

Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Panther™ System)

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

Información general	2
Usado previsto	2
Resumen y explicación de la prueba	2
Principios del procedimiento	3
Resumen de seguridad y rendimiento	3
Advertencias y precauciones	4
Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos	6
Recogida y almacenamiento de especímenes	7
Panther System	9
Reactivos y materiales suministrados	9
Material necesario que debe adquirirse por separado	11
Procedimiento de la prueba del Panther System	12
Notas de procedimiento	14
Procedimientos de control de calidad	15
Interpretación de la prueba	17
Limitaciones	18
Resultados previstos del Panther System: prevalencia del mRNA del HPV de alto riesgo	19
Rendimiento del ensayo en el Panther System	20
Bibliografía	51
Información de contacto e historial de revisiones	52

Información general

Uso previsto

El Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima™ HPV 16 18/45) es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección cualitativa del RNA mensajero (mRNA) viral E6/E7 del virus del papiloma humano (HPV) 16, 18 y 45 en muestras de cuello uterino de mujeres con resultados positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV). El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay puede diferenciar el HPV 16 del HPV 18 o el HPV 45, pero no diferencia entre el HPV 18 y el HPV 45.

El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay se puede utilizar para analizar los siguientes tipos de muestras en el Panther System: muestras de cuello uterino recogidas en viales ThinPrep™ Pap Test que contienen solución PreservCyt™ antes o después del procesamiento de Papanicolaou, muestras de cuello uterino recogidas con el kit de recogida y transporte de muestras de cuello uterino Aptima, o muestras de cuello uterino recogidas en fluido conservante SurePath.

El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay está indicado para la detección rutinaria de cáncer de cuello uterino. Las mujeres con resultados positivos o negativos en los tipos de HPV 16, 18 o 45 deben ser evaluadas y se les debe hacer un seguimiento de acuerdo con las pautas médicas profesionales, la evaluación de detección del profesional sanitario, el historial médico y otros factores de riesgo para evaluar el riesgo de displasia cervical y cáncer.

Resumen y explicación de la prueba

El cáncer de cuello uterino es uno de los más frecuentes en mujeres de todo el mundo. El HPV es el agente etiológico responsable de más del 99 % de todos los cánceres de cuello uterino.^{1,2,3} El HPV es un virus DNA de transmisión sexual frecuente, que abarca más de 100 genotipos.¹

El genoma vírico del HPV es un DNA bicatenario circular de aproximadamente 7900 pares de bases de longitud. El genoma contiene ocho marcos de lectura abiertos que se superponen. Existen seis genes precoces (E), dos genes tardíos (L) y una larga región de control que no se traduce. Los genes L1 y L2 codifican para las proteínas principal y secundaria de la cápside. Los genes precoces regulan la replicación vírica del HPV. Los genes E6 y E7 de los genotipos de HPV de alto riesgo son oncogenes conocidos. Las proteínas que se expresan a partir del mRNA policistrónico E6/E7 alteran las funciones de las proteínas del retinoblastoma y p53 celular, ocasionando la interrupción de los puntos de comprobación del ciclo celular y la inestabilidad del genoma celular.^{1,4}

Hay catorce genotipos del HPV que se consideran patógenos o de alto riesgo para la progresión del cáncer de cuello uterino.⁵ Numerosos estudios han vinculado los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 con la progresión de la enfermedad.^{2,6,7} Las mujeres que tienen una infección persistente con uno de estos tipos tienen un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma o una displasia grave de cuello uterino.^{5,8}

Los estudios han demostrado que los diferentes tipos de HPV de alto riesgo confieren diferentes niveles de riesgo de desarrollar carcinoma o displasia grave de cuello uterino. En todo el mundo, los tipos de HPV 16, 18 y 45 se asocian a aproximadamente el 80 % de todos los cánceres invasivos de cuello uterino.^{7,10} Estos tres tipos se encuentran en el 75 % de todos los carcinomas escamosos y el tipo 16 está presente en la mayoría (el 85 %) de estas infecciones. En los adenocarcinomas, los tipos 16, 18 y 45 del HPV se encuentran en entre el 80 y el 94 % de los casos, y los tipos 18 y 45 están presentes en casi la mitad de estas infecciones.^{7,10} Se ha descrito una asociación entre la presencia del HPV tipo 18 en estadios precoces del cáncer cervicouterino y un mal pronóstico.¹¹ Los tipos 18 y 45 del HPV están subnotificados en las lesiones precancerosas, lo que puede deberse a la presencia de lesiones ocultas del canal cervical inaccesibles a la exploración colposcópica.¹² En mujeres infectadas por el HPV de los tipos 16 o 18, el riesgo acumulado de desarrollar cáncer cervicouterino es 10 veces superior en comparación con el riesgo de aparición de la enfermedad debido a otros tipos de alto riesgo.^{13,14,15}

Principios del procedimiento

El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) consta de tres pasos principales, que tienen lugar en un solo tubo: captura específica; amplificación mediada por transcripción (Transcription-Mediated Amplification, TMA) de la diana;¹⁶ y detección de los productos de la amplificación (amplicones) mediante el ensayo de protección de la hibridación (Hybridization Protection Assay, HPA).¹⁷ Los ensayos utilizan un control interno (Internal Control, IC) con el fin de controlar la captura, amplificación y detección de los ácidos nucleicos, así como los errores por parte del usuario o del instrumento.

Las muestras se recogen o transfieren a un tubo que contiene un medio de transporte de muestras (Specimen Transport Media, STM) que lisa las células, libera el mRNA y lo protege frente a la degradación durante el almacenamiento. Cuando se procesa el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), el mRNA diana se aísla de la muestra mediante el uso de oligómeros de captura que están unidos a micropartículas magnéticas. Los oligómeros de captura contienen secuencias complementarias a regiones específicas de las moléculas diana del mRNA del HPV, así como una cadena de residuos de deoxiadenosina. Durante el paso de hibridación, las regiones específicas de la secuencia de los oligómeros de captura se unen a regiones específicas de la molécula diana del mRNA del HPV. El complejo oligómero de captura-diana se captura y se extrae posteriormente de la solución reduciendo la temperatura de la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente. Esta reducción de temperatura permite que se produzca la hibridación entre la región de la deoxiadenosina del oligómero de captura y las moléculas de polideoxitimidina que están unidas covalentemente a las partículas magnéticas. Las micropartículas, incluidas las moléculas diana del mRNA del HPV capturadas unidas a ellas, se desplazan al lateral del tubo de reacción utilizando imanes y se aspira el sobrenadante. Las partículas se lavan para eliminar la matriz de muestras residual que pueden contener inhibidores de amplificación.

Tras completar la captura específica, el mRNA del HPV se amplifica a través de la TMA, que es un método de amplificación de ácidos nucleicos mediada por transcripción que utiliza dos enzimas: transcriptasa inversa de MMLV (virus de la leucemia murina de Moloney) y RNA polimerasa T7. La transcriptasa inversa se utiliza para generar una copia de DNA de la secuencia del mRNA diana, que contiene una secuencia promotora para la RNA polimerasa T7. La RNA polimerasa T7 genera varias copias del amplicón de RNA a partir del molde de copia de DNA.

La detección del amplicón se logra mediante HPA a través de sondas de ácido nucleico monocatenarias con marcadores quimioluminiscentes que son complementarios del amplicón. Las sondas marcadas de ácidos nucleicos hibridan específicamente con el amplicón. El reactivo de selección distingue entre sondas hibridadas y no hibridadas mediante la inactivación del marcador en las sondas no hibridadas. Durante el paso de detección, la luz emitida por los híbridos RNA-DNA marcados se mide como señales de fotones denominadas unidades relativas de luz (Relative Light Units, RLU) en un luminómetro. Los resultados finales del ensayo se interpretan en función de la señal/valor de corte (Analyte Signal/Cutoff, S/CO) del analito.

El IC se añade a cada reacción mediante el reactivo de captura específica. El IC supervisa los pasos de captura específica, amplificación y detección del ensayo. El ensayo de cinética dual (Dual Kinetic Assay, DKA) es el método utilizado para diferenciar entre las señales procedentes del HPV y del IC.¹⁸ El IC y el amplicón del HPV 16 se detectan mediante sondas que tienen una cinética rápida de emisión de la luz (flasher). La señal de IC en cada reacción se discrimina de la señal del HPV 16 por la magnitud de la emisión de luz. Los amplicones específicos del HPV 18 y 45 se detectan utilizando sondas con cinéticas de emisión de luz relativamente más lentas (glower).

Resumen de seguridad y rendimiento

El resumen de seguridad y rendimiento (SSP, por sus siglas en inglés) está disponible en la base de datos europea sobre productos sanitarios (Eudamed), donde está vinculado a los identificadores de dispositivos (UDI-DI básico). Para localizar el SSP del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), consulte la identificación única de producto básica (Basic Unique Device Identifier, BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

Advertencias y precauciones

- A. Para uso diagnóstico *in vitro*.
- B. Para uso profesional.
- C. Para las advertencias y precauciones adicionales específicas relacionadas con el conjunto de instrumentos, consulte el *Manual del usuario del Panther/Panther Fusion System*.

