

Para uso diagnóstico *in vitro*
Para uso con el sistema BD MAX™



USO PREVISTO

La prueba BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB, tuberculosis multirresistente), realizada en el sistema BD MAX, es un test diagnóstico automatizado y cualitativo *in vitro* para la detección directa de ADN del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) en esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado. En muestras donde se detecta ADN de MTBC, BD MAX MDR-TB también detecta mutaciones del gen *rpoB* asociado a la resistencia a la rifampicina, así como mutaciones en el gen *katG* y la región promotora de *inhA*, ambas asociadas a la resistencia a isoniazida.

El test utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la amplificación de dianas de ADN específicas y sondas fluorogénicas de hibridación específicas de la diana para detectar ADN de MTBC, así como ADN asociado a mutaciones en los genes *rpoB* y *katG* y la región promotora de *inhA* asociada a tuberculosis multirresistente.

La prueba BD MAX MDR-TB está indicada para su uso con muestras de pacientes para los que existe sospecha clínica de tuberculosis (TB) y que no han recibido tratamiento antituberculoso, o bien que han recibido menos de tres días de tratamiento en los últimos seis meses. Esta prueba está destinada a ayudar en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar cuando se utiliza junto con resultados clínicos y otros resultados de laboratorio.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por las especies del complejo *M. tuberculosis* (MTBC) y sigue siendo un importante problema de salud mundial que provoca más de 10,4 millones de casos y 1,7 millones de muertes al año.¹ La TB multirresistente (MDR-TB) es una amenaza continua y la forma más complicada de la enfermedad debido a que MTBC es resistente tanto a la rifampicina (RIF) como a la isoniácida (INH).¹ En 2016, hubo 600 000 nuevos casos con resistencia a la rifampicina (RRTB), el fármaco de primera línea más eficaz, de los cuales 490 000 tuvieron tuberculosis multirresistente (MDR-TB).¹ En 2016, la OMS publicó nuevas directrices de análisis de TB que requieren análisis moleculares rápidos para la detección de MDR-TB.² La detección rápida y precisa de MTBC y sus formas de resistencia a fármacos es importante para identificar y tratar de forma adecuada a los pacientes que padecen la enfermedad con el fin de reducir la tasa de muerte y detener la propagación de la TB.³ La prueba BD MAX MDR-TB proporciona un resultado integrado para MTBC (dianas genómicas multicopia 6110 y IS1081, así como una diana genómica monocopia), RIF (codones RRDR 507-533) e INH (región promotora de *inhA* y codón 315 de *katG*), automatiza el proceso de análisis y minimiza la intervención del operador desde el momento en el que se introduce la muestra en el sistema BD MAX hasta que los resultados están disponibles. En comparación con los métodos de cultivo tradicionales y los tests de resistencia a fármacos, que pueden tardar semanas en completarse, la prueba BD MAX MDR-TB, llevada a cabo en el sistema BD MAX, puede proporcionar resultados para 24 muestras en menos de 4 horas.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

Las muestras de esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado se recogen de los sujetos y se llevan al laboratorio en un recipiente de recogida hermético. A continuación, se prepara una dilución de la muestra en el recipiente de recogida con BD MAX STR, de modo que la proporción final de STR: La muestra es 2:1. Después, el recipiente de recogida se agita 10 veces, se incuba a temperatura ambiente durante 5 minutos y se vuelve a agitar enérgicamente 10 veces más. Seguidamente, la muestra tratada con BD MAX STR se incuba a temperatura ambiente durante 25 minutos. Con una BD MAX Transfer Pipet (pipeta de transferencia), se transfieren 2,5 ml de muestra tratada con STR a un BD MAX MDR-TB Sample Tube (tubo de muestras) etiquetado. El BD MAX MDR-TB Sample Tube se cierra con un tapón con membrana y se transfiere al sistema BD MAX. La serie se inicia tras generar la lista de trabajo y cargar la muestra en el instrumento BD MAX, junto con una BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (tira de reactivos individual para BD MAX MDR-TB) y la tarjeta de PCR. A partir de este punto, no se requiere ninguna otra intervención del operador. El sistema BD MAX automatiza la preparación de la muestra, incluida la lisis de los organismos diana, la extracción y concentración del ADN, la rehidratación de los reactivos, la amplificación de las secuencias de ácidos nucleicos diana y la detección mediante PCR en tiempo real. El sistema BD MAX interpreta la señal automáticamente. La prueba también incluye un control de procesamiento de muestras, suministrado en el tubo de extracción, que se somete a los procesos de extracción, concentración y amplificación. El control de procesamiento de muestras permite supervisar la presencia de sustancias potencialmente inhibitorias, así como de fallos del sistema o los reactivos.

El sistema BD MAX utiliza una combinación de reactivos y calor diseñada para llevar a cabo la lisis celular y la extracción del ADN. Los ácidos nucleicos liberados se capturan en microesferas de afinidad magnética. Las microesferas, con los ácidos nucleicos fijados, se lavan y los ácidos nucleicos se eluyen por calor en el tampón de elución. El ADN eluido se neutraliza y se transfiere a los tubos de la Master Mix para rehidratar los reactivos para la PCR. Una vez finalizada la rehidratación, el sistema BD MAX dispensa un volumen fijo de una solución preparada para PCR en la tarjeta de PCR BD MAX. El sistema sella las microválvulas de la tarjeta de PCR BD MAX antes de iniciar la PCR para contener la mezcla de amplificación y así evitar la evaporación y la contaminación por amplicones.

Los ADN diana amplificados se detectan mediante sondas de hidrólisis (TaqMan®) marcadas en un extremo con un colorante fluorescente indicador (fluoróforo) y en el otro extremo con una porción extintora. Se utilizan sondas marcadas con distintos fluoróforos para detectar el ADN del complejo *M. tuberculosis*, resistencia a rifampicina, resistencia a isoniazida y amplicones del control de procesamiento de muestras en los cinco canales ópticos distintos del sistema BD MAX. La detección de resistencia a rifampicina utiliza química de desnaturalización para detectar mutaciones en la región de 81 pares de bases de RRDR del gen *rpoB* y la detección de resistencia a isoniazida se determina mediante la detección de mutaciones en la región promotora de *inhA* y el gen *katG*. El sistema BD MAX monitoriza estas señales en cada ciclo e interpreta los datos al final del programa para informar de los resultados finales.

REACTIVOS Y MATERIALES

REF.	Contenidos	Cantidad
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) <i>Mezcla maestra deshidratada para PCR que contiene nucleótidos, sondas moleculares y dianas (0,006 % m/v), cebadores (0,01 % m/v) y enzimas para PCR (3E-14 % m/v).</i>	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) <i>Mezcla maestra deshidratada para PCR que contiene nucleótidos, sondas moleculares para el control del procesamiento de muestras y dianas (0,006 % m/v), cebadores (0,008 % m/v) y enzimas para PCR (3E-14 % m/v).</i>	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Tiras de reactivo para BD MAX MDR-TB) <i>Tiras de reactivos individuales que contienen los reactivos tampón de lavado con 0,1 % v/v de Tween® 20 y 3,8 % v/v de Tween 80 (0,75 ml), tampón de elución (0,75 ml), tampón de neutralización con 0,02 % v/v de Tween 20 (0,75 ml) y solución de fijación con 5 % v/v de Triton® X-100 (0,75 ml) y las puntas de pipeta desechables que se necesitan para el procesamiento de las muestras y la extracción de ADN.</i>	24 pruebas
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (tubos de extracción) (E7) <i>Reactivo de extracción deshidratado que contiene microesferas de afinidad magnética para el ADN (6,4 % m/v), reactivos de proteasa (6,7 % m/v) y control de procesamiento de muestras.</i>	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (Tubo de muestra para BD MAX MDR-TB)	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	Pipetas de transferencia BD MAX™	25
	Tapones con membrana	25

EQUIPO Y MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

- BD MAX™ STR (reactivo para tratamiento de muestras) (BD, n.º de cat. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (tarjetas de PCR) (BD, n.º de cat. 437519)
- Controles externos
- Bata de laboratorio y guantes desechables sin talco
- Recipientes para desechos biomédicos
- Cronómetro o temporizador

Para la recogida de esputo sin tratar:

- Recipientes herméticos limpios y secos para la recogida de esputo

MATERIALES RECOMENDADOS NO SUMINISTRADOS EN EL KIT

- Nefelómetro
- Tubos estériles
- Microesferas de vidrio estériles de 3–5 mm
- Medios de cultivo (caldo MGIT™ o caldo 7H9)
- Middlebrook OADC
- Placas de agar 7H10/7H11
- Solución salina tamponada con fosfato
- Esparcidores de placa
- Vórtex
- BD BBL™ MycoPrep™

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Peligro



H312 Nocivo en contacto con la piel.

H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.

H315 Provoca irritación cutánea.

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H319 Provoca irritación ocular grave.

H334 Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.

H335 Puede irritar las vías respiratorias.

H411 Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P260 No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P264 Lavarse concienzudamente tras la manipulación.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P273 Evitar su liberación al medio ambiente.

P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P285 En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria.

P301 + P330 + P331 EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito.

P312 Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.

P303 + P361 + P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua [o ducharse].

P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.

P321 Se necesita un tratamiento específico (ver en esta etiqueta).

P304 + P340 EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.

P310 Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico.

P305 + P351 + P338 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.

P302 + P352 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con abundante agua o...

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P337 + P313 Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.

P391 Recoger el vertido.

P405 Guardar bajo llave.

P403 + P233 Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener el recipiente herméticamente cerrado.

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en instalaciones adecuadas de tratamiento y eliminación de conformidad con las leyes y normativas aplicables y según las características del producto en el momento de la eliminación.

- La prueba BD MAX es solamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- Para un rendimiento óptimo, la prueba BD MAX MDR-TB se debería realizar dentro de los límites medioambientales del laboratorio a una temperatura de 18 a 28 °C y límites de humedad relativa en el laboratorio del 20 al 80 %.
- La prueba BD MAX MDR-TB es para el análisis de muestras de esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado.
- No utilizar reactivos y/o materiales caducados.
- No utilizar el kit si, a su recepción, la etiqueta que sirve como precinto de la caja exterior está rota.
- No utilizar los reactivos si, a su recepción, las bolsas protectoras están abiertas o rotas.
- No utilizar los reactivos si falta el desecante del interior de las bolsas de reactivos o este está roto.
- No se debe retirar el desecante de las bolsas de reactivos.
- Cierre inmediatamente las bolsas protectoras de los reactivos con el cierre rápido después de cada uso. Elimine el exceso de aire de las bolsas antes de cerrarlas.
- Proteger los reactivos del calor y la humedad. La exposición prolongada a la humedad puede afectar al rendimiento del producto.

