los resultados posibles se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 1. Resultados e interpretación del Xpert C. difficile BT

Resultado	Interpretación
C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS), toxina binaria NEGATIVA (Binary Toxin NEG), 027 NEGATIVO (027 NEG) Consulte la Figura 2.	Se detectan secuencias de ADN diana de <i>C. difficile</i> productor de toxinas. <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> productor de toxinas: la diana <i>C. difficile</i> productor de toxinas (gen de la toxina B) tiene un valor Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor mínimo configurado. • El gen de la toxina binaria y la delección de <i>tcdC</i> en nt 117 no se detectan. • SPC — N/A (SPC — NA, no aplicable); el SPC se ignora ya que la amplificación de la diana de <i>C. difficile</i> podría competir con este control. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS), toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS), 027 NEGATIVO (027 NEG) Consulte la Figura 3.	Se detectan secuencias de ADN diana de <i>C. difficile</i> productor de toxinas. <ul style="list-style-type: none"> • Las dianas <i>C. difficile</i> productor de toxina (gen de la toxina B más gen de la toxina binaria) tienen valores Ct dentro del rango válido y criterios de valoración por encima del valor mínimo configurado; la delección <i>tcdC</i> en nt 117 no se detecta. • SPC — N/A (SPC — NA, no aplicable); el SPC se ignora ya que la amplificación de la diana de <i>C. difficile</i> podría competir con este control. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS), toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS), 027 PRESUNTO POS. (027 PRESUMPTIVE POS) Consulte la Figura 4.	Se detectan secuencias de ADN diana de <i>C. difficile</i> productor de toxinas y 027 presunto. <ul style="list-style-type: none"> • Todas las dianas <i>C. difficile</i> productor de toxinas, 027 presunto (toxina B, toxina binaria y delección <i>tcdC</i> en nt 117) tienen valores Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor mínimo configurado. • SPC — N/A (SPC — NA, no aplicable); el SPC se ignora ya que la amplificación de la diana de <i>C. difficile</i> podría competir con este control. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.

Resultado	Interpretación
<p>C. diff toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic C. diff NEG), toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS), 027 NEGATIVO (027 NEG</p> <p>Consulte la Figura 5.</p>	<p>No se detectan las secuencias de genes de toxina B de <i>C. difficile</i>; sin embargo, se detecta otra diana de ADN (gen de toxina binaria) y tiene un valor Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor mínimo configurado. El significado clínico de aislados de toxina binaria positiva solamente aún está por determinar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC – N/A (SPC — NA, no aplicable); el SPC se ignora ya que la amplificación de la diana de <i>C. difficile</i> podría competir con este control. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
<p>C. diff toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic C. diff NEG), toxina binaria NEGATIVA (Binary Toxin NEG), 027 NEGATIVO (027 NEG</p> <p>Consulte la Figura 6.</p>	<p><i>No se detectan secuencias de ADN diana de C. difficile</i> (gen de toxina B, gen de toxina binaria).</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se detectan las secuencias de genes de <i>C. difficile</i> productor de toxinas (gen de toxina B y gen de toxina binaria); no se detectan otras dianas de ADN para <i>C. difficile</i> toxinógeno (deleción <i>tcdC</i> en nt 117). • SPC—SUPERADO (PASS); el SPC tiene un valor Ct dentro del rango válido y un criterio de valoración por encima del valor mínimo configurado. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
<p>NO VÁLIDO (INVALID)</p> <p>Consulte la Figura 7.</p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de <i>C. difficile</i>. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 15. El SPC no satisface los criterios de aceptación, la muestra no se procesó correctamente o la PCR se ha inhibido.</p> <ul style="list-style-type: none"> • NO VÁLIDO (INVALID); no puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de <i>C. difficile</i>. • SPC — NO SUPERADO (SPC — FAIL); el resultado de la diana del SPC es negativo, el valor Ct del SPC no está dentro del rango válido y el criterio de valoración está por debajo del valor mínimo configurado. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
<p>ERROR</p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de <i>C. difficile</i>. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 15. El control de comprobación de la sonda falló, probablemente debido a que el tubo de reacción no se llenó bien, a que se detectó un problema con la integridad de las sondas o a que se excedieron los límites máximos de presión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxina B — SIN RESULTADO (Toxin B — NO RESULT) • Toxina binaria — SIN RESULTADO (Binary Toxin — NO RESULT) • <i>Deleción de tcdC</i> en nt 117 — SIN RESULTADO (<i>tcdC</i> deletion at nt 117 — NO RESULT) • *SPC — SIN RESULTADO (SPC — NO RESULT) • Comprobación de la sonda – NO SUPERADO (Probe Check — FAIL)*; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no han sido correctos. <p>* Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a un fallo de los componentes del sistema.</p>

Resultado	Interpretación
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN diana de <i>C. difficile</i>. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 15. No se obtuvieron suficientes datos para producir un resultado de la prueba (por ejemplo, si el usuario detuvo una prueba que estaba en curso).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxina B (<i>tcdB</i>) — SIN RESULTADO [Toxin B (<i>tcdB</i>) — NO RESULT] • Toxina binaria (<i>cdt</i>) — SIN RESULTADO [Binary Toxin (<i>cdt</i>) — NO RESULT] • <i>tcdC</i>Δ117 — SIN RESULTADO (NO RESULT) • SPC—SIN RESULTADO (NO RESULT) • Comprobación de la sonda—N/A (no aplicable) (Probe Check—NA [not applicable])

Nota Las pantallas mostradas en este apartado (figura 2, figura 3, figura 4, figura 5, figura 6 y figura 7) son de un con el software .