Información sobre los laboratorios

- D. Utilice únicamente el instrumental de laboratorio desechable suministrado o especificado.
- E. Tome las precauciones habituales del laboratorio. No coma, beba ni fume en las áreas de trabajo designadas. Utilice guantes desechables sin talco, protección para los ojos y batas de laboratorio al manipular las muestras y los reactivos del kit. Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit.
- F. **Advertencia: irritantes y corrosivos:** Evite el contacto de los reactivos Auto Detect 2 con la piel, los ojos y las membranas mucosas. Si estos fluidos entran en contacto con la piel o los ojos, lave la zona afectada con agua. Si se produce un vertido de estos fluidos, dilúyalo con agua para limpiarlo.
- G. Las superficies de trabajo, pipetas y otros equipos se deben descontaminar regularmente con solución de hipoclorito de sodio del 2,5 % al 3,5 % (0,35 M a 0,5 M). Consulte *Procedimiento de la prueba del Panther System* para obtener más información.

Información sobre las muestras

- H. Mantenga las condiciones de temperatura apropiadas durante el envío y el almacenamiento de las muestras para garantizar su integridad. No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de envío y almacenamiento distintas de las recomendadas.
- I. Las fechas de caducidad que figuran en los kits y en los tubos de recolección/transferencia de muestras se aplican a la zona de transferencia y no al centro donde se analizan. Las muestras recogidas/transferidas en cualquier momento antes de estas fechas de caducidad son válidas para el análisis siempre que se hayan transportado y almacenado de acuerdo con las instrucciones del prospecto correspondiente, aunque se haya sobrepasado la fecha de caducidad indicada en el tubo de transferencia.
- J. Las muestras pueden ser infecciosas. Tome las precauciones universales al realizar este ensayo. El director del laboratorio debe establecer métodos de manipulación y eliminación adecuados. Solo se debería permitir realizar este procedimiento a personal con la formación debida para manipular materiales infecciosos.
- K. Evite la contaminación cruzada durante los pasos de manipulación de muestras. Asegúrese de que los recipientes de muestras no entren en contacto unos con otros y deseche los materiales usados sin pasarlos por encima de los recipientes abiertos. Cámbiese los guantes si entran en contacto con la muestra.
- L. Una vez realizada la perforación, puede salir líquido de los tapones de los tubos en determinadas condiciones. Consulte *Procedimiento de la prueba del Panther System* para obtener más información.
- M. Las muestras de citología en solución ThinPrep y en medio de recogida y transporte de muestras de cuello uterino (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) Aptima deben rechazarse si el dispositivo de recogida se ha quedado dentro del tubo de muestra.

- N. Las muestras de citología en solución SurePath deben rechazarse si no hay un dispositivo de recogida presente en el vial.

Información sobre los ensayos

- O. Conserve los reactivos a las temperaturas especificadas. El rendimiento del ensayo puede verse afectado por el uso de reactivos almacenados incorrectamente.
- P. Evite la contaminación microbiana y por ribonucleasa de los reactivos.
- Q. No utilice el kit después de su fecha de caducidad.
- R. No intercambie, mezcle ni combine reactivos de ensayo ni calibradores de kits con números de lotes diferentes.
- S. Los fluidos del ensayo Aptima y los reactivos Auto Detect no forman parte del lote maestro; puede utilizarse cualquier lote.
- T. Es necesario mezclar bien los reactivos del ensayo para conseguir resultados del ensayo precisos.
- U. Se deben utilizar puntas con tapones hidrofóbicos.
- V. Algunos reactivos de este kit están etiquetados con símbolos de riesgo y seguridad.

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

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

Reactivo de sonda*SAL DE LITIO DE LAURIL SULFATO AL 35-40 %**ÁCIDO SUCCÍNICO AL 10-15 %**HIDRÓXIDO DE LITIO MONOHIDRATADO AL 10-15 %*

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

P273: evitar su liberación al medio ambiente

P280 – Llevar gafas/máscara de protección

Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos

No utilice los reactivos cuando se haya superado la fecha de caducidad indicada en los viales. Consulte las instrucciones adicionales sobre el almacenamiento a continuación.

A. Los siguientes reactivos se conservan entre 2 y 8 °C (refrigerados) tras recibirlos:

Reactivo de amplificación de HPV 16 18/45

Reactivo enzimático de HPV 16 18/45

Reactivo de sonda de HPV 16 18/45

Reactivo de control interno de HPV 16 18/45

Calibradores positivos de HPV 16 18/45 y calibradores negativos de HPV 16 18/45

B. Los siguientes reactivos se conservan a una temperatura entre 15 y 30 °C (temperatura ambiente):

Solución de reconstitución de amplificación de HPV 16 18/45

Solución de reconstitución de enzimática de HPV 16 18/45

Solución de reconstitución de sonda de HPV 16 18/45

Reactivo de captura específica de HPV 16 18/45

Reactivo de selección de HPV 16 18/45

C. Después de la reconstitución, los siguientes reactivos permanecen estables durante 30 días si se conservan a una temperatura entre 2 y 8 °C:

Reactivo de amplificación de HPV 16 18/45

Reactivo enzimático de HPV 16 18/45

Reactivo de sonda de HPV 16 18/45

D. El reactivo de captura específica de trabajo (Working Target Capture Reagent, wTCR) permanece estable durante 30 días cuando se almacena entre 15 y 30 °C. No refrigerar.

E. Deseche los reactivos reconstituidos y el wTCR sin usar después de 30 días o una vez pasada la fecha de caducidad del lote maestro, lo que suceda primero.

F. Los reactivos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) son estables durante un total acumulado de 72 horas si se conservan cargados en el Panther System.

G. Tanto el reactivo de sonda como el reactivo de sonda reconstituido son fotosensibles. Almacene los reactivos al abrigo de la luz.

H. **No congele los reactivos.**

Recogida y almacenamiento de especímenes

A. Recogida y procesamiento de muestras

Muestras de citología en solución ThinPrep

1. Recoja las muestras cervicouterinas en viales de citología ThinPrep Pap Test con solución PreservCyt con dispositivos de recogida tipo escobilla o cepillo citológico/espátula, siguiendo las instrucciones del fabricante.
2. Antes o después de procesar con el ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor con Autoloader o ThinPrep Genesis Processor, transfiera 1 mL de muestra de citología en solución ThinPrep a un tubo de transferencia de muestras Aptima, siguiendo las indicaciones del prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima.

Muestras de citología en solución SurePath

1. Recoja una muestra de citología en solución SurePath siguiendo las instrucciones de uso de la prueba de citología SurePath Pap o el PrepStain System.
2. Transfiera la muestra de citología en solución SurePath a un tubo de transferencia de muestras Aptima, siguiendo las instrucciones del prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima.

Muestras en el kit de recolección y transporte de muestras de cuello uterino Aptima

Recoja la muestra siguiendo las instrucciones de uso del kit CSCT.

B. Transporte y almacenamiento antes del análisis

Muestras de citología en solución ThinPrep

1. Transporte las muestras de citología en solución ThinPrep a una temperatura de 2 a 30 °C.
2. Las muestras deben transferirse a un tubo de transferencia de muestras Aptima dentro de los 105 días siguientes a su recogida.
3. Antes de la transferencia, las muestras de citología en solución ThinPrep deben conservarse entre 2 y 30 °C, y no deben pasar más de 30 días a temperaturas superiores a 8 °C.
4. Las muestras de citología en solución ThinPrep transferidas al tubo de transferencia de muestras Aptima pueden almacenarse entre 2 y 30 °C durante un período máximo de 60 días.
5. Si es necesario almacenarlas durante más tiempo, las muestras de citología en solución ThinPrep o las muestras de citología en solución ThinPrep diluidas en tubos de transferencia de muestras pueden conservarse entre -70 y -20 °C durante un máximo de 24 meses.

Muestras de citología en solución SurePath

1. Transporte las muestras de citología en solución SurePath a una temperatura de 2 a 25 °C.
2. Las muestras deben transferirse a un tubo de transferencia de muestras Aptima dentro de los 7 días siguientes a su recogida.
3. Antes de la transferencia, las muestras de citología en solución SurePath deben conservarse entre 2 y 25 °C.
4. Las muestras de citología en solución SurePath transferidas al tubo de transferencia de muestras Aptima pueden almacenarse entre 2 y 25 °C durante un período máximo de 7 días.
5. Las muestras SurePath transferidas deben tratarse con la solución de transferencia Aptima antes de analizarlas con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45). Las muestras tratadas pueden almacenarse entre 2 y 8 °C durante un periodo máximo de 17 días antes de su análisis con el ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45. Consulte el prospecto del kit de transferencia de especímenes para obtener más información.