- No utilizar los reactivos si el precinto metalizado está roto o dañado.
- No mezcle reactivos de bolsas, kits o lotes distintos.
- No se deben intercambiar ni reutilizar los tapones una vez usados en un tubo con una muestra tratada con STR, ya que se puede producir contaminación y esto pondría en entredicho los resultados de la prueba.
- No reutilice los BD MAX Sample Tubes.
- Compruebe que las tiras de reactivos individuales están correctamente llenas de líquido (compruebe que los líquidos están en el fondo de los tubos) (consulte la figura 1).
- Compruebe las tiras de reactivos individuales para garantizar que están presentes todas las puntas de pipeta (consulte la figura 1).
- Actúe con precaución al utilizar soluciones químicas, ya que el código de barras de los tubos de la Master Mix y de extracción puede quedar inservible.
- Para que esta prueba funcione correctamente, es esencial utilizar las técnicas de laboratorio adecuadas. Debido a la alta sensibilidad analítica de esta prueba, se debe actuar con extrema cautela para preservar la pureza de todos los materiales y reactivos.
- En caso de que se realicen otras pruebas de PCR en las mismas zonas generales del laboratorio, será necesario tener cuidado para evitar la contaminación del kit BD MAX MDR-TB, de todos los demás reactivos necesarios para las pruebas y del sistema BD MAX. Evitar en todo momento la contaminación de los reactivos con microorganismos y con desoxirribonucleasa (DNasa). Es necesario cambiarse los guantes antes de manipular los reactivos y la tarjeta.
- Para evitar contaminar el entorno con amplicones, no romper la tarjeta de PCR BD MAX después de usarla. Los sellos de las tarjetas de PCR del BD MAX están diseñados para evitar la contaminación.
- El laboratorio debe llevar a cabo un control del entorno de forma periódica para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.
- La realización de la prueba BD MAX MDR-TB fuera del plazo de tiempo y el intervalo de temperatura recomendados para el transporte y la conservación de las muestras puede producir resultados no válidos. Las pruebas no realizadas dentro de los intervalos de tiempo y de temperatura especificados deben repetirse.
- Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las pautas o requisitos de la normativa local, estatal, provincial o federal, o de las organizaciones de acreditación competentes.
- Manipule siempre las muestras como si fueran infecciosas y siguiendo procedimientos de laboratorio seguros, como los descritos en el documento del CLSI M29⁴ y en Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Lleve indumentaria de protección y guantes desechables al manipular los reactivos.
- Lávese bien las manos después de realizar la prueba.
- No pipetee con la boca.
- No fume, no beba, no mastique ni coma en las áreas donde se esté en contacto con las muestras o los reactivos del kit.
- Deseche los reactivos no utilizados y los desechos de conformidad con la normativa local, estatal, provincial o federal.
- Consulte el Manual del usuario del sistema BD MAX⁸ para obtener información sobre advertencias, precauciones y procedimientos adicionales.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Las muestras recogidas de esputo sin tratar se deben mantener a una temperatura de entre 2 °C y 35 °C durante el transporte de hasta 3 días. Proteja las muestras de la exposición a un calor excesivo.

Esputo sin tratar: la muestra puede almacenarse durante un máximo de 168 horas adicionales (7 días) a 2–8 °C antes del tratamiento con STR.

Sedimento de esputo: la muestra puede almacenarse durante un máximo de 168 horas (7 días) a 2–8 °C antes del tratamiento con STR.

Las muestras tratadas con BD MAX STR pueden conservarse a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas.

Los tubos de muestras BD MAX MDR-TB preparados se pueden almacenar a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas después del tratamiento con STR.

Los componentes de BD MAX MDR-TB son estables a 2–28 °C hasta la fecha de caducidad indicada. No utilice componentes caducados.

La mezcla maestra BD MAX MDR-TB y los tubos de extracción se suministran en bolsas precintadas. Para proteger el producto de la humedad, precíntelas de nuevo inmediatamente después de abrirlas. Los tubos de reactivos son estables durante un máximo de 14 días a 2–28 °C después de abrir y cerrar la bolsa por primera vez.

INSTRUCCIONES DE USO

Recogida y transporte de las muestras

Para obtener una muestra suficiente, debe seguirse estrictamente el procedimiento de recogida de muestras. Todas las muestras deben recogerse y transportarse conforme a las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC),⁵ del *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ o del manual de procedimientos de su institución. Para la recogida de esputo sin tratar, los pacientes deben estar sentados o de pie. Los pacientes deben enjuagarse la boca para eliminar posibles restos de comida antes de la recogida de esputo.

Las muestras de esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado se recogen de acuerdo con el siguiente procedimiento:

NOTA: Rechace las muestras en las que haya restos de comida evidentes u otras partículas sólidas.

1. Esputo sin tratar: con un recipiente hermético de recogida de esputo, recoja al menos 1 ml de esputo. Etiquete el recipiente y transpórtelo al laboratorio (consulte la sección "Conservación y estabilidad").
2. Sedimento de esputo: descontamine la muestra de esputo con NALC/NaOH según el método de Kent y Kubica.⁷ Suspenda de nuevo el sedimento en hasta 2 ml de tampón de fosfato/agua de 67 mM. Etiquete el recipiente y transpórtelo al laboratorio (consulte la sección "Conservación y estabilidad"). Se requiere un mínimo de 1 ml para el análisis con BD MAX MDR-TB.

Preparación de las muestras

NOTA: la prueba BD MAX MDR-TB solo se puede utilizar con el kit BD MAX STR. Los pasos de procesamiento de esputo y sedimentos de esputo se pueden encontrar en el prospecto de BD MAX STR.

NOTA: para cada muestra y cada control externo que se vaya a analizar se necesita un tubo de (1) BD MAX STR, una (1) pipeta de transferencia, un (1) tubo de muestras, un (1) tapón con membrana, dos (2) tubos de mezcla maestra (uno (E6) y uno [E5]), un (1) tubo de extracción [E7] y una (1) tira de reactivos individual. Extraiga la cantidad de material necesario de las bolsas o cajas. Para guardar las bolsas abiertas de tubos de mezcla maestra o extracción, elimine el exceso de aire de la bolsa y cierre el cierre rápido.

1. Etiquete un tubo de muestras BD MAX MDR-TB (tapón transparente) con código de barras con el identificador de la muestra correcto. No tape el código de barras 2D, ni escriba ni coloque la etiqueta sobre él.
Para cada muestra de esputo sin tratar o sedimento de esputo: (Las etapas 2 a 7 describen el uso de BD MAX STR [no suministrado]. Consulte el prospecto de BD MAX STR para obtener más información).
2. Deje que la muestra se equilibre a temperatura ambiente.
3. Abra con cautela la tapa del recipiente hermético de recogida de esputo con cuidado de no derramarlo.
4. Abra con cuidado el BD MAX STR Tube y añada el volumen necesario para que la proporción final de STR:muestra sea 2:1.
5. Tape el recipiente de recogida y agite enérgicamente (no en agitador vórtex) la solución 10 veces (arriba y abajo equivale a una vez).
6. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos y vuelva a agitar enérgicamente 10 veces.
7. Incube la muestra tratada con BD MAX STR a temperatura ambiente durante 25 minutos.
8. Quite el tapón del BD MAX MDR-TB Sample Tube y conserve el tapón duro si va a almacenar la muestra.
9. Con la pipeta de transferencia suministrada, transfiera 2,5 ml de la muestra tratada con STR a un BD MAX MDR-TB Sample Tube etiquetado. Vuelva a comprobar que el identificador de la muestra que figura en el tubo de muestras BD MAX MDR-TB coincide con la etiqueta del recipiente de recogida.
10. Cierre el BD MAX MDR-TB Sample Tube con un tapón con membrana azul
11. Repita las etapas 1 a 10 para preparar muestras adicionales para el análisis, antes de manipular otras muestras.
12. Continúe en la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX" para realizar el análisis BD MAX MDR-TB en el sistema BD MAX.

Operación del sistema BD MAX

NOTA: consulte las instrucciones detalladas en el Manual del usuario del sistema BD MAX⁸ (consulte la sección Operación).

NOTA: el análisis del kit BD MAX MDR-TB se debe realizar inmediatamente después de la transferencia de la muestra tratada con STR al tubo de muestras descrita anteriormente (consulte "Preparación de las muestras", paso 9).

1. Encienda el sistema BD MAX (si no está encendido) e introduzca su <user name> (nombre de usuario) y <password> (contraseña) para iniciar la sesión.
2. Es necesario cambiarse los guantes antes de manipular los reactivos y las tarjetas.
3. Extraiga el número necesario de tiras de reactivos individuales del kit BD MAX MDR-TB. Golpee suavemente cada tira de reactivos individuales sobre una superficie dura para asegurarse de que todos los líquidos queden en el fondo de los tubos.
4. Extraiga de las bolsas protectoras el número necesario de tubos de extracción y tubos de mezcla maestra del kit BD MAX MDR-TB.
5. Elimine el exceso de aire de las bolsas y ciérrelas con el cierre rápido.
6. Por cada muestra que se vaya a analizar, coloque una (1) tira de reactivos individuales en la gradilla del sistema BD MAX, empezando por la posición 1 de la gradilla A.
7. Monte un (1) tubo de extracción (E7) (envoltorio metalizado blanco) en la posición 1 de cada tira de reactivos individual, como se muestra en la figura 1.
8. Monte un (1) tubo de BD MAX MDR-TB Master Mix (E6) (envoltorio metalizado verde) en la posición 2 de cada tira de reactivos individual, como se muestra en la figura 1.
9. Monte un (1) tubo de BD MAX MDR-TB Master Mix (E5) (envoltorio metalizado azul) en la posición 4 de cada tira de reactivos individual, como se muestra en la figura 1.

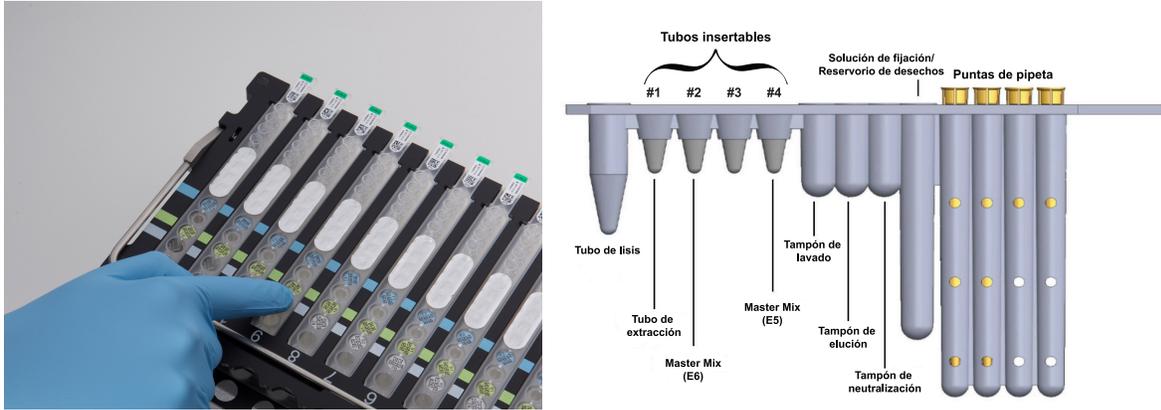


Figura 1: Colocación de tubos BD MAX MDR-TB Extraction Tubes y BD MAX MDR-TB Master Mix en las tiras de reactivos individuales

10. Haga clic en el icono Serie y, a continuación, en Inventario. Introduzca el número de lote del kit BD MAX MDR-TB (por motivos de trazabilidad de lotes) escaneando el código de barras o introduciéndolo manualmente (situado en la caja exterior).