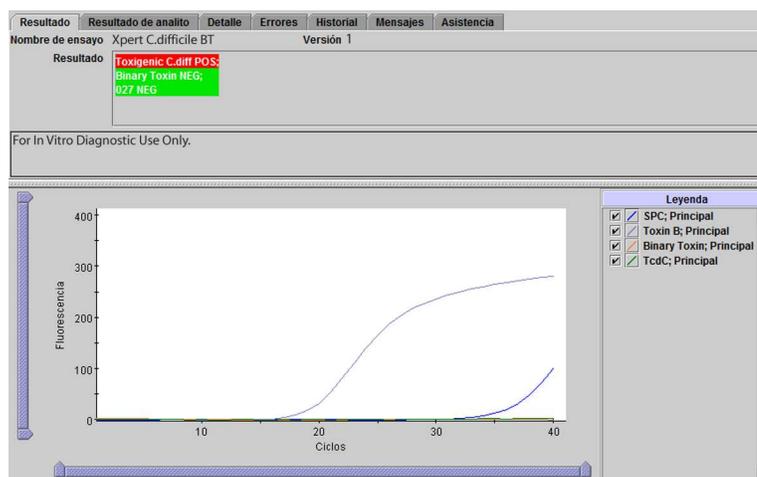


Figura 2. Ejemplo de resultados de C. diff toxinógeno positivo (Toxigenic C. diff Positive), toxina binaria negativa (Binary Toxin Negative) y 027 negativo (027 Negative)

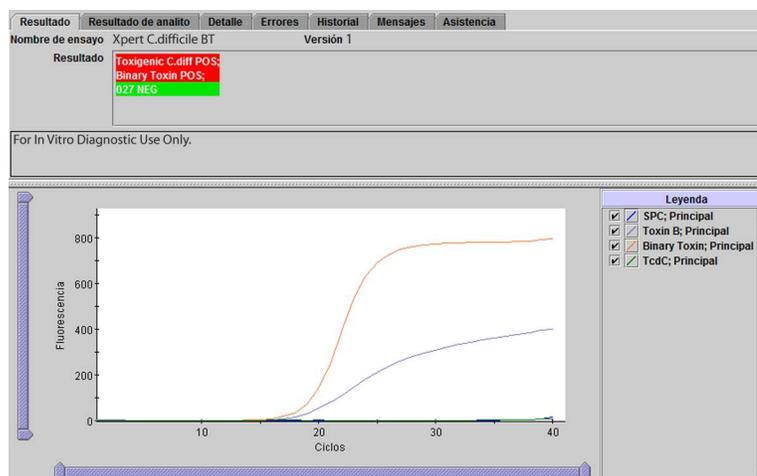


Figura 3. Ejemplo de resultados de C. diff toxinógeno positivo (Toxigenic C. diff Positive), toxina binaria positiva (Binary Toxin Positive) y 027 negativo (027 Negative)

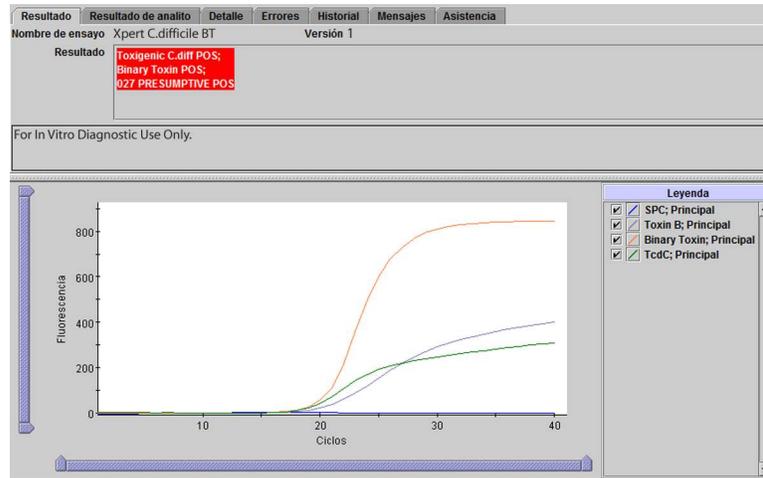


Figura 4. Ejemplo de resultados de C. diff toxinógeno positivo (Toxigenic C. diff Positive), toxina binaria positiva (Binary Toxin Positive) y 027 presunto positivo (027 Presumptive Positive)

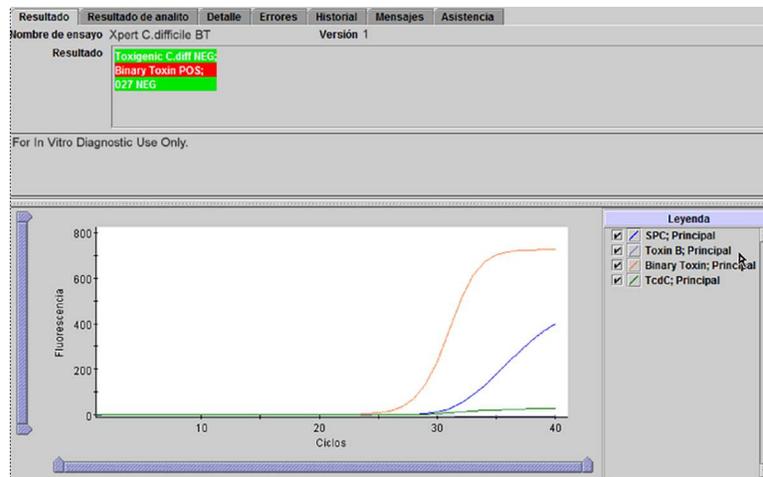


Figura 5. Ejemplo de resultados de C. diff toxinógeno negativo (Toxigenic C. diff Negative), toxina binaria positiva (Binary Toxin Positive) y 027 negativo (027 Negative)