Muestras en el kit de recolección y transporte de muestras de cuello uterino Aptima

1. Transporte y conserve las muestras entre 2 y 30 °C durante un máximo de 60 días.
2. Si es necesario almacenarlas durante más tiempo, las muestras del kit de transporte pueden conservarse entre -70 y -20 °C durante un máximo de 24 meses.

C. Almacenamiento de muestras después de la prueba

1. Las muestras analizadas deben almacenarse boca arriba en una gradilla.
2. Los tubos de muestras deben cubrirse con papel aluminio o con plástico nuevo y limpio.
3. Si es necesario congelar o enviar las muestras analizadas, quite los tapones perforables de los tubos de muestras y sustitúyalos por tapones nuevos no perforables. Si es necesario enviar las muestras para su análisis a otro laboratorio, se deben mantener las temperaturas especificadas. Antes de destapar las muestras anteriormente analizadas y tapadas, se deben centrifugar los tubos de muestra durante 5 minutos a una fuerza centrífuga relativa (Relative Centrifugal Force, RCF) de 420 para llevar todo el líquido al fondo del tubo.

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

Panther System

Reactivos y materiales suministrados

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), 100 pruebas (3 cajas) n.º de cat. 303236

Los calibradores pueden adquirirse por separado. Consulte los números de referencia de las cajas individuales que figuran a continuación.

Caja refrigerada de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45)
(almacenar entre 2 °C y 8°C al recibirla)

Símbolo	Componente	Cantidad
A	Reactivo de amplificación de HPV 16 18/45 <i>Ácidos nucleicos no infecciosos liofilizados en solución de tampón con un contenido de agente de carga < 5 %.</i>	1 vial
E	Reactivo enzimático de HPV 16 18/45 <i>Transcriptasa inversa y RNA polimerasa liofilizadas en solución de tampón HEPES con un contenido de reactivo de carga < 10 %.</i>	1 vial
P	Reactivo de sonda de HPV 16 18/45 <i>Sondas de DNA quimioluminiscentes y no infecciosas (< 500 ng/vial) secadas en solución de tampón succinato con < 5 % de detergente.</i>	1 vial
IC	Reactivo de control interno de HPV 16 18/45 <i>Tránsito de RNA no infeccioso en una solución de tampón con < 5 % de detergente.</i>	1 vial

Caja a temperatura ambiente de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay
(almacenar entre 15°C y 30 °C al recibirla)

Símbolo	Componente	Cantidad
AR	Solución de reconstitución de amplificación de HPV 16 18/45 <i>Solución acuosa con conservantes.</i>	1 vial
ER	Solución de reconstitución de enzimática de HPV 16 18/45 <i>Solución de tampón HEPES con un surfactante y glicerol.</i>	1 vial
PR	Solución de reconstitución de sonda de HPV 16 18/45 <i>Solución de tampón succinato con <5 % de detergente.</i>	1 vial
S	Reactivo de selección de HPV 16 18/45 <i>Solución de tampón borato 600 mM con surfactante.</i>	1 vial
TCR	Reactivo de captura específica de HPV 16 18/45 <i>Solución de tampón con oligómeros de captura y fase sólida (< 0,5 mg/mL).</i>	1 vial
	Anillos de reconstitución	3
	Hoja de códigos de barras de lote maestro	1 hoja

Caja de calibradores de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (n.º de cat. 303235)
(almacenar entre 2 °C y 8°C al recibirla)

Símbolo	Componente	Cantidad
PCAL1	Calibrador positivo 1 para HPV 16 18/45 <i>Tránsito in vitro no infeccioso de HPV 18 a una concentración de 750 copias/mL en solución de tampón con < 5 % de detergente.</i>	5 viales
PCAL2	Calibrador positivo 2 para HPV 16 18/45 <i>Tránsito in vitro no infeccioso de HPV 16 a una concentración de 1000 copias/mL en solución de tampón con < 5 % de detergente.</i>	5 viales
NCAL	Calibrador negativo para HPV 16 18/45 <i>Solución de tampón con < 5 % de detergente.</i>	5 viales

Material necesario que debe adquirirse por separado

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

	N.º de cat.
Panther System	303095
Kit del ciclo del Panther	303096
<i>Kit de fluidos del ensayo Aptima (Solución de lavado Aptima, tampón para fluido de desactivación Aptima y reactivo de aceite Aptima)</i>	303014
<i>Kit Auto Detect Aptima</i>	303013
<i>Unidades multitubo (Multi-tube units, MTU)</i>	104772-02
<i>Juego de bolsas de desechos Panther</i>	902731
<i>Tapa del recipiente de desechos Panther</i>	504405
Puntas conductoras de 1000 µL, filtradas, detectoras de líquido y desechables.	901121 (10612513 Tecan)
<i>No todos los productos están disponibles en todas las zonas. Póngase en contacto con su representante para obtener información específica para su zona</i>	903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Kit de transferencia de muestras Aptima	301154C
Kit de transferencia de muestras Aptima: imprimibles	PRD-05110
Kit de recolección y transporte de muestras cervicouterinas Aptima	302657
Tapones perforables Aptima	105668
Tapones no perforables de repuesto	103036A
Tapones de repuesto para los kits de 100 pruebas:	
<i>Soluciones de reconstitución del reactivo de amplificación y el reactivo de sonda</i>	CL0041
<i>Solución de reconstitución de reactivo enzimático</i>	CL0041
<i>TCR y reactivo de selección</i>	501604
Lejía, solución de hipoclorito de sodio del 5 al 8,25 % (de 0,7 M a 1,16 M)	—
Guantes desechables sin polvo	—
Cubiertas de bancos de laboratorio con revestimiento de plástico	—
Paños sin pelusa	—
Pipeteador	—
Kit de solución de transferencia Aptima (solo para muestras SurePath)	303658
Materiales opcionales	
	<u>N.º de cat.</u>
Potenciador de lejía para limpieza	302101

Procedimiento de la prueba del Panther System

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

A. Preparación del área de trabajo

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

B. Preparación de reactivos de un nuevo kit

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

1. Para reconstituir los reactivos de amplificación, enzima y de sonda, combine los frascos de reactivo liofilizado con la solución de reconstitución. Si están refrigeradas, permita que las soluciones de reconstitución alcancen la temperatura ambiente antes de usarlas.
 - a. Empareje cada solución de reconstitución con su reactivo liofilizado. Asegúrese de que existe correspondencia de colores en las etiquetas de la solución de reconstitución y del reactivo antes de conectar el anillo de reconstitución.
 - b. Compruebe los números de lote en la Hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que estén emparejados los reactivos adecuados.
 - c. Abra el vial del reactivo liofilizado e inserte con firmeza el extremo ranurado del anillo de reconstitución en la abertura del vial (Figura 1, paso 1).
 - d. Abra la solución de reconstitución correspondiente y ponga el tapón sobre una superficie de trabajo cubierta y limpia.
 - e. Mientras sostiene el frasco de solución sobre la mesa, inserte firmemente el otro extremo del anillo de reconstitución en el frasco (Figura 1, paso 2).
 - f. Invierta lentamente el conjunto de los frascos. Deje que la solución pase del frasco al vial de vidrio (Figura 1, paso 3).
 - g. Agite con una rotación suave la solución del frasco para mezclarla bien. Evite que se forme espuma al agitar el frasco (Figura 1, paso 4).
 - h. Espere a que el reactivo liofilizado pase a la solución y luego invierta de nuevo el conjunto de los frascos, inclinándolos a un ángulo de 45° para reducir al mínimo la formación de espuma (Figura 1, paso 5). Deje que todo el líquido regrese a la botella de plástico.
 - i. Retire el anillo de reconstitución y el vial de vidrio (Figura 1, paso 6).
 - j. Tape el frasco de plástico. Registre las iniciales del usuario y la fecha de reconstitución en la etiqueta (Figura 1, paso 7).
 - k. Deseche el anillo de reconstitución y el vial de cristal (Figura 1, paso 8).