NOTA: repita el paso 10 cada vez que utilice un lote de kit nuevo.

11. Vaya a Lista de trabajo. En el menú desplegable, seleccione <BD MAX MDR TB 70>.

12. En la lista de trabajo, introduzca el ID del tubo de muestras de BD MAX MDR-TB, el ID de paciente y el número de acceso (si procede) de forma manual o escaneando el código de barras con el lector.

13. En el menú desplegable, seleccione el número de lote del kit correspondiente (situado en la caja exterior del kit BD MAX MDR-TB).

14. Repita las etapas 11 a 13 con los tubos de muestras restantes.

15. Coloque los tubos de tampón de muestras en las gradillas del sistema BD MAX correspondientes a las tiras de reactivos individuales que ha montado en los pasos 6–9.

NOTA: coloque los tubos de muestras en la gradilla de muestras con las etiquetas de código de barras 1D hacia fuera (esto facilita la lectura de los tubos de muestras durante el registro de las muestras).

16. Coloque el número necesario de tarjetas de PCR BD MAX en el sistema BD MAX (consulte la figura 2):

- Cada tarjeta de PCR BD MAX tiene capacidad para 12 muestras.
- El sistema BD MAX seleccionará automáticamente la posición y la fila en la tarjeta de PCR BD MAX cada vez que se ejecute. Las tarjetas de PCR BD MAX se pueden usar varias veces hasta que se hayan empleado todas las pistas.
- Para aprovechar al máximo las tarjetas de PCR BD MAX, en el modo de 2000 muestras, seleccione Asistente de serie en la pestaña Lista de trabajo para ver las asignaciones de pista.
- Consulte el manual del usuario del sistema BD MAX⁸ para obtener información detallada.



Figura 2: Carga de las tarjetas de PCR BD MAX

17. Cargue las gradillas en el sistema BD MAX (consulte la figura 3).

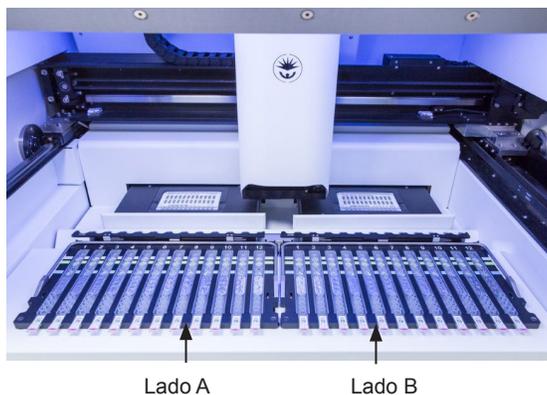


Figura 3: Carga de las gradillas en el sistema BD MAX

18. Cierre la tapa del sistema BD MAX y haga clic en **<Iniciar>** para iniciar el procesamiento.

19. **Al finalizar la serie, compruebe los resultados inmediatamente o conserve los tubos de muestras a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas después del tratamiento con STR hasta que se hayan comprobado los resultados.**

NOTA: sustituya el tapón con membrana por un tapón duro antes almacenar la muestra.

NOTA: los tubos de muestras BD MAX MDR-TB preparados se pueden almacenar a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas. Si se obtiene un resultado indeterminado (IND), no resuelto (UNR) o incompleto (INC) o si se produce un error en un control externo, se debe repetir la prueba del tubo de muestras preparado dentro de este plazo (consulte la sección Procedimiento de repetición de la prueba).

NOTA: si se produce un fallo del control externo, repita el análisis de todas las muestras con controles externos recién preparados (consulte la sección “Control de calidad”).

CONTROL DE CALIDAD

Los procedimientos de control de calidad sirven para monitorizar el rendimiento de la prueba. Los laboratorios deben establecer el número, el tipo y la frecuencia de las pruebas de los materiales de control de conformidad con las pautas o requisitos de la normativa local, provincial, estatal, federal o nacional o de los organismos de acreditación, con el fin de monitorizar la eficacia de todo el proceso analítico. Para conocer las pautas de control de calidad generales, el usuario puede consultar los documentos MM3⁹ y EP12¹⁰ del CLSI.

1. BD no suministra los materiales para controles externos. El software del sistema BD MAX no utiliza controles externos positivos ni negativos para interpretar los resultados de las pruebas de las muestras. Los controles externos se tratan como si fuesen muestras de pacientes. Se requiere BD MAX STR para preparar los controles externos. (Consulte en la tabla de la sección “Interpretación de los resultados” la interpretación de los resultados de los análisis de control externo).
2. Se deberá ejecutar por lo menos un (1) control externo positivo y un (1) control externo negativo a diario hasta lograr una validación correcta del proceso en el sistema BD MAX System en cada entorno de laboratorio. Si se realizan las pruebas de control con menor frecuencia, se deberá hacer de conformidad con toda la normativa aplicable.
3. El control positivo externo está destinado a monitorizar un fallo sustancial de los reactivos. El control negativo externo se utiliza para detectar la contaminación (o el arrastre) de los reactivos o del entorno por los ácidos nucleicos diana.
4. Las cepas de control se deben analizar conforme a las pautas o los requisitos de la normativa local, estatal, provincial o federal, o de las organizaciones de acreditación competentes, para supervisar la eficacia de todo el proceso de análisis.
5. Se recomiendan distintos tipos de controles externos para permitir al usuario seleccionar el más adecuado en función de la calidad de su laboratorio.
 - a. Los controles negativos externos deben contener 2,5 ml de solución STR (2 partes STR: 1 parte agua desionizada).
 - b. Control externo positivo: una suspensión de cualquier microorganismo del complejo *M. tuberculosis* verificado adquirido comercialmente o mediante procedimientos de aislamiento en cultivo o una muestra caracterizada previamente de la que se sepa que es positiva.

Si se usan microorganismos de control:

- a. Deje crecer el organismo en caldo 7H9 o en caldo MGIT, complementado con OADC a 37 °C. Deje crecer hasta una turbidez de aproximadamente $\geq 0,5$ McFarland (normalmente, de 7 a 10 días, pero puede tardar más tiempo según la cepa).
- b. Retire el cultivo líquido mediante centrifugación durante 10 minutos a 3000 g.
- c. Vuelva a poner en suspensión el organismo en solución salina tamponada con fosfato (PBS).
- d. Transfiera la suspensión a un tubo estéril que contenga hasta diez (10) microesferas de 3–5 mm. Agite en vórtex el cultivo durante aproximadamente 30 segundos.
- e. Permita que la suspensión sedimente durante aproximadamente 5 minutos para permitir que las partículas de mayor tamaño lleguen al fondo del tubo.

- f. Transfiera la suspensión a un nuevo tubo estéril, evitando los grumos de la parte inferior del tubo y asegurándose de que la turbidez permanezca a $\geq 0,5$ McFarland.
 - 1) Las dimensiones del tubo deberían ser específicas para el nefelómetro.
 - g. Realice diluciones en serie y coloque el organismo en placas de agar (agar 7H10 o 7H11) para su cuantificación. Deje incubar las placas de agar a 37 °C durante 2 a 4 semanas.
 - h. Tras la cuantificación del organismo, diluya el organismo a una concentración de 1×10^5 UFC/ml en PBS.
 - 1) Puede prepararse la suspensión hasta obtener la dilución final y luego dividirla en alícuotas de 300 μ l que pueden congelarse y utilizarse para análisis de rutina.
 - i. Agregue 2,25 ml de solución STR (2 partes STR: 1 parte agua desionizada) al tubo de la muestra.
 - j. Añada 250 μ l de la dilución final al tubo de muestras BD MAX MDR y vuelva a tapar el tubo con un tapón con membrana azul.
 - k. Procese el control externo como si fuera una muestra de paciente según el procedimiento indicado en la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX".
6. Los controles externos deberán generar los resultados previstos (positivos para el control positivo externo y negativos para el control negativo externo) sin que falle ningún control externo (con resultado "No resuelto" o "Indeterminado"). Consulte en la tabla siguiente para ver resultados aceptables de control externo positivo:

Organismo <i>M. tuberculosis</i> o muestra caracterizada	Resultado de la prueba
Sensible a RIF y sensible a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF NO detectada, Resistencia a INH NO detectada
Sensible a RIF/Resistente a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF NO detectada, Resistencia a INH detectada
Resistente a RIF/Sensible a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF detectada, Resistencia a INH NO detectada
Resistente a RIF/Resistente a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF detectada, Resistencia a INH detectada

- a. Un control externo negativo con un resultado positivo indica un problema de manipulación o contaminación de las muestras. Revise las técnicas de manipulación de las muestras para evitar que se puedan mezclar o contaminar. Un control externo positivo con un resultado negativo indica un problema de manipulación o preparación de las muestras. Revise la técnica de manipulación/preparación de las muestras.
- b. Un control externo con un resultado No resuelto, Indeterminado o Incompleto indica la presencia de un fallo en un reactivo o en el sistema BD MAX. Compruebe si el monitor del sistema BD MAX tiene mensajes de error. Consulte la sección Solución de problemas del Manual del usuario del sistema BD MAX® para conocer la interpretación de los códigos de advertencia y error. Si el problema persiste, utilice reactivos de una bolsa sin abrir o utilice un nuevo kit BD MAX MDR-TB.
- c. Cada BD MAX MDR-TB Extraction Tube contiene un control de procesamiento de muestras, que es un plásmido con una secuencia de ADN diana sintético. El control de procesamiento de muestras se extrae, eluye y amplifica junto con todo el ADN diana presente en la muestra procesada. El control de procesamiento de muestras controla la eficacia de la captura, el lavado y la elución de ADN durante las etapas de procesamiento de la muestra, así como la eficacia de la amplificación y la detección del ADN diana durante el análisis de PCR. Si el control de procesamiento de muestras no se ajusta a los criterios de aceptación, el resultado de la muestra será no resuelto. No obstante, se notificarán los resultados MTB positivos ("MTB detectada"). Repita el análisis de cualquier muestra que dé como resultado No resuelto siguiendo las indicaciones de la sección "Procedimiento de repetición de la prueba" que figura más adelante.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados están disponibles en la pestaña <Resultados> de la ventana <Resultados> del monitor del sistema BD MAX. El software del sistema BD MAX interpreta automáticamente los resultados de las pruebas. Se indican los resultados de cada uno de los análisis y del control de procesamiento de muestras. El resultado de una prueba puede ser MTB Detected (MTB detectada), MTB Low POS (MTB POS baja), MTB NOT Detected (MTB NO detectada), RIF Resistance Detected (Resistencia a RIF detectada), RIF Resistance NOT Detected (Resistencia a RIF NO detectada), RIF Resistance UNREPORTABLE (Resistencia a RIF NO REGISTRABLE), INH Resistance Detected (Resistencia a INH detectada) (también se notifican *katG Mut Detected [Mut. katG NO detectada]*; *katG Mut Detected [Mut. katG detectada]*; *inhApr Mut NOT detected [Mut. inhApr NO detectada]*; *inhApr Mut Detected [Mut. inhApr detectada]*, INH Resistance NOT Detected (Resistencia a INH NO detectada), INH Resistance UNREPORTABLE (Resistencia a INH NO REGISTRABLE) o UNR (unresolved) (UNR [no resuelto]) en función del estado de amplificación de la diana y del control de procesamiento de las muestras. Los resultados IND (Indeterminado) o INC (Incompleto) se deben a un fallo del sistema BD MAX. La interpretación de los resultados de BD MAX MDR-TB se describe en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Interpretación de los resultados de la prueba BD MAX MDR-TB