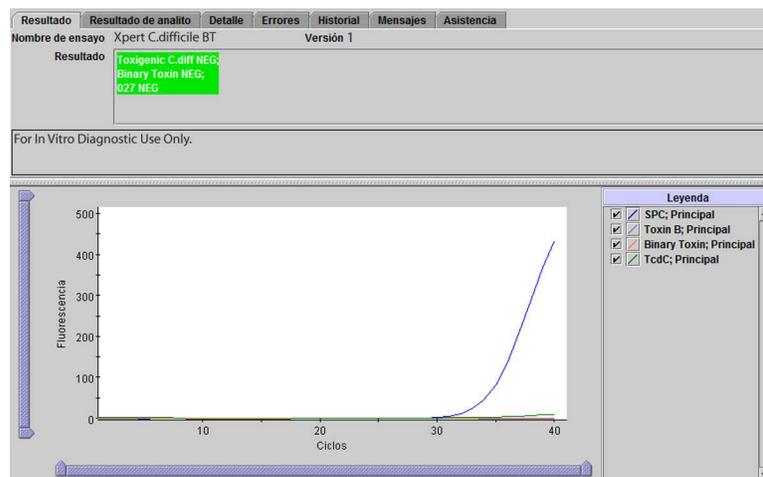


Figura 6. Ejemplo de resultados de C. diff toxinógeno negativo (Toxigenic C. diff Negative), toxina binaria negativa (Binary Toxin Negative) y 027 negativo (027 Negative)

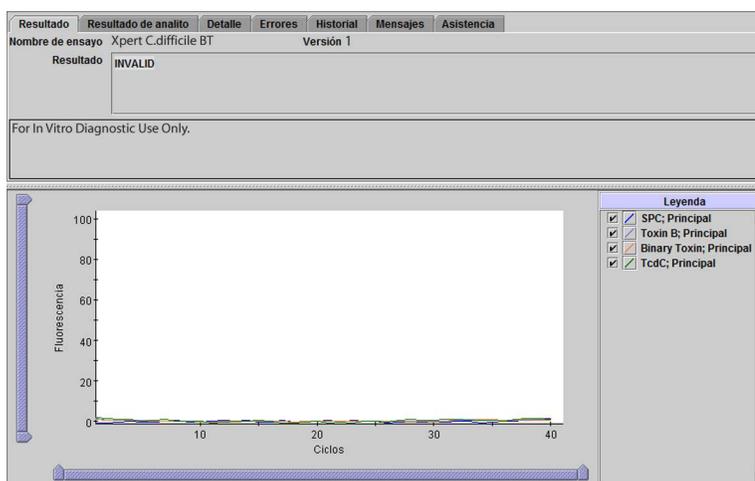


Figura 7. Ejemplo de un resultado no válido

14 Razones para repetir la prueba

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba una vez de acuerdo con las instrucciones del Apartado 15.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC falló. La muestra no se procesó correctamente o la PCR se inhibió.
- Un resultado de **ERROR** indica que el control de comprobación de la sonda podría haber fallado y la prueba se interrumpió posiblemente debido a que el tubo de reacción no se llenó bien, a que se detectó un problema de integridad de la sonda de reactivo, a que se excedieron los límites máximos de presión o a que se detectó un error de posición de una válvula.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.

15 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba antes de 3 horas de haber obtenido un resultado indeterminado, utilice un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el cartucho) y reactivos nuevos.

1. Saque un cartucho nuevo del kit.
2. Transfiera el contenido restante de la cámara de muestras a un nuevo vial de reactivo para muestras con una pipeta de transferencia desechable.
3. Agite en la agitadora vorticial y añada todo el contenido del reactivo para muestras a la cámara de muestras del nuevo cartucho del Xpert C. difficile.
4. Cierre la tapa e inicie la nueva prueba.

Para repetir la prueba después de 3 horas de haber obtenido un resultado indeterminado, repita la prueba con una nueva muestra recogida con hisopo de la muestra del paciente original.

16 Limitaciones

- Los aislados distintos del 027 que representan el toxinotipo XIV se notifican como **C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 PRESUNTO POS. (027 PRESUMPTIVE POS)** con la prueba Xpert C. difficile BT.
- **C. diff toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic C. diff NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 PRESUNTO NEG. (Presumptive 027 NEG)** con el Xpert C. difficile BT puede albergar el gen de la toxina B o la delección *tcdC* por debajo del límite de detección (LD) de la prueba.