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

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

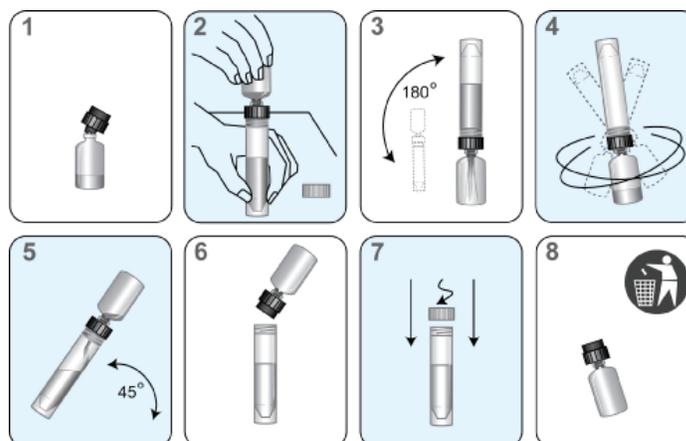


Figura 1. Proceso de reconstitución del Panther System

2. Prepare el reactivo de captura específica de trabajo (wTCR):
 - a. Empareje los frascos apropiados de TCR e IC.
 - b. Compruebe los números de lote de los reactivos en la Hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que estén emparejados los reactivos adecuados en el kit.
 - c. Abra el frasco de TCR y ponga el tapón sobre una superficie de trabajo cubierta y limpia.
 - d. Abra el frasco de IC y vierta todo su contenido en el frasco de TCR. Es normal que quede una pequeña cantidad de líquido en el frasco de IC.
 - e. Tape el frasco de TCR y agite con una rotación suave la solución para mezclar el contenido. Evite que se forme espuma durante este paso.
 - f. Anote las iniciales del usuario y la fecha actual en la etiqueta.
 - g. Deseche el frasco de IC y el tapón.
 - h. Se pueden formar precipitados en el wTCR, lo que puede dar lugar a resultados no válidos debido a errores en la verificación del volumen. El precipitado se puede disolver calentando el wTCR a una temperatura entre 42 y 60 °C durante 90 minutos como máximo. Deje que el wTCR se equilibre a temperatura ambiente antes del uso. No lo utilice si aún hay precipitado.
3. Prepare el reactivo de selección
 - a. Compruebe el número de lote de los reactivos en la hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que forma parte del kit.
 - b. Si el reactivo de selección contiene precipitados, caliéntelo a 60 °C ± 1 °C durante 45 minutos como máximo para facilitar la disolución del precipitado. Mezcle suavemente el frasco cada 5 o 10 minutos. Deje que el que el reactivo de selección se equilibre a la temperatura ambiente antes del uso. No lo utilice si persiste el precipitado o si la solución está turbia.

Nota: Mezcle bien mediante inversión suave todos los reactivos antes de cargarlos en el sistema. Evite que se forme espuma durante la inversión de los reactivos.

- C. Preparación de los reactivos para reactivos reconstituidos previamente
 1. Los reactivos de amplificación, enzima y de sonda previamente reconstituidos deben alcanzar la temperatura ambiente (de 15 a 30 °C) antes de que se inicie el ensayo.
 2. Si el reactivo de sonda reconstituido contiene precipitado que no se disuelve a temperatura ambiente, caliéntelo a una temperatura que no supere los 60 °C entre 1 y 2 minutos. no utilice un reactivo si se produce precipitado o si la solución es turbia.
 3. Si el wTCR contiene precipitado, caliente el wTCR entre 42 °C y 60 °C durante 90 minutos como máximo. Deje que el wTCR se equilibre a temperatura ambiente antes del uso. No lo utilice si aún hay precipitado.

4. Si el reactivo de selección contiene precipitados, caliéntelo a $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 minutos como máximo para facilitar la disolución del precipitado. Mezcle suavemente el frasco cada 5 o 10 minutos. Deje que el que el reactivo de selección se equilibre a la temperatura ambiente antes del uso. No lo utilice si persiste el precipitado o si la solución está turbia.
5. Mezcle bien cada reactivo mediante inversión moderada antes de cargarlo en el sistema. Evite que se forme espuma durante la inversión de los reactivos.
6. No rellene los frascos de reactivo. El Panther System reconocerá y rechazará las botellas que se hayan relleno.

D. Manipulación de muestras

1. Antes del procesamiento, deje que las muestras (calibradores, muestras y cualquier muestra de control de calidad externa proporcionada por el usuario) se equilibren a la temperatura ambiente.
2. **No agite las muestras con un mezclador vórtex.**
3. Inspeccione los tubos de muestras antes de cargarlos en la gradilla. Si un tubo de muestra contiene burbujas o tiene un volumen inferior al observado habitualmente, centrifúguelo durante 5 minutos a una RCF de 420 para asegurarse de que no haya líquido en el tapón.

Nota: Una incorrecta realización del paso 3 puede provocar una descarga de líquido del tapón del tubo de muestra.

E. Preparación del sistema

Prepare el sistema siguiendo las instrucciones del *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Manual del usuario del Panther/Panther Fusion System) y del apartado *Notas de procedimiento* a continuación. Asegúrese de que se utilicen las gradillas para reactivos y los adaptadores de TCR del tamaño adecuado.

Notas de procedimiento

A. Calibradores

1. Para trabajar correctamente con el software del ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45 en el Panther System, se requieren dos réplicas del calibrador negativo y cada calibrador positivo. Se puede cargar un vial de cada calibrador en cualquier posición de la gradilla en un carril del compartimento de muestras en el Panther System. El pipeteo de las muestras comenzará cuando se cumpla una de las dos siguientes condiciones:
 - a. El Panther System está procesando los calibradores positivos y negativos en ese momento.
 - b. Los resultados válidos para los calibradores se registran en el Panther System.
2. Una vez que los tubos de calibradores se hayan pipeteado y se estén procesando para un kit de reactivos específico, las muestras pueden analizarse con el kit de reactivos de ensayo asociado durante un máximo de 24 horas a menos que:
 - a. Los calibradores no sean válidos.
 - b. Se quite el kit de reactivos de ensayo asociado del Panther System.
 - c. El kit de reactivos de ensayo asociado ha superado los límites de estabilidad.
3. Los intentos de pipetear más de dos réplicas de un tubo calibrador pueden dar lugar a errores por volumen insuficiente.

B. Temperatura

La temperatura ambiente se define como de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

C. Talco de guantes

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

Procedimientos de control de calidad

A. Criterios de validez del ciclo

El software determina automáticamente la validez del ciclo. El software invalidará un ciclo si se da alguna de las siguientes condiciones:

- Hay más de una réplica no válida del calibrador negativo.
- Hay más de una réplica no válida del calibrador positivo 1.
- Hay más de una réplica no válida del calibrador positivo 2.
- Hay más de 1 réplica no válida de las 6 réplicas de calibrador combinadas.

Un usuario puede invalidar un ciclo si observan y documentan dificultades técnicas o relacionadas con el usuario o el instrumento durante la realización del ensayo.

Debe repetirse un ciclo no válido. Deben repetirse los ciclos suspendidos.

B. Criterios de aceptación del calibrador

En la tabla siguiente se definen los criterios de RLU para las réplicas de los calibradores negativos y positivos.

	Panther System
Calibrador negativo	
18/45 RLU	≥ 0 y ≤ 60.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 75.000 y ≤ 300.000 RLU
Calibrador positivo 1	
18/45 RLU	≥ 800.000 y $\leq 2.200.000$ RLU
IC/16 RLU	≤ 475.000 RLU
Calibrador positivo 2	
18/45 RLU	≤ 115.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 625.000 y $\leq 4.000.000$ RLU

C. Valor de corte de IC

El valor de corte del IC se determina a partir de la señal CI/analito 16 de las réplicas del calibrador negativo válidas.

$$\text{Valor de corte del IC} = 0,5 \times [\text{RLU media de la señal IC/16 de las réplicas del calibrador negativo válidas}]$$

D. Valor de corte del analito 16

El valor de corte del analito para el HPV 16 se determina a partir de las RLU de la señal IC/16 de las réplicas del calibrador negativo válidas y las réplicas del calibrador positivo 2 válidas.

$$\text{Valor de corte del analito 16} = 2 \times [\text{RLU media de la señal IC/16 de las réplicas del calibrador negativo válidas}] + 0,1 \times [\text{RLU media de la señal IC/16 de las réplicas válidas del calibrador positivo 2}]$$

E. Valor de corte del analito 18/45

El valor de corte del analito para el HPV 18/45 se determina a partir de las RLU de la señal 18/45 de las réplicas del calibrador negativo válidas y las réplicas del calibrador positivo 1 válidas.

$$\text{Valor de corte del analito 18/45} = 1 \times [\text{RLU media de la señal 18/45 de las réplicas del calibrador negativo válidas}] + 0,18 \times [\text{RLU media de la señal 18/45 de las réplicas válidas del calibrador positivo 1}]$$

F. Relación señal/valor de corte (S/CO) del analito 16

El S/CO del analito para el HPV 16 se determina a partir de la RLU de la señal IC/16 de la muestra de prueba y el valor de corte del analito 16 del ciclo.

$$S/CO \text{ del analito 16} = \frac{RLU \text{ de la señal IC/16 de la muestra de prueba}}{\text{valor de corte del analito 16}}$$

G. Relación señal/valor de corte (S/CO) del analito 18/45

El S/CO del analito para el HPV 18/45 se determina a partir de la RLU de la señal 18/45 de la muestra de prueba y el valor de corte del analito 18/45 del ciclo.

$$S/CO \text{ del analito 18/45} = \frac{RLU \text{ de la señal 18/45 de la muestra de prueba}}{\text{valor de corte del analito 18/45}}$$

Interpretación de la prueba

El software de análisis determina automáticamente los resultados de la prueba. El resultado de una prueba puede ser negativo tanto para HPV 16 como para HPV 18/45, negativo para HPV 16 y positivo para HPV 18/45, positivo para HPV 16 y negativo para HPV 18/45, positivo tanto para HPV 16 como para HPV 18/45, o no válido, según se determine por el valor de RLU del IC y las relaciones S/CO, tal como se describe en la siguiente tabla. El resultado de una prueba también puede no ser válido debido a que otros parámetros (p. ej., forma anormal de la curva) se encuentran fuera de los rangos normales esperados. Los resultados no válidos de las pruebas deben repetirse.