RESULTADO DE LA PRUEBA NOTIFICADO		INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO
MTB detectada		Detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTB POS baja		Detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pero con resultados de resistencia no mensurables; las sondas del promotor ≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> o <i>inhA</i> no dieron una señal, indicativo de carga bacteriana baja
MTB NO detectada		No detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y detectado control de procesamiento de muestras
Resistencia a RIF detectada		Se han detectado una o más mutaciones en el RRDR ^a
Resistencia a RIF NO detectada		No se han detectado mutaciones en el RRDR ^a
Resistencia a RIF NO REGISTRABLE		Se ha detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pero con resultados de resistencia a RIF no mensurables; una sola sonda de <i>rpoB</i> no dio una señal y las sondas <i>rpoB</i> restantes se presentaron como señales de tipo silvestre
INH Resistance Detected (Resistencia a INH detectada) ^c	Mut. <i>katG</i> NO detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; no se han detectado mutaciones en la diana de la prueba de <i>katG</i>
	Mut. <i>katG</i> detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; se han detectado una o más mutaciones en la diana de la prueba de <i>katG</i>
	Mut. <i>inhApr</i> ^b NO detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; no se han detectado mutaciones en la diana de la prueba de la región promotora de <i>inhA</i>
	Mut. <i>inhApr</i> ^b detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; se han detectado mutaciones en la diana de la prueba de la región promotora de <i>inhA</i>
Resistencia a INH NO detectada		No se han detectado mutaciones en las dianas de la prueba de la región promotora de <i>katG</i> e <i>inhA</i>
Resistencia a INH NO REGISTRABLE		Se ha detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pero con resultados de resistencia a INH no mensurables; la sonda de la región promotora de <i>katG</i> o <i>inhA</i> no dio una señal y la otra señal se presentó como de tipo silvestre
MTB no resuelto (MTB UNR)		No se ha detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ni control de procesamiento de muestras (indica error de los reactivos o muestra inhibidora)
Indeterminado (IND)		Indeterminado debido a un fallo del sistema BD MAX (con código de advertencia o error ^d)
Incompleto (INC)		Serie incompleta (con código de advertencia o error ^d)

^a RRDR = región de determinación de resistencia a rifampicina (región 81 bp del gen *rpoB*, codones 507-533)

^b región promotora de *inhApr* = región promotora de *inhA*

^c Si la resistencia a *katG* o *inhApr* (Mut. NO detectada o Mut. detectada) no se notifica con el resultado de resistencia detectada a INH, significa que esa diana no será registrable. La sonda de la prueba de esa diana no dio una señal.

^d Para conocer la interpretación de los códigos de advertencia y error, consulte la sección "Solución de problemas" del Manual del usuario del sistema BD MAX.⁸

PROCEDIMIENTO DE REPETICIÓN DE LA PRUEBA

NOTA: en el tubo de muestras BD MAX MDR-TB hay volumen suficiente para repetir una vez la prueba. Para tubos de muestras de BD MAX MDR-TB preparados almacenados a 2–28 °C, la repetición de la prueba se debe realizar en un plazo de 72 horas tras el tratamiento con BD MAX STR inicial de la muestra. La muestra de esputo STR tratada restante puede utilizarse para repetir la prueba en un plazo de 72 horas desde su recogida si se conserva a 2–28 °C.

NOTA: Las muestras nuevas pueden analizarse con las muestras repetidas en la misma serie.

Resultado de MTB POS baja

Los resultados de MTB POS baja se obtienen si las muestras son MTB positivas y hay pérdida de señal para ≥ 2 sondas diana de resistencia que señalen una carga bacteriana entre los límites de detección de las pruebas de determinación de resistencia y detección de MTB.

La prueba se puede repetir como se indica anteriormente. Sin embargo, existe la probabilidad de que los resultados de resistencia no se registren ya que la carga bacteriana de la muestra podría estar por debajo de los límites de detección para las pruebas RIF y/o INH.

El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra de esputo también se puede usar para repetir la prueba preparando un nuevo tubo de muestras en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Vuelva a empezar desde la sección "Preparación de las muestras".

Resultado de resistencia a RIF o INH no registrable

Se pueden obtener resultados de resistencia no registrables si hay pérdida de señal para una sonda diana de resistencia. En tal caso, es necesario repetir la prueba como se ha descrito anteriormente.

El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra de esputo también se puede usar para repetir la prueba preparando un nuevo tubo de muestras en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Vuelva a empezar desde la sección Preparación de las muestras.

Resultado MTB no resuelto

Pueden obtenerse resultados de MTB no resuelta si existe una inhibición asociada a la muestra o si falla un reactivo, dado que esto impide la amplificación correcta de la diana y/o el control de procesamiento de muestras. Si el control de procesamiento de muestras no se amplifica, el resultado de la muestra será MTB UNR. En tal caso, es necesario repetir la prueba como se ha descrito anteriormente.

El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra tratada con STR también se puede usar para repetir el análisis preparando un nuevo tubo de muestras en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Vuelva a empezar desde la sección Preparación de las muestras.

Resultado Indeterminado

Se puede obtener un resultado Indeterminado (IND) si se produce un fallo del sistema. El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra tratada con STR, preparada en un tubo de muestras nuevo, también se puede usar para repetir el análisis en el plazo de tiempo definido anteriormente. En tal caso, comience en la sección "Preparación de las muestras". Para obtener información sobre la interpretación de los mensajes de advertencia o códigos de error, consulte el Manual del usuario del sistema BD MAX[®] (sección "Solución de problemas").

Resultado Incompleto

Puede obtenerse un resultado Incompleto (INC) en el caso de que se no se haya completado la preparación de la muestra o la PCR. El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra tratada con STR, preparada en un tubo de muestras nuevo, también se puede usar para repetir el análisis en el plazo de tiempo definido anteriormente. En tal caso, comience en la sección "Preparación de las muestras". Consulte la interpretación de los mensajes de códigos de advertencia o error en el Manual del usuario del sistema BD MAX[®] (sección Solución de problemas).

Error del control externo

Las pruebas de los controles externos deben generar los resultados previstos. Si es necesario repetir el análisis de las muestras debido a un resultado incorrecto del control externo, se deberán repetir a partir de los tubos de muestras correspondientes junto con controles externos recién preparados y en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX".

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Este producto solo debe utilizarlo personal capacitado de laboratorio con el sistema BD MAX.
- Este producto está indicado para su uso solo con esputo sin tratar y sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado y tratados con BD MAX STR.
- Se pueden producir resultados erróneos por una recogida, manipulación o conservación incorrectas de las muestras, un error técnico o una confusión de las muestras, o porque el número de microorganismos de la muestra esté por debajo de la sensibilidad analítica de la prueba.
- Si el resultado de la prueba BD MAX MDR-TB es IND, INC o UNR, se deberá repetir la prueba.
- Se observó interferencia con la prueba the BD MAX MDR-TB en la presencia de mucina a niveles superiores a 1,5 % m/v (Tabla 24, sección de características de rendimiento).
- Un resultado positivo de BD MAX MDR-TB no indica necesariamente la presencia de organismos viables. Sin embargo, indica la presencia de ADN diana.
- Las mutaciones o los polimorfismos en las regiones de fijación de los cebadores o de las sondas pueden afectar a la detección de variantes diana nuevas o desconocidas, lo que genera un resultado incorrecto con la prueba BD MAX MDR-TB.
- Igual que sucede con todas las pruebas basadas en PCR, es posible detectar la presencia de niveles sumamente bajos de la diana, incluso por debajo del límite de detección (LdD) de la prueba, pero los resultados pueden no ser reproducibles.
- Pueden producirse resultados negativos falsos a causa de pérdidas de ácidos nucleicos debidas a una recogida, un transporte o un almacenamiento incorrectos de las muestras, o debido a una lisis bacteriana incorrecta. El control de procesamiento de muestras se ha añadido al test con el fin de ayudar a identificar las muestras que contienen inhibidores de la amplificación de la PCR y como control de la integridad de los reactivos y del sistema de la prueba en su conjunto. El control de procesamiento de muestras no indica si el ácido nucleico se ha perdido debido a procesos inadecuados de recogida, transporte o conservación de las muestras, ni si la lisis de las células bacterianas ha sido correcta.
- Los resultados de la prueba BD MAX MDR-TB pueden verse afectados o no por un tratamiento médico simultáneo, que puede reducir la cantidad de diana presente.
- Este es un test cualitativo y no proporciona valores cuantitativos ni indica la cantidad de microorganismos presentes.
- No se ha evaluado el rendimiento de la prueba BD MAX MDR-TB con muestras de pacientes pediátricos.

VALORES PREVISTOS

La tasa de positividad de las muestras que son positivas para *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), resistencia a la rifampicina (RIF) y resistencia a isoniazida (también conocido como hidrácido de ácido isonicotínico) (INH) depende de la población de pacientes. Entre los factores se incluye el país de origen. En el estudio clínico de BD MAX MDR-TB (marzo de 2016-agosto de 2017) se recogieron prospectivamente un total de 761 esputos de países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB y, posteriormente, se congelaron. Cada muestra de esputo se dividió en dos (2) partes: una para procesar por el método de digestión NALC/NaOH⁷ (procesada) y la otra para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Se realizó la prueba de BD MAX MDR-TB en ambas partes. La tasa de positividad para MTB se calculó sobre 635 esputos sin tratar más los 674 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable (Tabla 2). La tasa de positividad para RIF se calculó sobre 316 esputos sin tratar más los 334 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para RIF. La tasa de positividad para INH se obtuvo a partir de los 327 esputos sin tratar más los 338 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para INH. Estas muestras se obtuvieron de 6 países.

Tabla 2: Positividad de BD MAX MDR-TB congelada por país de origen del esputo

País de recogida	Tipo de muestra	Tasa de positividad MAX		
		MTB	RIF	INH
Malí	Esputo sin tratar	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Esputo procesado	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
México	Esputo sin tratar	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Esputo procesado	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
República de Moldavia	Esputo sin tratar	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Esputo procesado	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Rusia	Esputo sin tratar	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Esputo procesado	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Sudáfrica	Esputo sin tratar	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Esputo procesado	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Esputo sin tratar	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Esputo procesado	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Desconocido	Esputo sin tratar	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Esputo procesado	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Total	Esputo sin tratar	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Esputo procesado	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

En un segundo estudio clínico de BD MAX MDR-TB (mayo de 2017–marzo de 2018) se recogieron prospectivamente un total de 1063 esputos aptos de países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB. Cada muestra de esputo fresca se dividió en dos (2) partes, una para procesar por el método de digestión NALC/NaOH⁷ (procesada) y una parte para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Se realizó la prueba de BD MAX MDR-TB en ambas partes. La tasa de positividad para MTB se calculó sobre 953 esputos sin tratar y los 965 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable (tabla 3). La tasa de positividad para RIF se calculó sobre los 255 esputos sin tratar y los 236 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para RIF. La tasa de positividad para INH se obtuvo a partir de los 256 esputos sin tratar y los 233 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para INH. Estas muestras se obtuvieron de cuatro países.