- Ocasionalmente, los aislados distintos del 027 que representan los toxinotipos IV, V y X se notifican como **C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 PRESUNTO POS. (027 PRESUMPTIVE POS)** con la prueba Xpert *C. difficile* BT.
- La eficacia de la prueba Xpert *C. difficile* BT se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Los resultados de la prueba Xpert *C. difficile* BT deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos de los que disponga el médico.
- Pueden obtenerse resultados erróneos de la prueba debido a la recogida incorrecta de la muestra, a no seguirse los procedimientos recomendados para la recogida, manipulación y conservación de las muestras, a un error técnico, a la confusión de la muestra o a que el número de microorganismos en la muestra sea demasiado bajo para detectarse mediante la prueba. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Debido al factor de dilución asociado con el procedimiento de repetición de la prueba, es posible que muestras positivas de *C. difficile*, muy próximas o en el límite de detección (LD) de la prueba Xpert *C. difficile* BT, puedan dar un resultado negativo falso al repetir la prueba.
- Se ha observado inhibición de la prueba Xpert *C. difficile* BT en presencia de las siguientes sustancias: pasta de óxido de zinc y crema Vagisil®.
- Los brotes de ICD pueden estar causados por cepas distintas a la 027.
- Pueden obtenerse resultados negativos falsos cuando el microorganismo infectante tiene mutaciones, inserciones, delecciones o reorganizaciones genómicas, o cuando la prueba se realiza en una fase muy precoz de la enfermedad.
- Los resultados positivos obtenidos con pacientes inmunodeprimidos pueden reflejar un estado de portador asintomático de *C. difficile*.
- La detección de ácido nucleico de *C. difficile* en las heces confirma la presencia de estos microorganismos en pacientes con diarrea, pero este hallazgo no es necesariamente indicativo de que *C. difficile* sea la causa de la diarrea.
- No se ha establecido la eficacia diagnóstica en pacientes <2 años.
- Las mutaciones o los polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o las sondas pueden afectar a la detección de tipos de *C. difficile* diana y hacer que se obtenga un resultado negativo falso.

17 Valores esperados

El estudio clínico de la prueba Xpert *C. difficile* BT incluyó un total de 2293 muestras de heces informes de 7 centros de todo Estados Unidos y Canadá. El número y porcentaje de casos positivos de *C. difficile* toxinógeno por cultivo, calculados por edad y sexo, se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 2. Prevalencia observada de *C. difficile* toxinógeno por grupo de edad^a

Grupo de edad	N	Prevalencia de <i>C. difficile</i> toxinógeno (incluye 027)	Prevalencia de toxina binaria	Prevalencia de 027
2-5	16	37,5 % (6/16)	12,5 % (2/16)	12,5 % (2/16)
6-21	105	12,4 % (13/105)	2,9 % (3/105)	0,9 % (1/105)
22-59	898	16,4 % (147/898)	4,8 % (43/898)	3,3 % (30/898)
>60	1274	20,7 % (264/1274)	9,2 % (117/1274)	7,2 % (92/1274)
Total	2293	18,8 % (430/2293)	7,2 % (165/2293)	5,5 % (125/2293)

^a Prevalencia basada en los resultados de Xpert.

Tabla 3. Prevalencia observada de *C. difficile* toxinógeno por sexo^a

Sexo	N	Prevalencia de <i>C. difficile</i> toxinógeno (incluye 027)	Prevalencia de toxina binaria	Prevalencia de 027
Hombres	1072	18,2 % (195/1072)	6,3 % (68/1072)	5,0 % (54/1072)
Mujeres	1221	19,2 % (235/1221)	7,9 % (97/1221)	5,8 % (71/1221)
Total	2293	18,8 % (430/2293)	7,2 % (165/2293)	5,5 % (125/2293)

^a Prevalencia basada en los resultados de Xpert.

18 Eficacia diagnóstica

18.1 Eficacia clínica

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert *C. difficile* BT se determinó en un estudio de investigación prospectivo multicéntrico en siete centros de EE.UU. y Canadá mediante la comparación de la prueba Xpert *C. difficile* BT con un cultivo de referencia seguido de una prueba de CCCN en los aislados y de la tipificación de cepas toxinógenas por métodos de PCR-ribotipificación.

Los sujetos incluyeron personas cuya atención médica ordinaria exigía la prueba de *C. difficile*. Se obtuvo una parte de cada muestra de heces informe sobrante para analizarla con la prueba Xpert *C. difficile* BT. La muestra sobrante se envió a un laboratorio central para analizarla mediante el método del cultivo de referencia y la prueba de citotoxina B. Cada muestra de heces se inoculó sobre una placa directa de agar-fructosa con cicloserina y cefoxitina (CCFA-D) prerreducida y caldo de manitol, cicloserina y cefoxitina con taurocolato, lisozima y cisteína (CCMB-TAL). Después de 24 horas, se llevó a cabo un subcultivo del CCMB-TAL en una segunda placa CCFA-E (CCFA enriquecido). De aquí en adelante nos referiremos al método de cultivo enriquecido directo como «cultivo de referencia».

En los casos en que se aisló *C. difficile* de la placa CCFA-D y el aislado fue positivo en la prueba de CCCN, la muestra se clasificó como «*C. difficile* toxinógeno positivo» y la placa CCFA-E no se sometió a análisis adicionales. En los casos en los que no se aisló *C. difficile* de la placa CCFA-D o el aislado fue negativo en la prueba celular de CCCN, la placa CCFA-E se sometió a análisis adicionales.