Las muestras del kit CSCT pueden diluirse para reducir las posibles sustancias inhibitoras. Diluya 1 parte de la muestra no válida en 8 partes de medio de transporte de muestras (la solución presente en los tubos del kit CSCT); p. ej., 560 µL de muestra en un tubo nuevo del kit CSCT que contenga 4,5 mL de medio de transporte de muestras. Invierta suavemente la muestra diluida para mezclarla; evite la formación de espuma. Pruebe la muestra diluida siguiendo el procedimiento habitual del ensayo.

Nota: No diluya una muestra diluida no válida. Si se obtiene un resultado no válido con una muestra diluida, se debe obtener una muestra nueva del paciente.

Resultado del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Criterio
Negativo - 16 Negativo - 18/45	RLU de IC/HPV 16 \geq valor de corte del IC y S/CO del HPV 16 $< 1,00$ y S/CO del HPV 18/45 $< 1,00$
Negativo - 16 Positivo - 18/45	S/CO del HPV 16 $< 1,00$ y S/CO del HPV 18/45 $\geq 1,00$ y RLU de HPV 18/45 $\leq 3.000.000$
Positivo - 16 Negativo - 18/45	S/CO del HPV 16 $\geq 1,00$ y RLU de IC/HPV 16 $\leq 4.000.000$ y S/CO del HPV 18/45 $< 1,00$
Positivo - 16 Positivo - 18/45	S/CO del HPV 16 $\geq 1,00$ y RLU de IC/HPV 16 $\leq 4.000.000$ y S/CO del HPV 18/45 $\geq 1,00$ y RLU de HPV 18/45 $\leq 3.000.000$
No válido	S/CO del HPV 16 $< 1,00$ y S/CO del HPV 18/45 $< 1,00$ y RLU de IC/HPV 16 $<$ valor de corte del IC o bien RLU de IC/HPV 16 $> 4.000.000$ o bien RLU de HPV 18/45 $> 3.000.000$

Limitaciones

- A. No se ha evaluado el uso de tipos de muestras distintos a los identificados en el apartado de uso indicado.
- B. No se ha evaluado el rendimiento del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en personas vacunadas contra el HPV.
- C. El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) no se ha evaluado en casos de sospecha de abuso sexual.
- D. La prevalencia de la infección por HPV en una población puede afectar al rendimiento. Los valores de predicción positivos disminuyen cuando las pruebas se realizan en poblaciones con una baja prevalencia o en personas sin riesgo de infección.
- E. Las muestras de citología en solución ThinPrep que contengan menos de 1 mL después de la preparación del frotis para citología ThinPrep Pap Test no se consideran adecuadas para el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45).
- F. Los resultados de las pruebas pueden verse afectados por la recogida, conservación o procesamiento inadecuados de las muestras.
- G. El control interno supervisa los pasos de captura específica, amplificación y detección del ensayo. No está concebido como un control de la idoneidad de las muestras de cuello uterino.
- H. Un resultado negativo en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) no excluye la posibilidad de anomalías citológicas, ni de CIN2, CIN3 o cáncer subyacentes o futuros.
- I. El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) proporciona resultados cualitativos. Por lo tanto, no se puede establecer una correlación entre la magnitud de una señal positiva del ensayo y el nivel de expresión de mRNA en una muestra.
- J. La detección del mRNA del HPV de alto riesgo (tipos 16, 18 y 45) depende del número de copias presente en la muestra, y puede verse afectada por los métodos de recogida de muestras, los factores relacionados con el paciente, el estadio de la infección y la presencia de sustancias interferentes.
- K. La infección por HPV no es un indicador de HSIL citológico ni de CIN de grado alto subyacente, y tampoco significa que aparecerá CIN2, CIN3 o cáncer. La mayoría de las mujeres infectadas con uno o más tipos de HPV de alto riesgo no desarrolla CIN2, CIN3 ni cáncer.
- L. Los siguientes productos pueden interferir con el rendimiento del ensayo si están presentes a concentraciones superiores a las especificadas: lubricantes vaginales (que contengan Polyquaternium 15) al 1 % p/v, cremas antimicóticas (que contengan tioconazol) al 0,03 % p/v, mucosidad al 0,3 % p/v, hormonas intravaginales (que contengan progesterona) al 1 % p/v, Trichomonas vaginalis a 3×10^4 células/mL.
- M. Las altas concentraciones de HPV 45 pueden reducir la capacidad del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para detectar la presencia de HPV 16 a bajos niveles.
- N. No se han evaluado los efectos de otras variables potenciales, como el flujo vaginal, el uso de tampones, etc., ni de las variables relacionadas con la recogida de muestras.
- O. El uso de este producto debe limitarse al personal que haya recibido formación sobre el uso del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45).
- P. La contaminación cruzada de las muestras puede dar lugar a resultados falsos positivos. La tasa de arrastre del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System determinada en un estudio no clínico es del 0,19 %.
- Q. Los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos a disposición del clínico.

Resultados previstos del Panther System: prevalencia del mRNA del HPV de alto riesgo

La prevalencia de la infección por HPV de alto riesgo varía notablemente y depende de varios factores, el más importante de los cuales es la edad. La prevalencia del HPV determinada por la detección del DNA del HPV se ha investigado en un gran número de estudios; sin embargo, pocos estudios indican la prevalencia basada en la detección del mRNA oncogénico del HPV. Se incluyó a mujeres de distintos centros clínicos (n=18) que representaban una amplia distribución geográfica y una población diversa (10 estados de Estados Unidos) en un estudio clínico prospectivo conocido como el ensayo CLEAR para evaluar el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV), que detecta 14 tipos de HPV de alto riesgo. Las muestras de las mujeres del ensayo CLEAR con resultados positivo del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se evaluaron en tres centros de análisis con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System un estudio clínico por separado. La prevalencia del HPV 16, 18/45, así como de los 11 tipos de HPV de alto riesgo restantes observados en el ensayo clínico a partir de los resultados de los análisis con el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System, se categorizó en total, por grupo de edad y por centro de análisis. Un resultado negativo del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System indica que no hay presencia de ninguno de los 14 tipos de HPV de alto riesgo, y se designaron como negativos para el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System a efectos de análisis. Los resultados se muestran en la Tabla 1 para las poblaciones ASC-US (células escamosas atípicas de relevancia no determinada) y NILM (negativas para lesiones o tumores intraepiteliales).

Tabla 1: Prevalencia del mRNA del HPV de alto riesgo en las poblaciones por grupo de edad, centro de análisis y todas combinadas

	Tasa de positivos % (x/n)							
	Población ASC-US (≥ 21 años)				Población NILM (≥ 30 años)			
	Pos. para HPV 16	Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	Pos. para los otros 11 tipos HR*	Pos. para HPV 16	Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	Pos. para los otros 11 tipos HR*
Todos	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10.839)	0,5 (49/10.839)	<0,1 (1/10.839)	3,6 (391/10.839)
Grupo de edad (años)								
De 21 a 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N/A	N/A	N/A	N/A
De 30 a 39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4.183)	0,7 (31/4.183)	0 (0/4.183)	5,1 (215/4.183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6.656)	0,3 (18/6.656)	<0,1 (1/6.656)	2,6 (176/6.656)
Centro de análisis**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3.610)	0,4 (16/3.610)	<0,1 (1/3.610)	3,6 (130/3.610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3.614)	0,4 (15/3.614)	0 (0/3.614)	3,6 (130/3.614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3.615)	0,5 (18/3.615)	0 (0/3.615)	3,6 (131/3.615)

N/A = No aplicable, HR = alto riesgo, Pos. = Positivo

Nota: Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System se designaron, para los fines del análisis, como negativas para el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System.

* Tipos 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 del HPV

** En la población NILM, no todos los sujetos con resultados negativos en el ensayo Aptima HPV en el Panther System fueron analizados con el ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45 en el Panther System. Para el análisis por centro, los resultados de estas mujeres se asignaron aleatoriamente a uno de los 3 centros de análisis.

Rendimiento del ensayo en el Panther System

El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se lanzó por primera vez en el Tigris DTS System en 2012. En 2013 se expandieron las indicaciones para el uso del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System. El Panther System es una plataforma de instrumentos alternativa y más pequeña al Tigris DTS System. Ambos sistemas están diseñados para automatizar por completo las pruebas de ácidos nucleicos amplificados de los ensayos de diagnóstico. Se aprovecharon algunas pruebas de rendimiento de los ensayos que se realizaron en el Tigris DTS System para apoyar el rendimiento de los ensayos en el Panther System.