Tabla 3: Positividad de BD MAX MDR-TB fresca por país de origen del esputo

		Tasa de positividad MAX		
País de recogida	Tipo de muestra	MTBC	RIF	INH
India	Esputo sin tratar	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Esputo procesado	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Perú	Esputo sin tratar	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Esputo procesado	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Sudáfrica	Esputo sin tratar	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Esputo procesado	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Uganda	Esputo sin tratar	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Esputo procesado	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Total	Esputo sin tratar	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Esputo procesado	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Se calcularon el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) hipotéticos, que se representan en las tablas 4 y 6 para MTB, resistencia a RIF y resistencia a INH, respectivamente. Estos cálculos se basan en la prevalencia hipotética y en la especificidad y la sensibilidad globales obtenidas en comparación con los métodos de referencia del estudio.

Tabla 4: Valor predictivo positivo y negativo hipotético fresco para *M. tuberculosis* por tipo de esputo

Tipo de muestra MAX	MTBC			VPP		VPN	
	Prevalencia	Sensibilidad global	Especificidad global	Estimación	IC del 95 %	Estimación	IC del 95 %
Esputo sin tratar	1 %	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	40,9 %	(26,6 %, 60,7 %)	99,9 %	(99,9 %, 100 %)
	2,5 %			63,7 %	(47,9 %, 79,7 %)	99,8 %	(99,7 %, 99,9 %)
	5 %			78,3 %	(65,3 %, 88,9 %)	99,6 %	(99,4 %, 99,7 %)
	10 %			88,4 %	(79,9 %, 94,4 %)	99,2 %	(98,8 %, 99,5 %)
	15 %			92,4 %	(86,3 %, 96,4 %)	98,7 %	(98,1 %, 99,2 %)
	20 %			94,5 %	(90,0 %, 97,5 %)	98,2 %	(97,3 %, 98,8 %)
	25 %			95,8 %	(92,3 %, 98,1 %)	97,6 %	(96,4 %, 98,4 %)
	30 %			96,7 %	(93,9 %, 98,5 %)	96,9 %	(95,5 %, 98,0 %)
	40 %			97,9 %	(96,0 %, 99,0 %)	95,2 %	(93,1 %, 96,9 %)
	50 %			98,6 %	(97,3 %, 99,4 %)	93,0 %	(90,0 %, 95,4 %)
Esputo procesado	1 %	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)	20,6 %	(14,8 %, 28,9 %)	99,9 %	(99,8 %, 99,9 %)
	2,5 %			39,7 %	(30,6 %, 50,8 %)	99,7 %	(99,6 %, 99,8 %)
	5 %			57,4 %	(47,5 %, 67,9 %)	99,4 %	(99,2 %, 99,6 %)
	10 %			74,0 %	(65,6 %, 81,7 %)	98,8 %	(98,3 %, 99,1 %)
	15 %			81,9 %	(75,2 %, 87,7 %)	98,1 %	(97,4 %, 98,6 %)
	20 %			86,5 %	(81,1 %, 91,0 %)	97,3 %	(96,3 %, 98,1 %)
	25 %			89,5 %	(85,1 %, 93,1 %)	96,4 %	(95,1 %, 97,4 %)
	30 %			91,7 %	(88,0 %, 94,5 %)	95,4 %	(93,8 %, 96,7 %)
	40 %			94,5 %	(92,0 %, 96,4 %)	93,0 %	(90,7 %, 95,0 %)
	50 %			96,2 %	(94,5 %, 97,6 %)	89,9 %	(86,7 %, 92,7 %)

Tabla 5: Valor predictivo positivo y negativo hipotético en fresco para la resistencia a la rifampicina (RIF) de *M. tuberculosis* por tipo de esputo

Tipo de muestra MAX	RIF			VPP		VPN	
	Prevalencia	Sensibilidad global	Especificidad global	Estimación	IC del 95 %	Estimación	IC del 95 %
Esputo sin tratar	1 %	94,1 % (16/17) (73,0 %, 99,0 %)	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	39,4 %	(18,9 %, 73,9 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			62,3 %	(37,2 %, 87,8 %)	99,8 %	(99,3 %, 100 %)
	5 %			77,2 %	(54,8 %, 93,6 %)	99,7 %	(98,5 %, 100 %)
	10 %			87,7 %	(71,9 %, 96,9 %)	99,3 %	(96,9 %, 100 %)
	15 %			91,9 %	(80,3 %, 98,0 %)	99,0 %	(95,2 %, 100 %)
	20 %			94,1 %	(85,2 %, 98,6 %)	98,5 %	(93,3 %, 100 %)
	25 %			95,5 %	(88,5 %, 98,9 %)	98,0 %	(91,3 %, 99,9 %)
	30 %			96,5 %	(90,8 %, 99,2 %)	97,5 %	(89,0 %, 99,9 %)
	40 %			97,7 %	(93,9 %, 99,5 %)	96,2 %	(83,9 %, 99,9 %)
	50 %			98,5 %	(95,8 %, 99,6 %)	94,4 %	(77,7 %, 99,8 %)
Esputo procesado	1 %	93,8 % (15/16) (71,7 %, 98,9 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)	27,1 %	(14,2 %, 51,3 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			48,5 %	(29,5 %, 72,8 %)	99,8 %	(99,2 %, 100 %)
	5 %			65,9 %	(46,2 %, 84,6 %)	99,7 %	(98,4 %, 100 %)
	10 %			80,3 %	(64,5 %, 92,1 %)	99,3 %	(96,7 %, 100 %)
	15 %			86,6 %	(74,2 %, 94,8 %)	98,9 %	(94,9 %, 100 %)
	20 %			90,2 %	(80,3 %, 96,3 %)	98,4 %	(92,9 %, 100 %)
	25 %			92,5 %	(84,5 %, 97,2 %)	97,9 %	(90,8 %, 99,9 %)
	30 %			94,0 %	(87,5 %, 97,8 %)	97,3 %	(88,5 %, 99,9 %)
	40 %			96,1 %	(91,6 %, 98,6 %)	95,9 %	(83,1 %, 99,9 %)
	50 %			97,4 %	(94,2 %, 99,1 %)	94,0 %	(76,6 %, 99,8 %)

Tabla 6: Valor predictivo positivo y negativo hipotético en fresco para la resistencia a la isoniazida (INH) de *M. tuberculosis* por tipo de esputo

Tipo de muestra MAX	INH			VPP		VPN	
	Prevalencia	Sensibilidad global	Especificidad global	Estimación	IC del 95 %	Estimación	IC del 95 %
Esputo sin tratar	1 %	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 %	(33,9 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 99,9 %)
	2,5 %			100 %	(56,5 %, 100 %)	99,5 %	(99,0 %, 99,8 %)
	5 %			100 %	(72,7 %, 100 %)	99,0 %	(98,0 %, 99,7 %)
	10 %			100 %	(84,9 %, 100 %)	98,0 %	(95,9 %, 99,3 %)
	15 %			100 %	(89,9 %, 100 %)	96,8 %	(93,7 %, 98,9 %)
	20 %			100 %	(92,7 %, 100 %)	95,6 %	(91,3 %, 98,4 %)
	25 %			100 %	(94,4 %, 100 %)	94,2 %	(88,7 %, 97,9 %)
	30 %			100 %	(95,6 %, 100 %)	92,6 %	(86,0 %, 97,4 %)
	40 %			100 %	(97,1 %, 100 %)	89,0 %	(79,8 %, 96,0 %)
	50 %			100 %	(98,1 %, 100 %)	84,4 %	(72,4 %, 94,1 %)

Esputo procesado	1 %	84,0 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)	100 % (188/188) (98,0 %, 100 %)	100 %	(32,5 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 100 %)
	2,5 %			100 %	(55,0 %, 100 %)	99,6 %	(99,1 %, 99,9 %)
	5 %			100 %	(71,5 %, 100 %)	99,2 %	(98,1 %, 99,8 %)
	10 %			100 %	(84,1 %, 100 %)	98,3 %	(96,1 %, 99,5 %)
	15 %			100 %	(89,4 %, 100 %)	97,3 %	(94,0 %, 99,2 %)
	20 %			100 %	(92,3 %, 100 %)	96,2 %	(91,7 %, 98,9 %)
	25 %			100 %	(94,1 %, 100 %)	94,9 %	(89,3 %, 98,5 %)
	30 %			100 %	(95,3 %, 100 %)	93,6 %	(86,6 %, 98,1 %)
	40 %			100 %	(96,9 %, 100 %)	90,4 %	(80,6 %, 97,1 %)
	50 %			100 %	(97,9 %, 100 %)	86,2 %	(73,5 %, 95,7 %)

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Rendimiento clínico

Las características de rendimiento clínico de la prueba BD MAX MDR-TB se determinaron en un estudio de investigación multicéntrico. El estudio utilizó muestras congeladas recogidas prospectivamente obtenidas de 761 pacientes de seis países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB. Se inscribió a los participantes del estudio si se sospechaba que tenían tuberculosis (TB), tenían al menos 18 años y, o bien no habían recibido tratamiento antituberculoso, o bien habían recibido menos de tres (3) días de tratamiento en los últimos seis (6) meses. Las muestras congeladas se enviaron a BD, donde se dividieron aleatoriamente y se enviaron a dos (2) centros en los que cada muestra de esputo se dividió en dos (2) partes: una parte para procesar por el método digestivo NALC/NaOH⁷ (procesada) y la otra parte para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Un total de tres (3) centros aplicaron el método de referencia (RM) al esputo procesado, que fueron microscopía fluorescente (exclusivamente con fines de estratificación), cultivo líquido seguido de prueba de sensibilidad farmacológica (DST) y un test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) Cepheid® Xpert MTB/RIF. Para MTB y RIF, bien el cultivo/DST o el NAAT debían ser positivos para obtener un RM positivo. Ambos métodos debían ser negativos para obtener un RM negativo. Para INH, el RM fue solo el cultivo/DST. Dos (2) de los otros centros realizaron la prueba BD MAX MDR-TB en las partes procesadas y sin tratar de las muestras. Un total de 761 pacientes proporcionaron muestras de su esputo. Se excluyeron del estudio muestras debido a la incorrecta manipulación y procesamiento de la muestra, la cantidad inadecuada de muestras recibida, la ausencia de resultados BD MAX correspondientes y un volumen de esputo inferior a 1,5 ml. Un total de 643 muestras de esputo sin tratar y 678 muestras de esputo procesadas de 686 pacientes cumplían con los niveles de BD MAX MDR-TB. De ellas, 596 esputos sin tratar y 635 esputos procesados de 645 pacientes también tenían un método de referencia adecuado y fueron incluidos en los cálculos de características de rendimiento. En total, se incluyeron 384 varones, 256 mujeres y 5 individuos para los que no se registró el sexo en las características de rendimiento. Se retiraron de los cálculos de datos clínicos las muestras que daban un resultado de RM no apto o ausencia de dicho resultado, o la ausencia de un resultado de BD MAX. Se repitió cualquier resultado BD MAX inicial no registrable.

La tabla 7 resume la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra y estado de frotis para MTB. Las tablas 8 y 9 resumen la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra para resistencia a RIF e INH.