Si la placa CCFA-E fue positiva para *C. difficile* y el aislado fue positivo en la prueba de CCCN, la muestra se clasificó como «*C. difficile* toxinógeno positivo». La muestra se notificó como «negativa» si la placa CCFA-E fue negativa para *C. difficile* o el aislado fue negativo en la prueba de CCCN.

Tras analizar el cultivo de referencia, los aislados positivos para *C. difficile* toxinógeno se enviaron a un segundo grupo de laboratorios de referencia para la identificación de la cepa mediante PCR-ribotipificación.

Se calculó el rendimiento de la prueba Xpert *C. difficile* BT en relación con los resultados del cultivo directo con tipificación de cepas y del cultivo de referencia con tipificación de cepas.

18.2 Resultados generales

Se analizó un total de 2293 muestras mediante la prueba Xpert *C. difficile* BT, cultivo y tipificación de cepas.

18.2.1 Rendimiento frente al cultivo directo

En comparación con el cultivo directo con PCR-ribotipificación, la prueba Xpert *C. difficile* BT mostró una sensibilidad para el *C. difficile* toxinógeno del 98,78 % y una especificidad del 90,86 %. La prueba Xpert *C. difficile* BT también mostró una concordancia positiva del 100 % y una concordancia negativa del 97,70 % para 027 (consulte la tabla a continuación).

Tabla 4. Rendimiento de la prueba Xpert C. difficile BT frente al cultivo directo y PCR-ribotipificación

Cultivo directo y PCR-ribotipificación					
		Toxina B + 027+	Toxina B+ 027-	NEG	Total
Xpert C. difficile BT^b	Toxina B + 027+	74	4	47	125
	Toxina B+ 027-	0	164	140	304 ^a
	NEG	0	3	1860	1863
	Total	74	171	2047	2292 ^a
		C. difficile toxinógeno		C. difficile toxinógeno / 027	
		Sensibilidad: 98,78 % (242/245) Especificidad: 90,86 % (1860/2047) Exactitud: 91,71 % (2102/2292) VPP ^c : 56,41 % (242/429) VPN ^d : 99,84 % (1860/1863)		Concordancia pos: 100 % (74/74) Concordancia negativa: 97,70 % (2167/2218) Exactitud: 97,77 % (2241/2292) VPP: 59,20 % (74/125) VPN: 100 % (2218/2218)	

a. No fue posible tipificar un aislado debido a contaminación: esta muestra no se incluye en las estadísticas de rendimiento.

b. Los resultados del Xpert mostrados corresponden al primer o el segundo intento. Aproximadamente un 3,2 % de las muestras fueron indeterminadas en el primer intento.

c. Valor predictivo positivo

d. Valor predictivo negativo

18.2.2 Rendimiento frente al cultivo de referencia

En comparación con el cultivo de referencia con PCR-ribotipificación, la prueba Xpert C. difficile BT mostró una sensibilidad para el C. difficile toxinógeno del 93,39 % y una especificidad del 94,02 %. La prueba Xpert C. difficile BT también mostró una concordancia positiva del 98,89 % y una concordancia negativa del 98,36 % para 027 (consulte la tabla 5).

Tabla 5. Rendimiento de la prueba Xpert C. difficile BT frente al cultivo de referencia y PCR-ribotipificación

Cultivo de referencia y PCR-ribotipificación					
		Toxina B + 027+	Toxina B+ 027-	NEG	Total
Xpert C. difficile BT^b	Toxina B + 027+	89	5	31	125
	Toxina B+ 027-	0	217	86	303 ^a
	NEG	1	21	1841	1863
	Total	90	243	1958	2291 ^a
		C. difficile toxinógeno		C. difficile toxinógeno / 027	

	Sensibilidad: 93,39 % (311/333) Especificidad: 94,02 % (1841/1958) Exactitud: 93,93 % (2152/2291) VPP ^c : 72,66 % (311/428) VPN ^d : 98,82 % (1841/1863)	Concordancia pos: 98,89 % (89/90) Concordancia negativa: 98,36 % (2165/2201) Exactitud: 98,38 % (2254/2291) VPP: 71,20 % (89/125) VPN: 99,95 % (2165/2166)
--	--	--

- a. No fue posible tipificar dos aislados debido a contaminación: las muestras no se incluyeron en las estadísticas de rendimiento.
- b. Los resultados del Xpert mostrados corresponden al primer o el segundo intento. Aproximadamente un 3,2 % de las muestras fueron indeterminadas en el primer intento.
- c. Valor predictivo positivo.
- d. Valor predictivo negativo.

18.2.3 Resumen

La siguiente tabla indica el número total de muestras para cada resultado diferente de la prueba de las 2293 muestras incluidas en el análisis de datos de eficacia clínica.

Tabla 6. Rendimiento general de la prueba Xpert C. difficile BT

Resultado de la prueba	N
C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS); toxina binaria NEGATIVA (Binary Toxin NEG); 027 NEGATIVO (027 NEG)	272
C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)	36
C. diff toxinógeno POSITIVO (Toxigenic C. diff POS); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 PRESUNTO POS. (027 PRESUMPTIVE POS)	122
C. diff toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic C. diff NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)	7 ^a
C. diff toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic C. diff NEG); toxina binaria NEGATIVA (Binary Toxin NEG); 027 NEGATIVO (027 NEG)	1856
Total	2293

- ^a En pruebas adicionales, 4 de 7 cepas demostraron albergar el gen de la toxina B.