Diseño del estudio clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con muestras de citología en solución ThinPrep

El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System se evaluó utilizando muestras de citología remitidas, recogidas de mujeres que dieron su consentimiento durante el estudio clínico multicéntrico prospectivo en Estados Unidos, conocido como el ensayo CLEAR.

Ensayo CLEAR: Evaluación inicial

El ensayo CLEAR se llevó a cabo para determinar el rendimiento clínico del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Tigris DTS System para la detección de la neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grado 2 o superior (\geq CIN2). El ensayo CLEAR incluyó una evaluación inicial y una evaluación de seguimiento de 3 años. Se incluyó a las mujeres en el estudio ASC-US o en el estudio NILM en función de los resultados de la citología en solución ThinPrep remitidos tras las pruebas de rutina para la detección del cáncer de cuello uterino. La población del estudio ASC-US incluyó a mujeres mayores de 21 años o más con resultados de citología ASC-US, y la población del estudio NILM incluyó a mujeres de 30 años o más con resultados de citología NILM.

Se incluyó a mujeres de 18 centros clínicos, en su mayoría de clínicas de obstetricia y ginecología, con una amplia distribución geográfica, que constituirían una población diversa. En el inicio, se analizaron las muestras de citología sobrantes remitidas tanto con el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Tigris DTS System como con una prueba autorizada por la FDA de DNA del HPV. A continuación, estas muestras se dividieron en alícuotas que se archivaron y almacenaron a -70°C hasta que se analizaron con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System en el ensayo clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45).

Inicialmente, todas las mujeres del estudio ASC-US fueron remitidas para una colposcopia, independientemente de los resultados obtenidos con el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Tigris DTS System y la prueba autorizada por la FDA de DNA del HPV. Se obtuvieron biopsias por legrado endocervical (ECC) o biopsias de cuello uterino en sacabocados (1 biopsia de cada uno de los 4 cuadrantes). En los casos en los que la lesión era visible, se obtuvo una biopsia en sacabocados (método dirigido; 1 biopsia por lesión) y en los cuadrantes sin una lesión visible, la biopsia se obtuvo de la unión escamocolumnar (método aleatorio).

En el estudio NILM, las mujeres con resultados positivos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) o la prueba autorizada por la FDA de DNA del HPV, así como mujeres con resultados negativos en ambos ensayos seleccionadas aleatoriamente, se remitieron para una colposcopia para la evaluación inicial. Se obtuvo una biopsia por ECC de cada mujer que se sometió a colposcopia. Solo se obtuvieron biopsias en sacabocados de las lesiones visibles (método dirigido; 1 biopsia por lesión).

El estado de la enfermedad se determinó mediante un panel de consenso de la revisión histológica, basado en la concordancia de al menos 2 histopatólogos expertos. Los histopatólogos expertos no tuvieron acceso al estado citológico y de HPV de las mujeres, ni a los diagnósticos de los otros histopatólogos. Si los 3 histopatólogos no estaban de acuerdo, estos revisaban los portaobjetos en un microscopio multicabezal con el fin de llegar a un consenso. Los resultados de la prueba del HPV no se mostraron a los investigadores, los médicos ni las mujeres hasta después de la visita de la colposcopia, con el fin de evitar sesgos.

Al comienzo se determinó el rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System para la detección de \geq CIN2 y la neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grado 3 o superior (\geq CIN3) en relación con el estado de la enfermedad cervicouterina determinado al inicio.

Ensayo CLEAR: Evaluación de seguimiento

Las mujeres para el estudio NILM de 14 centros clínicos fueron aptas para participar en la fase de seguimiento de 3 años del estudio si: i) habían tenido una visita de colposcopia como punto de partida y no tenían \geq CIN2, o ii) no habían tenido una visita de colposcopia como punto de partida. La fase de seguimiento del estudio consistió en visitas anuales. Durante estas visitas, se analizaron muestras de cuello uterino de cada mujer, y a algunas de ellas también se les realizó una prueba de HPV autorizada por la FDA. Las mujeres con resultados de citología ASC-US o más graves durante el periodo de seguimiento eran remitidas para una colposcopia con el mismo procedimiento de biopsia y estudio histológico realizado para la evaluación inicial. El estado de la enfermedad cervicouterina en una visita de seguimiento se consideró «negativo» según la citología NILM o, en el caso de las mujeres con resultados anormales para la prueba citológica, según la normalidad o CIN1 por el panel de consenso de la revisión histológica. Se consideró que las mujeres a las que se les detectó \geq CIN2 durante el periodo de seguimiento completaron el seguimiento y no acudieron a las visitas después de la detección de \geq CIN2. Se consideró que las mujeres a las que no se les detectó \geq CIN2 durante el periodo de seguimiento pero acudieron a una visita del estudio en el año de seguimiento 1 y/o en el año de seguimiento 2 y que acudieron a una visita del estudio en el año de seguimiento 3 habían completado el seguimiento.

El objetivo del estudio de seguimiento fue el de comparar el riesgo acumulado de enfermedad cervicouterina a los 3 años en mujeres con resultados iniciales positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y positivos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con el riesgo acumulado de enfermedad cervicouterina a los tres 3 en mujeres con resultados iniciales positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y negativos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45). El estado de la enfermedad cervicouterina a los 3 años se determinó de la siguiente forma:

- Estado positivo de la enfermedad cervicouterina (\geq CIN2 y/o \geq CIN3): mujeres a las que se les detectó \geq CIN2 al inicio o durante el seguimiento.
- Estado negativo de la enfermedad cervicouterina ($<$ CIN2): mujeres que completaron el seguimiento sin detección de \geq CIN2 y a las que no se consideró que tuvieran un estado de la enfermedad cervicouterina «indeterminado».
- Estado de la enfermedad cervical indeterminado: mujeres que tuvieron resultados anormales en la prueba de citología durante el seguimiento y que no obtuvieron un resultado posterior por parte del panel de consenso de la revisión histológica, o mujeres con citología insuficiente en el momento de su última visita.
- Perdidas durante el seguimiento: mujeres que no completaron el seguimiento y que no se consideró que tuvieran un estado de la enfermedad cervicouterina «indeterminado».

El rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para la detección del \geq CIN2 y \geq CIN3 se evaluó en relación con el estado de la enfermedad cervicouterina a los 3 años.

Población ASC-US ≥ 21 años: rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con muestras de citología en solución ThinPrep

En total, hubo 404 mujeres evaluables de 21 años o más con resultados de citología ASC-US y resultados positivos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System cuyas muestras de citología remitidas fueron aptas para analizarse con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System. De ellas, 45 mujeres no contaban con un volumen de muestra de citología remitida suficiente para el análisis y 6 tenían un diagnóstico de enfermedad indeterminado; después de un análisis de los valores faltantes, se excluyeron de los cálculos del rendimiento. Las 353 mujeres evaluables restantes tenían un estado de enfermedad concluyente y resultados válidos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System basados en pruebas reflejas de un resultado positivo de un Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System. Sesenta y siete (67) mujeres tenían ≥CIN2 y 30 tenían ≥CIN3.

De las 353 mujeres evaluables con resultados positivos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System, 118 tuvieron resultados positivos en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System, lo que indica la presencia de HPV 16 o HPV 18/45; 235 tuvieron resultados negativos, lo que indica la presencia de uno o más de los otros 11 tipos de HPV de alto riesgo detectados por el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (es decir, los tipos 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 del HPV). Otras 539 mujeres evaluables de 21 años o más con resultados de citología ASC-US tuvieron resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System. Un resultado negativo del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) indica que no hay presencia de ninguno de los 14 tipos de HPV de alto riesgo, y se designaron como Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) negativo en el Panther System a efectos de análisis. La prevalencia de ≥CIN2 y ≥CIN3 en mujeres evaluables con resultados de citología ASC-US fue del 9,1 % y del 3,8 %, respectivamente. Basándose en las pruebas con el Panther System, los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) por resultado del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y diagnóstico del panel de consenso de la revisión histológica se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Población ASC-US ≥ 21 años: resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) por diagnóstico del panel de consenso de la revisión histológica

Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV-GT Assay*	Interpretación	Diagnóstico del panel de consenso de la revisión histológica						
			Indeterminado**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	Total
Positivo	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16	1	26	18	11	15	0	71
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 18/45	3	23	16	2	3	1	48
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	0	1	0	1	1	0	3
	Neg. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. para otros HPV HR	2	132	70	23	10	0	237
Total			6	182	104	37	29	1	359
Negativo	Neg. para HPV 16/18/45***	Neg. para HPV HR	13	450	75	10	4	0	552
Total			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), CIN1 = neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grado 1, HR = alto riesgo, Neg. = negativo, Pos. = positivo

* Todas las muestras tuvieron resultados finales válidos (tras el análisis final o después de la resolución de las muestras inicialmente no válidas por procedimiento).