Tabla 7: Sensibilidad y especificidad frente a MTB congelada en comparación con el RM compuesto (cultivo más NAAT)

	Esputo sin tratar	Esputo procesado
Sensibilidad	98,3 %	99,2 %
Frotis positivo	(229/233) (95,7 %, 99,3 %)	(245/247) (97,1 %, 99,8 %)
Sensibilidad	88,5 %	90,3 %
Frotis negativo	(131/148) (82,4 %, 92,7 %)	(139/154) (84,6 %, 94,0 %)
Sensibilidad global	94,5 % (360/381) (91,7 %, 96,4 %)	95,8 % (384/401) (93,3 %, 97,3 %)
Especificidad global	94,9 % (204/215) (91,1 %, 97,1 %)	97,0 % (227/234) (94,0 %, 98,5 %)

De los 360 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos sin tratar, 106 tenían un método de referencia de RIF no evaluable. De las 254 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de RIF evaluable, 15 y 13 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 7 y 4 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

De los 384 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados, 118 tenían un método de referencia de RIF no evaluable. De las 266 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de RIF evaluable, 24 y 11 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 11 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

Tabla 8: Rendimiento global de RIF congelada en comparación con el RM compuesto (cultivo/DST más NAAT)

	Esputo sin tratar	Esputo procesado
Sensibilidad global	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	100 % (30/30) (88,6 %, 100 %)
Especificidad global	100 % (206/206) (98,2 %, 100 %)	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)

De los 360 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos sin tratar, 107 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 253 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de INH evaluable, 14 y 2 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 7 y 0 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

De los 384 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados, 115 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 269 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de INH evaluable, 29 y 3 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 15 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

Tabla 9: Rendimiento global de INH congelada en comparación con el RM (cultivo/DST)

	Esputo sin tratar	Esputo procesado
Sensibilidad global	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Especificidad global	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Un total de 643 muestras de esputo sin tratar y 678 muestras de esputo procesadas se basaron en muestras de esputo y resultados de BD MAX MDR-TB aptos. Se repitió un resultado inicial de BD MAX MDR-TB no registrable. La tabla 10 resume las tasas de resultados de MTB No resuelto, Indeterminado e Incompleto por tipo de muestra.

Tabla 10: Tasas de MTB UNR, IND, INC congelados y no registrables combinados por tipo de esputo

Tipo de muestra	MTB No resuelto (UNR)		Indeterminado (IND)		Incompleto (INC)		Total no notificable (UNR+IND+INC)	
	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)
Esputo sin tratar	2,5 % (16/643) (1,5 %, 4,0 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)	3,1 % (20/643) (2,0 %, 4,8 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/643) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	5,6 % (36/643) (4,1 %, 7,7 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)
Esputo procesado	0,7 % (5/678) (0,3 %, 1,7 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,2 % (8/678) (0,6 %, 2,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/678) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,9 % (13/678) (1,1 %, 3,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)

Las características de rendimiento clínico de la prueba BD MAX MDR-TB se determinaron en un segundo estudio de investigación multicéntrico. El estudio utilizó muestras frescas recogidas prospectivamente de cuatro países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB. Se inscribió a los participantes del estudio en el grupo de detección de casos si se sospechaba que tenían tuberculosis (TB), tenían al menos 18 años de edad y, o bien no habían recibido tratamiento antituberculoso, o bien habían recibido menos de tres (3) días de tratamiento en los últimos seis (6) meses. Se inscribió a los participantes del estudio en el grupo de TB farmacorresistente si se sospechaba que tenían tuberculosis (TB), tenían al menos 18 años y cumplían al menos uno de los criterios siguientes: i) TB pulmonar conocida, con sospecha de fallo del tratamiento, ii) antecedentes de TB farmacorresistente y de tratamiento anti-TB durante 3 meses o más, iii) TB pulmonar confirmada mediante microbiología con resistencia a RIF documentada que habían recibido tratamiento anti-TB durante 31 días o menos.

Las características de rendimiento de MTB se determinaron únicamente para la población del grupo de detección de casos. Para la determinación de las características de rendimiento de resistencia a RIF e INH se combinaron ambas poblaciones. Cada muestra de esputo fresca se dividió en dos (2) partes: una parte para procesar por el método digestivo NALC/NaOH⁷ (procesada) y la otra parte para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Cada uno de los cuatro (4) centros aplicaron la prueba BD MAX MDR-TB a las partes procesadas y sin tratar de las muestras y el método de referencia (RM) al esputo procesado, que consistió en cultivo líquido seguido de una prueba de sensibilidad farmacológica (DST) y un test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) Cepheid Xpert MTB/RIF. BD realizó una secuenciación bidireccional de una región del gen *rpoB* para confirmar los resultados de resistencia a RIF detectados en el NAAT. Para MTB, bien el cultivo o el NAAT debían ser positivos para obtener un RM positivo. Ambos métodos debían ser negativos para obtener un RM negativo. Para la resistencia a RIF, bien el DST o el NAAT, seguido por secuenciación bidireccional, debían ser positivos para obtener un RM positivo. Ambos métodos debían ser negativos para obtener un RM negativo. Para INH, el RM fue solo el cultivo/DST. Se realizaron tinciones de Ziehl-Neelsen y auramina O en partes procesadas y sin tratar.

En total, se inscribieron 1091 y 11 sujetos en el estudio en el grupo de detección de casos y en el grupo de TB farmacorresistente, respectivamente. Del total, 1076 y 10 sujetos cumplían los criterios del protocolo en el grupo de detección de casos y en el grupo de TB farmacorresistente, respectivamente. Un total de 1053 y 10 pacientes del grupo de detección de casos y del grupo de TB farmacorresistente, respectivamente, proporcionaron una muestra de esputo que cumplía los requisitos. Algunas muestras se excluyeron del estudio debido a su manipulación y procesamiento inadecuados, a una cantidad de muestra insuficiente y a la ausencia de resultados de BD MAX correspondientes. Además, una muestra era demasiado vieja para el análisis. Un total de 1033 muestras de esputo sin tratar y 1034 muestras de esputo procesadas cumplieron los requisitos de BD MAX MDR-TB. De ellas, se incluyeron 889 esputos sin tratar y 899 esputos procesados de 911 pacientes en los cálculos de características de rendimiento. Se incluyeron 489 varones y 422 mujeres en las características de rendimiento. Se retiraron de los cálculos de datos clínicos las muestras que daban un resultado de RM no apto o ausencia de dicho resultado, o la ausencia de un resultado de BD MAX. Se repitió cualquier resultado BD MAX inicial no registrable.

En la tabla 11 se resume la prevalencia obtenida para cada diana por país.

Tabla 11: Prevalencia en fresco de resistencia a MTB, RIF e INH por país

País de recogida	Prevalencia de RM					
	MTB	RIF	INH	Solo resistente a RIF (sensible a INH) ^a	Solo resistente a INH (sensible a RIF) ^a	Resistente a RIF y resistente a INH ^a
India	43,6 % (58/133)	4,9 % (2/41)	14,0 % (7/50)	0,0 % (0/41)	9,8 % (4/41)	4,9 % (2/41)
Perú	56,6 % (151/267)	11,5 % (15/130)	15,6 % (22/141)	3,1 % (4/129)	7,8 % (10/129)	7,8 % (10/129)
Sudáfrica	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Uganda	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
Total	33,7 % (331/981)	7,5 % (20/265)	11,1 % (33/297)	2,3 % (6/264)	6,4 % (17/264)	4,9 % (13/264)

^a El denominador es todas las muestras que dan un resultado POS/NEG registrable para el RM de RIF compuesto (cultivo/DST más NAAT y secuenciación bidireccional) y el RM de INH (cultivo/DST).

En las tablas 12 y 13 se resume el rendimiento de MTB estratificado mediante métodos de tinción de auramina O y Ziehl-Neelsen cuando el método se aplica al esputo sin tratar y procesado, respectivamente.

Tabla 12: Sensibilidad en fresco a MTB estratificada mediante métodos de tinción de auramina O y Ziehl-Neelsen cuando el método de tinción se aplicó al esputo sin tratar

Métodos de tinción aplicados al esputo sin tratar	Método de auramina O ^a		Método de Ziehl-Neelsen ^b	
	Prueba BD MAX MDR-TB realizada en		Prueba BD MAX MDR-TB realizada en	
	Espudo sin tratar	Espudo procesado	Espudo sin tratar	Espudo procesado
	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)
Sensibilidad frotis pos.	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Sensibilidad frotis neg.	81,5 % (97/119) (73,6 %, 87,5 %)	73,1 % (87/119) (64,5 %, 80,3 %)	85,1 % (126/148) (78,5 %, 90,0 %)	78,4 % (116/148) (71,1 %, 84,2 %)

^aNo se obtuvieron resultados de frotis para 3 muestras con un método de referencia negativo.

^bNo se obtuvieron resultados de frotis para 2 muestras con un método de referencia negativo.

Tabla 13: Sensibilidad en fresco a MTB estratificada mediante métodos de tinción de auramina O y Ziehl-Neelsen cuando el método de tinción se aplicó al esputo procesado

Método de tinción aplicado al esputo procesado	Método de auramina O ^a		Método de Ziehl-Neelsen ^b	
	Prueba BD MAX MDR-TB realizada en		Prueba BD MAX MDR-TB realizada en	
	Espudo sin tratar	Espudo procesado	Espudo sin tratar	Espudo procesado
	Tanto por ciento (IC del 95 %)			
Sensibilidad frotis pos.	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)	99,5 % (213/214) (97,4 %, 99,9 %)	99,5 % (193/194) (97,1 %, 99,9 %)	99,5 % (191/192) (97,1 %, 99,9 %)
Sensibilidad frotis neg.	75,3 % (61/81) (64,9 %, 83,4 %)	61,7 % (50/81) (50,8 %, 71,6 %)	79,6 % (82/103) (70,8 %, 86,3 %)	69,9 % (72/103) (60,5 %, 77,9 %)

^aNo se obtuvieron resultados de frotis para 2 muestras con un método de referencia negativo.

^bNo se obtuvieron resultados de frotis para 3 muestras con un método de referencia negativo.

La tabla 14 resume la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra y centros de análisis de recogida para MTB. Las tablas 15 y 16 resumen la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra para resistencia a RIF e INH.