18.2.4 Uso de antibióticos

De los 2293 casos incluidos en el conjunto de datos principal, se informó del uso de antibióticos en los 2 meses anteriores a la recogida de las muestras en 1630 y se confirmó la no utilización de antibióticos en 570; en 93 casos, no se pudo determinar el estado respecto al uso de antibióticos. El uso de antibióticos no produjo diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento de la prueba.

19 Eficacia analítica

19.1 Especificidad analítica

Cincuenta y cinco (55) cepas se obtuvieron, cuantificaron y analizaron con la prueba Xpert *C. difficile* BT. Las cepas procedían de la American Type Culture Collection (ATCC), la Colección de Cultivos de la Universidad de Göteborg (CCUG), la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (DSMZ), los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC), el Instituto de Salud Pública, Maribor, Eslovenia y el Instituto Sueco para el Control de Enfermedades Infecciosas (SMI).

Las especies bacterianas evaluadas incluyeron diez (10) cepas de *C. difficile* no toxinógeno y once (11) especies de *Clostridium* distinto de *C. difficile*. Los microorganismos analizados se identificaron como grampositivos (37) o gramnegativos (18). Los organismos se clasificaron además como aerobios (24), anaerobios (29) o microaerobios (2).

Cada cepa se analizó por triplicado a concentraciones que abarcaban desde $1,1 \times 10^8$ hasta $2,2 \times 10^{10}$ UFC/hisopo. Se incluyeron controles positivos y negativos en el estudio.

En las condiciones del estudio, todos los aislados se notificaron como **C. diff toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic C. diff NEG); toxina binaria NEGATIVA (Binary Toxin NEG); 027 NEGATIVO (027 NEG)** (consulte la tabla 7). La especificidad analítica fue del 100 %.

Se analizó una serie adicional de especies de *Clostridium* no *difficile* para demostrar la especificidad del ensayo de toxina binaria.

Tabla 7. Resultados del estudio de especificidad del gen de la toxina binaria

Género	Especie	Número analizado	Toxina A/B	Toxina binaria
<i>Clostridium</i>	<i>aldenense</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>similar a aminovalericum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>baratii</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>bartletti</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>bifermentans</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>bolteae</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>butyricum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>cadaveris</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>celerecrescens</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>citroniae</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	clostridioforme	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>cochlearium</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>colicanis</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>disporicum</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>fallax</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>glycolicum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>hastiforme</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>hathewayi</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>hylemonae</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>innocuum</i>	2	neg	neg

Género	Especie	Número analizado	Toxina A/B	Toxina binaria
<i>Clostridium</i>	<i>lactatifermentans</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>lavalense</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>limosum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>mangenotii</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>mayombei</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>novyi</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>paraputrificum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens tipo E</i>	3	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>ramosum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>sardiniense</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>scindens</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>septicum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>sordellii</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>especie</i>	19	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>espiroforme</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>esporogenes</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>grupo subterminale</i>	3	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>symbiosum</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>tertium</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>tetani</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>xylano/aerotolerans</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>difficile RT 027</i>	5	+	+
<i>Clostridium</i>	<i>difficile RT 078</i>	2	+	+

Todos los aislados que contenían toxina no binaria fueron negativos con la prueba Xpert *C. difficile* BT.

19.2 Sensibilidad analítica

Se realizaron estudios con el fin de determinar los intervalos de confianza del 95 % para el límite de detección (LD) analítico de *C. difficile* diluido en una matriz fecal de origen humano que puede ser detectada por la prueba Xpert *C. difficile* BT. La matriz fecal consistía de heces líquidas humanas (*C. difficile* negativas por la prueba Xpert *C. difficile* BT) diluidas en PBS con glicerol al 15 %. El LD se define como el número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC) por hisopo que pueden distinguirse de forma reproducible de muestras negativas con una confianza del 95 %.

Se evaluaron réplicas de 20 a cada concentración de *C. difficile* analizada (UFC/hisopo) de 7 cepas de *C. difficile* diferentes que representaban los toxinotipos 0 (dos cepas), III (dos cepas), IV, V y VIII (uno de cada cepa).

La estimación y los intervalos de confianza se determinaron mediante regresión logística con datos (número de resultados positivos por número de réplicas de cada nivel) en todo el rango de UFC analizadas. Los intervalos de confianza se determinaron utilizando estimaciones de máxima verosimilitud de los parámetros del modelo logístico, utilizando la matriz de varianzas y covarianzas de muestras de gran tamaño. Las estimaciones puntuales del LD y los intervalos de confianza superior e inferior del 95 % para cada toxinotipo de *C. difficile* analizado se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 8. Intervalos de confianza del 95 % para el LD analítico – *C. difficile*

ID de la cepa	Toxinotipo	LD _{95%} (UFC/hisopo)	IC del 95 % inferior	IC del 95 % superior
VPI 10463 (CCUG19126)	0	255	190	632
90556-M6S (ATCC9689)	0	460	419	587
LUMC-1 (027) ^a	III	23	19	31
LUMC-5 (027) ^a	III	75	45	176
LUMC-7	V	45	34	104
LUMC-6	VIII	60	50	74
9101	XII	41	34	49

^a Mediante PCR-ribotipificación

Los resultados de este estudio indican que la prueba Xpert *C. difficile* BT producirá un resultado positivo para *C. difficile* el 95 % de las veces con una muestra fecal que contenga 460 UFC/hisopo y un resultado 027 presunto positivo el 95 % de las veces para un hisopo que contenga 75 UFC.