** 19 mujeres acudieron a la visita de colposcopia pero no fue posible llegar a un diagnóstico por los siguientes motivos: < 5 muestras de biopsia, todas ellas obtenidas con resultados histológicos normales/CIN1 (n=15), no se recogieron biopsias (n=3) o se perdieron los portaobjetos de la biopsia (n=1).

*** Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

**** Una mujer presentó adenocarcinoma in situ (AIS).

El riesgo absoluto de enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) en función del resultado del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se muestra en la Tabla 3. El riesgo de \geq CIN2 en mujeres con HPV presente de tipo 16, 18 o 45 fue del 28,8 %, en comparación con el 14,0 % en mujeres con uno o más de los otros 11 tipos de HPV de alto riesgo presentes, y del 2,6 % en mujeres sin ningún tipo de HPV de alto riesgo presente. El riesgo absoluto se muestra por grupo de edad en la Tabla 4.

Tabla 3: Población ASC-US \geq 21 años: riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 para los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV)

Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV-GT Assay	Interpretación	\geq CIN2	\geq CIN3
			Riesgo absoluto (IC del 95 %)	Riesgo absoluto (IC del 95 %)
Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalencia			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Tabla 4: Población ASC-US ≥ 21 años: riesgo absoluto de ≥CIN2 y ≥CIN3 para los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV), por grupo de edad

	Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV-GT Assay	Interpretación	≥CIN2	≥CIN3
				Riesgo absoluto (IC del 95 %)	Riesgo absoluto (IC del 95 %)
De 21 a 29 años	Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prevalencia				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
De 30 a 39 años	Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prevalencia				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 años	Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o para HPV 18/45	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	--- (0/0)	--- (0/0)
		Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prevalencia				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

El riesgo relativo de enfermedad con resultados positivos frente a negativos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se muestra en la Tabla 5. Las mujeres con HPV presente de tipo 16, 18 o 45 tuvieron 11,1 veces más probabilidades de tener \geq CIN2 y 22,8 veces más probabilidades de tener \geq CIN3 que las mujeres sin tipos de HPV de alto riesgo presentes. Las mujeres con HPV presente de tipo 16, 18 o 45 tuvieron 2,1 veces más probabilidades de tener \geq CIN2 y 4,0 veces más probabilidades de tener \geq CIN3 que las mujeres con uno o más de los otros 11 tipos de HPV de alto riesgo presentes.

Tabla 5: Población ASC-US \geq 21 años: riesgo relativo de \geq CIN2 y \geq CIN3 para los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV)

Interpretación de los resultados del Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Riesgo relativo (IC del 95 %)	Riesgo relativo (IC del 95 %)
Positivo para HPV 16 y/o 18/45 frente a negativo para HPV HR	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
Positivo para HPV 16 y/o HPV 18/45 frente a positivo para otros HPV HR	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Positivo para otros HPV HR frente a negativo para HPV HR	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
Positivo para HPV HR frente a negativo para HPV HR	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalencia	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

IC = Intervalo de confianza, HR = alto riesgo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Los cocientes de probabilidad (\geq CIN2 y \geq CIN3) por parte del resultado del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se muestran en la Tabla 6. Los tipos 16, 18 y/o 45 del HPV tuvieron 4,1 veces más probabilidades de estar presentes en una mujer con \geq CIN2 y 5,2 veces más probabilidades de estar presentes en una mujer con \geq CIN3.

Tabla 6: Población ASC-US \geq 21 años: cocientes de probabilidad de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV)

Interpretación de los resultados del Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Cociente de probabilidad (IC del 95 %)	Cociente de probabilidad (IC del 95 %)
Positivo para HPV 16 y/o 18/45	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Positivo para otros HPV HR	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
Negativo para HPV HR	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

IC = Intervalo de confianza, HR = alto riesgo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Población NILM ≥ 30 años: rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con muestras de citología en solución ThinPrep al inicio

En total, hubo 512 mujeres evaluables de 30 años o más con resultados de citología NILM y resultados positivos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System cuyas muestras de citología remitidas fueron aptas para analizarse con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45). De ellas, 21 mujeres (11 que se sometieron a una colposcopia y 10 que no) no contaban con un volumen de muestra de citología remitida suficiente para el análisis de este estudio; después de un análisis de los valores faltantes, se excluyeron de los cálculos del rendimiento. Las 491 mujeres evaluables tenían resultados válidos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45). De ellas, 273 mujeres se sometieron a colposcopia. Catorce (14) mujeres tenían ≥CIN2 y 10 tenían ≥CIN3; 245 mujeres tenían una histología normal/CIN1; 14 mujeres tenían un estado de enfermedad indeterminado.

De las 259 mujeres evaluables con un estado de enfermedad concluyente y resultados positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System en el inicio, 65 tuvieron resultados positivos en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System, lo que indica la presencia de HPV 16 y/o HPV 18/45; 194 tuvieron resultados negativos, lo que indica la presencia de uno o más de los otros 11 tipos de HPV de alto riesgo. Otras 549 mujeres evaluables de 30 años o más con resultados de citología NILM y estado de enfermedad concluyente tuvieron resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System. Un resultado negativo del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) indica que no hay presencia de ninguno de los 14 tipos de HPV de alto riesgo y se designaron como Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) negativo en el Panther System a efectos de análisis. Los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) por resultado del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y diagnóstico del panel de consenso de la revisión histológica se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Población NILM ≥ 30 años: resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) por diagnóstico del panel de consenso de la revisión histológica

Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV-GT Assay*	Interpretación	Diagnóstico del panel de consenso de la revisión histológica						
			Indeterminado**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	Total
Positivo	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16	2	28	0	0	3	1	34
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 18/45	1	28	1	1	0	2	33
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	0	1	0	0	0	0	1
	Neg. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. para otros HPV HR	11	175	12	3	4	0	205
Total			14	232	13	4	7	3	273
Negativo	Neg. para HPV 16/ 18/45***	Neg. para HPV HR	31	527	16	5	1	0	580
Total			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo
 * Todas las muestras tuvieron resultados finales válidos (tras el análisis inicial o después de la resolución de las muestras inicialmente no válidas por procedimiento).

** 45 mujeres acudieron a la visita de colposcopia pero no fue posible llegar a un diagnóstico por los siguientes motivos: no se pudo llegar a un consenso debido a que las muestras eran insuficientes (n=29), no se recogieron biopsias debido a factores subyacentes (n=13), o no se recogieron o se revisaron las biopsias debido a un error (n=3).

*** Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

**** Tres mujeres presentaron adenocarcinoma in situ (AIS).

De las 491 mujeres con resultados positivos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System y resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System, 232 tuvieron un estado de enfermedad no verificado (incluidos los indeterminados) (Tabla 8). De las 10.348 mujeres con resultados negativos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el ensayo CLEAR original, 9.799 tuvieron un estado de enfermedad no verificado. Debido a que el estudio se diseñó de forma que solo se remitieran para colposcopia mujeres aleatoriamente seleccionadas con resultados negativos tanto en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Tigris DTS System como en la prueba de DNA autorizada por la FDA, la proporción de mujeres con un estado de enfermedad no verificado fue elevada en este grupo (96,2 %). Para ajustar este sesgo en la verificación, se utilizó un método de imputación múltiple para calcular el número de mujeres con enfermedad que podrían haber sido identificadas en el caso de que se hubiera realizado una colposcopia a todas las mujeres dado los resultados de la prueba. Para este método, el estado de la enfermedad faltante se imputó según los resultados del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System, el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System y la prueba de DNA del HPV autorizada por la FDA. Se presentan los cálculos de rendimiento ajustados y no ajustados por el sesgo de verificación, basados en las 808 mujeres con un estado de enfermedad verificado.

Tabla 8: Población NILM \geq 30 años: clasificación de mujeres NILM evaluables por resultados del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV), del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y de la prueba de DNA del HPV, el estado de enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3), y el estado de verificación de la enfermedad al inicio

Resultado del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV)*	Resultado del AHPV-GT Assay*	Prueba de DNA del HPV	Total de mujeres	Estado de enfermedad verificado: \geq CIN2		Estado de enfermedad verificado: \geq CIN3		Estado de enfermedad no verificado
				Mujeres enfermas (\geq CIN2)	Mujeres sin enfermedad (<CIN2)	Mujeres enfermas (\geq CIN3)	Mujeres sin enfermedad (<CIN3)	Mujeres con un estado de enfermedad desconocido (% desconocido)
Positivo	Positivo	Positivo	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positivo	Negativo	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positivo	Sin resultado**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negativo	Positivo	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negativo	Negativo	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negativo	Sin resultado**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Total			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negativo	N/A***	Positivo	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	N/A***	Negativo	9.467	2	362	0	364	9.103 (96,2%)
	N/A***	Sin resultado**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Total			10.839	20	788	11	797	10.031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), N/A = no aplicable

* Todas las muestras tuvieron resultados finales válidos (tras el análisis inicial o después de la resolución de las muestras inicialmente no válidas por procedimiento).