Tabla 14: La sensibilidad y la especificidad en fresco a MTB en comparación con el RM compuesto (cultivo más NAAT)

Centro	Espudo sin tratar		Espudo procesado	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
	Tanto por ciento (IC del 95 %)			
Sudáfrica	91,2 % (31/34) (77,0 %, 97,0 %)	99,3 % (265/267) (97,3 %, 99,8 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)	95,9 % (260/271) (92,9 %, 97,7 %)
Uganda	92,2 % (71/77) (84,0 %, 96,4 %)	98,7 % (148/150) (95,3 %, 99,6 %)	87,0 % (67/77) (77,7 %, 92,8 %)	98,7 % (153/155) (95,4 %, 99,6 %)
India	98,0 % (49/50) (89,5 %, 99,6 %)	95,6 % (65/68) (87,8 %, 98,5 %)	92,0 % (46/50) (81,2 %, 96,8 %)	91,3 % (63/69) (82,3 %, 96,0 %)
Perú	91,2 % (124/136) (85,2 %, 94,9 %)	99,1 % (106/107) (94,9 %, 99,8 %)	90,4 % (122/135) (84,2 %, 94,3 %)	98,2 % (107/109) (93,6 %, 99,5 %)
General	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)

De los 275 más 3 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos sin tratar del grupo de detección de casos y del grupo de resistencia, 44 tenían un método de referencia de RIF compuesto no evaluable. De las 234 muestras con resultados positivos verdaderos de MTB con un RM de RIF evaluable, 16 y 3 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 9 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

De los 263 más 3 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados del grupo de detección de casos y el grupo de resistencia, 36 tenían un método de referencia de RIF compuesto no evaluable. De las 230 muestras con resultados positivos verdaderos de MTB con un RM de RIF evaluable, 28 y 4 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 13 y 1 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

Tabla 15: Rendimiento global de RIF en fresco en comparación con el RM compuesto de cultivo/DST más NAAT y secuenciación bidireccional

	Espuito sin tratar	Espuito procesado
Sensibilidad global	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Especificidad global	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^aDe las 17 muestras resistentes a RIF, 7 fueron sensibles a RIF DST o no evaluables, pero con Xpert MTB/RIF se detectó resistencia a RIF y la secuenciación bidireccional confirmó la resistencia. Las muestras con resistencia detectada fueron L511P, D516Y, D516F, H526N y L533P.

^bDe las 16 muestras resistentes a RIF, 6 fueron sensibles a RIF DST, pero con Xpert MTB/RIF se detectó resistencia a RIF y la secuenciación bidireccional confirmó la resistencia. Las muestras con resistencia detectada fueron L511P, D516Y, D516F y L533P.

De los 275 más 3 resultados positivos verdaderos de MTBC con esputos sin tratar del grupo de detección de casos y el grupo de resistencia, 26 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 252 muestras positivas verdaderas de MTBC con un RM de INH evaluable, 22 y 8 muestras tenían un resultado inicial de MTBC POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 17 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTBC POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

De los 263 más 3 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados del grupo de detección de casos y el grupo de resistencia, 23 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 243 muestras positivas verdaderas de MTB con un RM de INH evaluable, 35 y 12 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 19 y 10 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

Tabla 16: Rendimiento global de INH en fresco en comparación con el RM (cultivo/DST)

	Espuito sin tratar	Espuito procesado
Sensibilidad global	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Especificidad global	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Un total de 1033 muestras de esputo sin tratar y 1034 muestras de esputo procesadas se basaron en muestras de esputo y resultados de BD MAX MDR-TB aptos. Se repitió un resultado inicial de BD MAX MDR-TB no registrable. La tabla 17 resume las tasas de resultados de MTB No resuelto, Indeterminado e Incompleto por tipo de esputo.

Tabla 17: Tasa de MTB UNR, IND, INC y total de no registrables en fresco por tipo de esputo

Tipo de muestra	MTB No resuelto (UNR)		Indeterminado (IND)		Incompleto (INC)		Total no notificable (UNR+IND+INC)	
	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)
Espuito sin tratar	3,8 % (39/1033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1020) (1,4 %, 3,2 %)
Espuito procesado	2,7 % (28/1034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1022) (0,4 %, 1,5 %)

Inclusividad analítica

En este estudio se incluyeron diversas cepas de las dianas de la prueba BD MAX TB-MDR. Como criterios de selección de las cepas se tuvieron en cuenta aislados de resistencia y susceptibles a rifampicina e isoniazida de diferentes ubicaciones geográficas. En este estudio se incluyeron una combinación de organismos cuantificados, lisados térmicos de células (adquiridos mediante recogida pública de Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Instituto de Medicina Tropical (BCCM/ITM)) y ADN genómico. Se analizaron 44 cepas bien caracterizadas de *M. tuberculosis* para la detección de RIF/INH con la prueba BD MAX MDR-TB (tablas 18 y 19). Las cepas analizadas para la inclusividad de especies del complejo de *M. tuberculosis* fueron: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabla 20).

Tabla 18: Análisis de resistencia con la prueba BD MAX MDR-TB con lisados térmicos de células

ID de cepa	Origen	Resistencia a la rifampicina ^a		Resistencia a la isoniacida ^b			Resultado de BD MAX MDR-TB
		R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
971524	Bangladés	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
980166	Bangladés	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
970472	Bangladés	S	WT	R	Ser315Ile	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041204	Corea del Sur	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
041207	Corea del Sur	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
041226	Corea del Sur	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada <i>inhApr</i> NO detectada
041203	Corea del Sur	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada <i>inhApr</i> NO detectada
042763	Filipinas	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
000440	Kazajistán	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada <i>inhApr</i> NO detectada
020115	Georgia	S	WT	R	WT	C-15T	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
042928	España	S	WT	R	Ser315Asn	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041668	Alemania	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
992092	Francia	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041655	Bolivia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041290	Brasil	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada

ID de cepa	Origen	Resistencia a la rifampicina ^a		Resistencia a la isoniacida ^b			Resultado de BD MAX MDR-TB
		R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
041281	Brasil	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	Resistencia a RIF e INH detectada ^c Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041289	Brasil	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
042611	Perú	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
040850	Sudáfrica	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
041086	Ruanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
991451	Congo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada

^a R = resistente a rifampicina, S = sensible a rifampicina, WT = tipo silvestre, sin cambio de nucleótido o codón

^b R = resistente a isoniacida, S = sensible a isoniacida, WT = tipo silvestre, sin cambio de nucleótido o codón

^c Fenotípicamente susceptible a INH pero resistente a INH por secuencia de ADN y BD MAX MDR-TB

Tabla 19: Análisis de resistencia con prueba BD MAXTM MDR-TB con BD Mycobacterium aislados de almacén

ID de cepa	Resistencia a la rifampicina		Resistencia a la isoniacida			Resultado de BD MAX MDR-TB
	R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF ^e e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB047	R	delección de codón 519 (AAC)	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada

ID de cepa	Resistencia a la rifampicina		Resistencia a la isoniacida			Resultado de BD MAX MDR-TB
	R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada, resistencia a INH no registrable ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada

^a ADN genómico

^b Fenotípicamente susceptible a INH pero INH no registrable por secuencia de ADN y BD MAX MDR-TB

^c El 20 % de las réplicas de análisis dieron un resultado de RIF no registrable para el aislado TB010 en la concentración analizada. La mutación Ser531Leu se detectó correctamente en el aislado TB053; por tanto, el TB010 no se analizó en mayores concentraciones.

Tabla 20: Inclusividad de *M. tuberculosis*

Microorganismo del complejo MTB	ID de cepa
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ^b	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedi</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Lisado térmico de células

^b ADN genómico

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica (límite de detección o LdD) de la prueba BD MAX MDR-TB se determinó del modo siguiente: Se prepararon y cuantificaron aislados de *M. tuberculosis* y del microorganismo *M. bovis* BCG (bacilo de Calmette-Guérin) antes de su inclusión en este estudio. Los microorganismos se transfirieron a un tubo de muestra que ya contenía esputo tratado con STR o una pastilla de esputo con un resultado negativo predeterminado para todas las dianas detectadas por la prueba BD MAX MDR-TB. Se analizó un LdD putativo para cada microorganismo con un mínimo de 36 réplicas por tipo de muestra (esputo o pastilla de esputo), utilizando 3 lotes de producción distintos de la prueba BD MAX MDR-TB. El LdD de un microorganismo específico se confirmó analizando al menos 20 réplicas adicionales con la concentración LdD determinada. La sensibilidad analítica (LdD) se definió como la menor concentración a la que se espera que el 95 % o más de todas las réplicas arrojen un resultado positivo (consulte la tabla 21).

Tabla 21: Límite de detección de la prueba BD MAX MDR-TB

Microorganismo (cepa)	LdD reclamado	Espuito (UFC/ml)	Pastilla de espuito (UFC/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Resistencia	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Resistencia	6,0	

Especificidad analítica (reacciones cruzadas y exclusividad)

La prueba BD MAX MDR-TB se realizó en muestras con especies relacionadas filogenéticamente y otros microorganismos (bacterias, virus y levaduras) que pueden aparecer en las muestras de espuito. Las células bacterianas y levaduras se analizaron en tubos de tampón de muestras a $\geq 1 \times 10^6$ células/ml o UFC/ml y *Chlamydia* a $>1 \times 10^6$ CE/ml, en espuitos humanos tratados con STR. Las especies de virus, bacterias y levaduras no adquiridos fácilmente se sometieron a análisis *in silico* con cada diana de la prueba MDR-TB. En total, se analizaron 114 microorganismos que se enumeran en la tabla 22. Los microorganismos sometidos a análisis *in silico* se enumeran en la tabla 23. Todas las cepas bacterianas y levaduras analizadas produjeron resultados negativos con la prueba BD MAX MDR-TB.

Tabla 22: Resultados de especificidad de la prueba BD MAX MDR-TB (bacterias, levaduras y virus)

Microorganismo		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Bordetella parapertussi</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Streptococcus criceti</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Streptococcus equi</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	<i>Streptococcus equinus</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Escherichia coli</i> productora de CTX-M-15 ESBL	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria sicca</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>

Microorganismo	
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>

Tabla 23: Análisis *in silico* de BD MAX MDR-TB

Microorganismo	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Virus de inmunodeficiencia humana	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Virus de la influenza humano (Tipo A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Virus de la influenza humano (Tipo B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Metapneumovirus humano	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Virus de la parainfluenza humano Tipo 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Virus de la parainfluenza humano Tipo 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Virus de la parainfluenza humano Tipo 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Virus de la parainfluenza humano Tipo 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Virus de las paperas	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Virus respiratorio sincitial	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Virus de la rubéola	<i>Rhizopus</i> spp.
Virus del sarampión	<i>Scedosporium</i> spp.
Virus de la varicela-zóster	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a Los cebadores necesarios para la amplificación del ADN diana en *M. obuense* y *M. shimoidei* también tienen varias discrepancias de emparejamiento de base, reduciendo así la eficiencia de la amplificación de estas dianas.

Sustancias causantes de interferencias

Se evaluaron treinta y cuatro (34) sustancias biológicas y químicas que ocasionalmente pueden estar presentes en esputo humano para determinar su posible interferencia con la prueba BD MAX MDR-TB. Se analizaron sustancias a los niveles descritos en la tabla 24 más abajo, tanto en presencia como en ausencia de *M. bovis* BCG a 2x el LdD de MTBC. De las 34 sustancias analizadas, solo una sustancia, mucina al 5 %, demostró inhibición en la prueba. Cuando la mucina se diluyó al 1,5 %, ya no se apreciaba inhibición. No se observaron otras interferencias notificables con las otras sustancias analizadas (consulte la tabla 24).