Además de la determinación del LD, se analizaron 18 cepas de *C. difficile* que representaban toxinotipos 0 más 12 variantes de toxinotipos, incluidos 4 aislados de 027 toxinotipo III, con el ensayo Xpert *C. difficile* BT. Se seleccionaron cepas de *C. difficile* que representaban, en líneas generales, la mayoría de los toxinotipos de *C. difficile* que se encuentran en la práctica. Los cultivos madre se prepararon mediante la suspensión del crecimiento bacteriano de placas de agar en tampón PBS con un 15 % de glicerol. La concentración de cada cultivo madre se ajustó a 1,4-5,9 unidades McFarland. Todas las cepas se diluyeron serialmente hasta aproximadamente 900 UFC/hisopo y se analizaron por triplicado.

En las condiciones de este estudio, el ensayo Xpert *C. difficile* BT identificó correctamente todas las 18 cepas analizadas como «*C. diff* toxinógeno POSITIVO (Toxigenic *C. diff* POS)». El grupo incluía 8 toxinotipos que también habían sido notificados como positivos para la producción de toxina binaria (CDT). Todos fueron CDT positivos con el ensayo Xpert *C. difficile* BT. Los cuatro aislados 027 que representaban el toxinotipo III fueron identificados correctamente como «*C. diff* toxinógeno POSITIVO (Toxigenic *C. diff* POS); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 PRESUNTO POS. (027 PRESUMPTIVE POS)».

Se analizaron 7 aislados de *C. difficile* de ribotipo PCR 033 y 3 aislados adicionales de *C. difficile* de ribotipo PCR relacionado que fueron negativos para tcdA y tcdB pero produjeron toxina binaria (CDT)₂₂ con el ensayo Xpert *C. difficile* BT. Los 10 aislados dieron resultados positivos para la toxina binaria solamente (consulte la tabla 9), confirmando la capacidad del ensayo de detectar aislados que son: toxina A-, toxina B-, toxina binaria +).

Tabla 9. Pruebas de organismos que producen toxina binaria solamente (toxina A-, toxina B-) con el ensayo Xpert *C. difficile* BT

Micro-organismo	ID de la cepa	Ribotipo PCR	Resultado de la prueba
<i>C. difficile</i>	CD12-066	033	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	CD12-203	033	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	CD13-022	033	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	06-08-02	033	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)

Micro-organismo	ID de la cepa	Ribotipo PCR	Resultado de la prueba
<i>C. difficile</i>	06-20-01	033	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C.diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	NT077	033	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C.diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	AI-0016	238	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C.diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	WA-0012	239	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C.diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	ES-0145	288	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C.diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)
<i>C. difficile</i>	R-0010	033	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO (Toxigenic <i>C.diff</i> NEG); toxina binaria POSITIVA (Binary Toxin POS); 027 NEGATIVO (027 NEG)

19.3 Sustancias interferentes

Se analizaron 21 sustancias biológicas y químicas usadas ocasionalmente o encontradas en muestras de heces con la prueba Xpert *C. difficile* BT para determinar posibles interferencias. Las sustancias potencialmente interferentes incluyeron, entre otras, las siguientes: crema Vagisil y pasta de óxido de zinc (consulte el apartado 16, Limitaciones). Las 19 sustancias indicadas en la tabla no mostraron interferencia detectable con la prueba Xpert *C. difficile* BT.

Tabla 10. Sustancias analizadas que no interfirieron con la prueba

Sustancia	Sustancia
Recogida de sangre completa Hospital Universitario Karolinska	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Mucina (porcino) Sigma	Vaselina Unilever
Kaopectate® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Immodium® McNeil-PPC	Toallitas portátiles Preparation H Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Procter & Gamble	Película vaginal anticonceptiva (VCF) Apothecus Pharmaceutical
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Vancomicina Fluka

Sustancia	Sustancia
Fleet® CB Fleet Company	Metronidazol Actavis
Grasas fecales Hospital Universitario Karolinska	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	E-Z HDTM sulfato de bario de alta densidad para suspensión E-Z EM Canada
Crema de hidrocortisona Longs Drugs	

20 Reproducibilidad

Se analizó un grupo de 7 muestras con concentraciones variables de *C. difficile* toxinógeno y ribotipo 027 de *C. difficile* en 10 días diferentes por 2 usuarios distintos en cada uno de los 3 centros (7 muestras x 2 usuarios/día x 10 días x 3 centros). Un lote de la prueba Xpert *C. difficile* BT se utilizó en cada uno de los 3 centros de análisis. Las pruebas Xpert *C. difficile* BT se realizaron de acuerdo con el procedimiento de la prueba Xpert *C. difficile* BT. Los resultados se resumen en las dos siguientes tablas a continuación.