Tabla 24: Sustancias endógenas y exógenas analizadas con BD MAX MDR-TB

Sustancia	Resultado	Sustancia	Resultado
Lidocaína (12 µg/ml)	NI	Fenilefrina (50 % v/v)	NI
Mupirocina (5 % p/v)	NI	Oximetazolina (20 % v/v)	NI
Estreptomina (25 µg/ml)	NI	Spray nasal de cloruro sódico (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % p/v)	NI
Sangre humana (40 % v/v)	NI	Benzocaína (5 % p/v)	NI
Acido gástrico (100 %)	NI	Guaifenesina (5 mg/ml)	NI
ADN humano (1,0E+6 células/ml)	NI	Cloruro de cetilpiridinio (0,5 %)	NI
Leucocitos humanos (100 % capa leucocítica)	NI	Nicotina (4 µg/ml)	NI
Mucina (5 %)	I ^a	Tobramicina (24 µg/ml)	NI
Listerina (20 % v/v)	NI	Amoxicilina (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrina (1 mg/ml)	NI	Levofloxacino (5 mg/ml)	NI
Aceite del árbol del té (1 % v/v)	NI	Pentamidina (300 ng/ml)	NI
Hidrastis (100 %)	NI	Isoniazida (50 µg/ml)	NI

Sustancia	Resultado	Sustancia	Resultado
Sulfato de albuterol (100 µg/ml)	NI	Rifampicina (120 µg/ml)	NI
Budesonida (12,8 µg/ml)	NI	Pirazinamida (500 µg/ml)	NI
Fluticasona (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 torunda/1,67 ml de muestra de esputo)	NI	Estreptomina (25 µg/ml)	NI

NI: No se produjo interferencia destacable con la prueba BD MAX MDR-TB.

I: Se produjo interferencia destacable con la prueba BD MAX MDR-TB.

^a Concentración máxima a la que no se observó interferencia de 1,5 % p/v.

Infección mixta/interferencia competitiva

El estudio de infección mixta/interferencia competitiva se diseñó para evaluar la capacidad de la prueba BD MAX MDR-TB para detectar resultados positivos bajos en presencia de microorganismos de tuberculosis no micobacteriana (NTM) que pueden estar presentes en esputo humano. Se analizaron cuatro (4) organismos a alta concentración (1×10^6 células/ml de esputo) mezclados con *M. bovis* BCG at 2x el LdD de MTBC. Los microorganismos analizados fueron *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. malmoense*. MTBC fue detectado correctamente por la prueba BD MAX MDR-TB cuando se combinó con las preparaciones simuladas de infección mixta a concentración de diana alta.

Precisión

La precisión en el propio laboratorio se evaluó para la prueba BD MAX MDR-TB en un (1) centro. La prueba se realizó a lo largo de 12 días, con 2 series por día (realizadas cada una por 2 operadores) para un total de 24 series. Cada panel contenía un tipo silvestre de cepa de *M. tuberculosis* (sensible a RIF e INH) y se preparó en una matriz de esputo sin tratar. Se utilizaron las concentraciones siguientes como niveles de inoculación del microorganismo diana en cada miembro del panel:

- Resistencia positivo moderado (PM): ≥ 2 y $\leq 3x$ LdD
- MTB positivo moderado (PM): ≥ 2 y $\leq 3x$ LdD
- Resistencia positivo bajo (PB): ≥ 1 y $< 2x$ LdD
- MTB positivo bajo (PB): ≥ 1 y $< 2x$ LdD
- Negativo verdadero (NV): muestra negativa (sin diana)

Los resultados del estudio de precisión para muestras NV, de resistencia PM, MTB PM y de resistencia PM mostraron una concordancia del 100 % (tabla 25). Los resultados del estudio de precisión para muestras de resistencia PB mostraron un 98,6 % de concordancia. Todos los resultados iniciales no registrables, excepto uno, se repitieron de acuerdo con las instrucciones del prospecto del paquete. Las muestras que inicialmente dieron un resultado <MTB POS baja> dieron el resultado esperado tras la repetición.

Tabla 25: Resultados del estudio de precisión utilizando un lote de la prueba BD MAX MDR-TB

Categoría	Concordancia con los resultados previstos	
	<i>M. tuberculosis</i> (IC del 95 %)	Resistencia (IC del 95 %)
PM	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)
PB	100 % 72/72 (94,9–100,0)	98,6 % 70/71 (92,4–99,8)
NV ^a	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)

^a Para la categoría de negativo verdadero (NV), la concordancia obtenida indica el porcentaje de resultados negativos.

Reproducibilidad

El estudio de reproducibilidad entre instrumentos se realizó utilizando los mismos paneles descritos arriba para el estudio de precisión.

Se analizaron por triplicado muestras de cada categoría, en cinco (5) días diferentes, por dos (2) técnicos distintos, en tres (3) instrumentos diferentes utilizando un (1) lote de reactivos.

Para el estudio de reproducibilidad entre instrumentos, la concordancia porcentual global fue del 100 % para MTB PM, MTB PB, resistencia PM y NV. La concordancia porcentual global fue del 97,8 % para resistencia PB (tabla 26). La reproducibilidad cuantitativa entre centros y por categoría de muestra se presenta a continuación en la tabla 27.

Tabla 26: Resultados del estudio de reproducibilidad entre instrumentos utilizando un lote de la prueba BD MAX MDR-TB

Categoría	Instrumento 1	Instrumento 2	Instrumento 3	General	
				Concordancia	IC del 95%
NV	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
MTB PB	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Resistencia PB	100 % (30/30)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	97,8 % (87/89)	(92,2–99,4)
MTB PM	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Resistencia PM	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Tabla 27: Resultados numéricos subyacentes generales de puntuación CT del estudio de reproducibilidad entre instrumentos

Variable	Categoría	Concordancias/N	Media	Intraserie		Entre series del mismo día		Entre días		Entre instrumentos		General	
				DE	%CV	DE	%CV	DE	%CV	DE	%CV	DE	%CV
Puntuación MTB1 de Ct.	PM	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	PB	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Puntuación MTB2 de Ct.	PM	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	PB	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

NOTA: los valores mostrados son los obtenidos para la diana en las muestras que dieron un resultado MTB detectada.

Para el estudio de reproducibilidad entre lotes, se analizaron tres réplicas de muestras de cada categoría con tres lotes de reactivos en un solo instrumento, con 2 series al día durante cinco días. Los paneles utilizados fueron los mismos que se describen en la sección

"Precisión" anterior. Los resultados de 5 días del estudio entre instrumentos se utilizaron para componer los datos de un lote de reactivos para el estudio entre lotes. Para la reproducibilidad entre lotes, la concordancia porcentual general fue del 98,9 % para las categorías MTB PM, MTB PB y resistencia PM, 96,6 % para resistencia PB y 100 % para NV, respectivamente (tabla 28).

Tabla 28: Resultados del estudio de reproducibilidad entre lotes utilizando tres lotes de la prueba BD MAX MDR-TB

Categoría	Lote 1	Lote 2	Lote 3	General	
				Concordancia	IC del 95 %
NV	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 %, 100 %)
MTB PB	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Resistencia PB	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	96,6 % (86/89)	(90,6 %, 98,8 %)
MTB PM	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Resistencia PM	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Contaminación por arrastre y contaminación cruzada

Se realizó un estudio para investigar la contaminación por arrastre intraserial y entre series al mismo tiempo que se procesaron muestras con cargas bacterianas altas de MTBC en la prueba BD MAX MDR-TB. El panel positivo consistió en organismos MTBC añadidos a esputo tratado con STR a una concentración de 1×10^6 UFC/ml. Los miembros negativos del panel no contenían ningún organismo MTBC. Se analizaron doce (12) réplicas del miembro positivo alto del panel y 12 del miembro negativo en cada serie, alternando las muestras positivas y negativas. Se analizaron un total de 9 series, cada una de ellas con 24 muestras, con varios instrumentos. De las 108 muestras negativas analizadas en el estudio, una muestra produjo un resultado positivo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO, 2017.
2. World Health Organization. Framework of Indicators and Targets for Laboratory Strengthening under the End TB Strategy Geneva: WHO, 2016.
3. Pai M, Schito M. *Tuberculosis* diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. *J Infect Dis* 2015; 211 Suppl 2:S21-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to the latest edition).
5. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wislon D.E. (eds) (2009). HHS Publication No. (CDC) 21–1112.
6. Leber, Amy L. (ed.) 2016. *Clinical Microbiology Handbook*. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
7. Kent PT, Kubica GP 1985. *Public Health Mycobacteriology – A Guide for the Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
8. BD MAX System User's Manual (refer to the latest version) BD Life Sciences, Sparks, MD 21152 USA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases*; Approved Guideline. Document MM3 (refer to the latest edition).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. *User Protocol for Evaluation of Qualitative Test performance*; Approved Guideline, Document EP12 (refer to the latest edition).

Historial de modificaciones

Revisión	Fecha	Resumen de modificaciones
(08)	2019-06	Se ha actualizado la columna R/S del ID de cepa TB112 en la tabla 19. Se ha actualizado el límite de detección en esputo (UFC/ml) del complejo MTBC del microorganismo <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) en la tabla 21.
(09)	2020-05	Las instrucciones de uso impresas se han convertido a formato electrónico y se ha añadido la información de acceso para obtener el documento desde bd.com/e-labeling . Se ha clarificado el uso previsto. Se ha añadido información adicional a la sección Reactivos y materiales. Se han actualizado las figuras 1, 2 y 3. Se ha añadido una limitación sobre pacientes pediátricos. Se ha actualizado y clarificado la sección Características de rendimiento. Se han actualizado las direcciones de los patrocinadores de Australia y Nueva Zelanda.
(10)	2020-11	Se ha actualizado la información de GHS en la sección «Advertencias y precauciones». Se han revisado las tablas de rendimiento de acuerdo con una mejora de la detección de la resistencia a RIF aplicada en el software. Este cambio ha provocado la actualización de los números de detección de RIF en las tablas 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 y 28 (y en relación con estas).

Es posible que algunos de los símbolos que figuran a continuación no se apliquen a este producto.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabricante / Atқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Използвайте до / Spółfujcie do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použít do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати долине / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mėnesio pabaiga)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mėneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av måneden)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
 AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
 PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katanor nómiri / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovan predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Автура Топлиуѓу Yetkilil Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszközök / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisais / Medicinas ierices, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska rombicka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Dijagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμό θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturpiirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperaturuancu šekrety / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperaturās ierobežojumi / Temperatururimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ograničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (lot) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Ineholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> testhez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> testleri үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Inholder tilstrækkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținutul suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізу: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Luegeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / He izpolzvajete oprakovane / Ne pouzivate oprakovane / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korvult / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / He ispolzovat povtorno / Ne pouzivate oprakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återvändas / Tekrar kullanmayın / He використувувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sērijas numurs / Serie nummer / Numer serjyny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vientigi IVD darbišas novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики ин витро / Určenie iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans deęerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估
 For US: "For Investigational Use Only"



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттин идентификациялык нөмүрү / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacijenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чуливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, kásitsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сыңгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkités atsargiai. / Trausls; rīkoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放

 bd.com/e-labeling



Servicio técnico: póngase en contacto con el representante local de BD o visite bd.com.



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, Maryland 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:

Becton Dickinson Pty Ltd.
66 Waterloo Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia

New Zealand Sponsor:

Becton Dickinson Limited
14B George Bourke Drive
Mt. Wellington Auckland 1060
New Zealand

BD, the BD Logo, BBL, MAX, MGIT, and MycoPrep are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2020 BD. All rights reserved.