Tabla 11. Resumen de resultados de reproducibilidad (todos)

ID de la muestra	% de concordancia ^a			% de concordancia total por muestra
	Centro 1	Centro 2	Centro 3	
Negativo	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno negativo alto	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno positivo bajo	100% (20/20)	85% (17/20)	85% (17/20)	90% (54/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno positivo moderado	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno, ribotipo 027, negativo alto	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno, ribotipo 027, positivo bajo	100% (20/20)	95% (19/20)	95% (19/20)	96,7 % (58/60)
<i>C. difficile</i> toxinógeno, ribotipo 027, positivo moderado	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)

ID de la muestra	% de concordancia ^a			% de concordancia total por muestra
	Centro 1	Centro 2	Centro 3	
% de concordancia total por centro	100% (140/140)	97,1 % (136/140)	97,1 % (136/140)	98,1 % (412/420)

^a Para muestras negativas y negativas altas, el % de concordancia = (n.º de resultados negativos/total de muestras procesadas); para muestras positivas bajas y moderadas, el % de concordancia = (n.º de resultados positivos/total de muestras procesadas).

Tabla 12. Resumen de resultados del valor Ct por nivel de muestra y sonda

SPC			
Nivel	Prom	DE	CV
C. diff toxinógeno neg alto	32,17	0,59	1,83 %
C. diff toxinógeno pos bajo	32,14	0,53	1,66 %
C. diff toxinógeno pos mod	31,98	0,47	1,47 %
027 neg alto	32,11	0,65	2,03 %
027 pos bajo	31,93	0,72	2,26 %
027 pos mod	31,96	0,61	1,90 %
Neg	32,26	0,72	2,22 %
tcdB (toxina B)			
Nivel	Prom	DE	CV
C. diff toxinógeno neg alto	39,59	0,70	1,77 %
C. diff toxinógeno pos bajo	35,88	0,81	2,24 %
C. diff toxinógeno pos mod	32,17	0,45	1,39 %
027 neg alto	39,11	0,98	2,50 %
027 pos bajo	35,49	0,58	1,65 %
027 pos mod	32,10	0,63	1,97 %

Se analizó un grupo adicional de 6 muestras, 3 negativas y 3 negativas altas de *C. difficile* toxinógeno, en 5 días diferentes por 2 usuarios distintos en cada uno de los 3 centros (6 muestras x 2 usuarios/día x 5 días x 3 centros). Las muestras negativas altas se prepararon a una concentración por debajo del LD tal que se esperaba que dieran un resultado negativo el 20% al 80% de las veces. Un lote de la prueba Xpert C. difficile BT se utilizó en cada uno de los 3 centros de análisis. Las pruebas Xpert C. difficile BT se realizaron de acuerdo con el procedimiento de la prueba Xpert C. difficile BT. Los resultados se resumen en las tablas a continuación.

Tabla 13. Resumen de los resultados de muestras de reproducibilidad adicionales

ID de la muestra	% de concordancia ^a			% de concordancia total por muestra
	Centro 1	Centro 2	Centro 3	
Negativo	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)
C. difficile toxinógeno negativo alto ^b	60% (18/30)	60% (18/30)	53,3 % (16/30)	57,8 % (52/90)

^a (n.º de resultados negativos/total de muestras negativas altas procesadas)

^b 20-80 % de concordancia esperado para muestras negativas altas

21 Bibliografía

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
- Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990; 22:61-67
- Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
- Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.
- Braun V, Hundsberger T, Leukel P, et al. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. 1996; Gene 181:29-38.
- Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
- Sambol SP, Merrigan MM, Lysterly D, et al. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease. Infect. Immun 2000;68:5480-5487.
- Goncalves C, Decre D, Barbut F, et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP- ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-1939
- Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, et al. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000;186:307-12.
- Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998;56:2299-2306.
- MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2147-2152.
- Wilkins TD, Lysterly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41:531-534.
- Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001;7:411-416.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.
- Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2013; 56:1589-1600.
- See I, Mu Y, Cohen J, Beldavs ZG, et al. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2014;58:1394-1400.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; 12 Suppl 6:2-18.
- Curry SR, Marsh JW, Muto CA, et al. *tcdC* genotypes associated with severe *TcdC* truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*, J Clin Microbiol. Enero de 2007;45:215-221. Erratum in: J Clin Microbiol. Junio de 2007;45(6):2103.
- Weiss K, Boisvert A, Chagnon M, et al. Multipronged Intervention Strategy to Control an Outbreak of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Its Impact on the Rates of CDI from 2002 to 2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(2):156-162.
- Eckert C, Emirian A, Le Monnier A, et al. Prevalence and pathogenicity of binary toxin-positive *Clostridium difficile* strains that do not produce toxins A and B. New Microbes New Infect. 2014;8;3:12-7.

22. Androga GO, McGovern AM, Elliott B, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert *C. difficile*/Epi and meridian bioscience illumigene *C. difficile* assays for detecting *Clostridium difficile* ribotype 033 strains. *J Clin Microbiol.* 2015;53:973-5
23. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Documento M29 (consultar la última edición).
25. REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas que modifica y anula la Lista de Declaraciones de Precaución, Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE (que modifica la normativa (CE) N.º 1907/2006).
26. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
27. Killgore G, Thompson A, Johnson S, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. *J Clin Microbiol* 2008;46:431–437.

22 Oficinas centrales de Cepheid

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Asistencia técnica

Antes de ponerse en contacto con nosotros

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

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

Servicio técnico en los Estados Unidos

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

Servicio técnico en Francia

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

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

24 Tabla de símbolos

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



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



25 Historial de revisiones

Descripción de los cambios: 301-6190-ES, Rev. D a Rev. E

Apartado	Descripción del cambio
Sensibilidad analítica	Se ha corregido un error en el apartado «Sensibilidad analítica».
Tabla de símbolos	Se ha corregido un error en el apartado «Tabla de símbolos».