** 616 mujeres con resultados del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) no tuvieron resultados de la prueba de DNA del HPV debido principalmente a un volumen insuficiente de la muestra de citología.

*** Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

El riesgo absoluto ajustado de enfermedad (\geq CIN2 y \geq CIN3) al inicio por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se muestran en la Tabla 9a. El riesgo de \geq CIN2 en mujeres con HPV presente de tipo 16, 18 o 45 fue del 9,7%, en comparación con el 3,2% en mujeres con uno o más de los otros 11 tipos de HPV de alto riesgo presentes, y del 0,7% en mujeres sin ningún tipo de HPV de alto riesgo presente. El riesgo absoluto no ajustado de enfermedad se muestra, en total, en la Tabla 9b, y por grupo de edad en la Tabla 10.

Tabla 9a: Población NILM \geq 30 años: riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (cálculos ajustados por el sesgo de verificación) al inicio

Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV-GT Assay	Interpretación	\geq CIN2	\geq CIN3
			Riesgo absoluto (IC del 95 %)	Riesgo absoluto (IC del 95 %)
Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o para HPV 18/45	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	0,0	0,0
	Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalencia			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo, N/A = no aplicable

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Tabla 9b: Población NILM \geq 30 años: riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (cálculos no ajustados) al inicio

Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV-GT Assay	Interpretación	\geq CIN2	\geq CIN3
			Riesgo absoluto (IC del 95 %)	Riesgo absoluto (IC del 95 %)
Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o para HPV 18/45	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalencia			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo, N/A = no aplicable

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Tabla 10: Población NILM ≥ 30 años: riesgo absoluto de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) por grupo de edad (cálculos no ajustados) al inicio

	Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV-GT Assay	Interpretación	\geq CIN2	\geq CIN3
				Riesgo absoluto (IC del 95 %)	Riesgo absoluto (IC del 95 %)
De 30 a 39 años	Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o para HPV 18/45	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
	Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)	
	Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalencia				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 años	Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o para HPV 18/45	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
	Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)	
	Negativo	Neg. para HPV 16/18/45*	Neg. para HPV HR	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalencia				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo, N/A = no aplicable

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

El riesgo relativo de la enfermedad para los resultados positivos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) comparado con los resultados negativos se muestran en la Tabla 11 (sesgo de verificación ajustado) y la Tabla 12 (no ajustado). Las mujeres con HPV presente de tipo 16, 18 o 45 tuvieron 12,9 veces más probabilidades de tener \geq CIN2 y 53,3 veces más probabilidades de tener \geq CIN3 que las mujeres sin tipos de HPV de alto riesgo presentes. Las mujeres con HPV presente de tipo 16, 18 o 45 tuvieron 3,0 veces más probabilidades de tener \geq CIN2 y 4,8 veces más probabilidades de tener \geq CIN3 que las mujeres con uno o más de los otros 11 tipos de HPV de alto riesgo presentes.

Tabla 11: Población NILM \geq 30 años: riesgo relativo de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (cálculos ajustados por el sesgo de verificación) al inicio

Interpretación de la prueba del Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Riesgo relativo (IC del 95 %)	Riesgo relativo (IC del 95 %)
Pos. para HPV 16 y/o 18/45 frente a Neg. para HPV HR	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, > 999)
Pos. para HPV 16 y/o 18/45 frente a Pos. para otros HPV HR	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Pos. para otros HPV HR frente a Neg. para HPV HR	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
Pos. para HPV HR frente a Neg. para HPV HR	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalencia	1,1%	0,8%

IC = intervalo de confianza, HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Tabla 12: Población NILM \geq 30 años: riesgo relativo de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (cálculos no ajustados) al inicio

Interpretación de la prueba del Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Riesgo relativo (IC del 95 %)	Riesgo relativo (IC del 95 %)
Pos. para HPV 16 y/o 18/45 frente a Neg. para HPV HR	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
Pos. para HPV 16 y/o 18/45 frente a Pos. para otros HPV HR	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Pos. para otros HPV HR frente a Neg. para HPV HR	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
Pos. para HPV HR frente a Neg. para HPV HR	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalencia	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

IC = intervalo de confianza, HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Los cocientes de probabilidad (\geq CIN2 y \geq CIN3) al inicio del ensayo por el resultado del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se muestran en la Tabla 13 (sesgo de verificación ajustado) y en la Tabla 14 (sin ajustar). Los tipos 16, 18 y/o 45 del HPV tuvieron 11,2 veces más probabilidades de estar presentes en una mujer con \geq CIN2 y 24,1 veces más probabilidades de estar presentes en una mujer con \geq CIN3 al inicio del ensayo.

Tabla 13: Población NILM \geq 30 años: riesgo de probabilidad de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (cálculos ajustados por el sesgo de verificación) al inicio del ensayo

Interpretación de los resultados del Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Cociente de probabilidad (IC del 95 %)	Cociente de probabilidad (IC del 95 %)
Positivo para HPV 16 y/o 18/45	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Positivo para otros HPV HR	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
Negativo para HPV HR	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

IC = Intervalo de confianza, HR = alto riesgo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Tabla 14: Población NILM \geq 30 años: cocientes de probabilidad de \geq CIN2 y \geq CIN3 por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (cálculos no ajustados) al inicio del ensayo

Interpretación de los resultados del Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Cociente de probabilidad (IC del 95 %)	Cociente de probabilidad (IC del 95 %)
Positivo para HPV 16 y/o 18/45	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Positivo para otros HPV HR	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
Negativo para HPV HR	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

IC = Intervalo de confianza, HR = alto riesgo

* Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Población NILM ≥ 30 años: rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) tras un seguimiento de 3 años

Un total de 10.822 mujeres de 30 años o más tuvieron resultados de citología NILM y resultados positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y resultados válidos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) o resultados negativos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) en el Panther System al inicio del ensayo que resultaron ser aptas para la fase de seguimiento. De las mujeres sin ≥CIN2, el 67,0 % (7.235/10.802) completaron una visita de seguimiento para la prueba de citología en el año 1, el 60,3 % (6.505/10.793) en el año 2, y el 58,7 % (6.330/10.786) en el año 3. En general, el 58,8 % (6.366/10.822) de las mujeres completaron el estudio (tenían ≥CIN2 al inicio del ensayo o durante el seguimiento), y/o completaron las visitas necesarias.

De las 10.822 pacientes, 490 (4,5 %) mujeres tenían resultados positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) al inicio del ensayo y resultados válidos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45). De las 490 mujeres, 247 (50,4 %) tenían un estado de enfermedad a los 3 años positivo o negativo según los resultados de la citología o la colposcopia/biopsia. Veinticinco (25) mujeres tenían ≥CIN2, incluidas 18 con ≥CIN3; 222 mujeres tenían una histología normal/CIN1.

De las 247 mujeres evaluables con un estado de enfermedad a los 3 años y resultados positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV), 47 (19,0 %) tuvieron resultados positivos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), lo que indica la presencia del HPV 16 y/o del HPV 18/45 por encima del valor de corte clínico; 200 (81,0 %) tuvieron resultados negativos, lo que indica la presencia de uno o más de los otros 11 tipos de HPV de alto riesgo por encima del valor de corte clínico.

Las 10.332 mujeres restantes tenían resultados iniciales negativos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) durante el ensayo CLEAR. De estas, el 57,6 % (5.946/10.322) tenían un estado de enfermedad a los 3 años. Para los fines del análisis, las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45). Los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) al inicio del ensayo y el estado de la enfermedad a los 3 años del panel de consenso de la revisión histológica (incluye evaluación inicial y de seguimiento) se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15: Población NILM ≥ 30 años: clasificación de las mujeres aptas para la fase de seguimiento según los resultados iniciales del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y el estado de la enfermedad determinado en las fases inicial y de seguimiento

Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV GT Assay	Interpretación	Estado de la enfermedad a 3 años (incluye evaluación inicial y de seguimiento)							Total
			Perdidas durante el seguimiento	Indeterminado*	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cáncer	
Positivo	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16	25	2	16	0	1	5	1	50
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 18/45	22	3	18	2	2	0	2	49
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	1	0	0	0	0	0	0	1
	Neg. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. para otros HPV HR	168	22	178	8	4	10	0	390
Total			216	27	212	10	7	15	3	490
Negativo	Neg. para HPV 16/18/45**	Neg. para HPV HR	4.150	236	5.879	46	16	5	0	10.332
Total			4.366	263	6.091	56	23	20	3^	10.822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, Neg. = negativo, Pos. = positivo
 * Mujeres que tuvieron resultados anormales en la prueba de citología durante el seguimiento y que no obtuvieron un resultado posterior por parte del panel de consenso de la revisión histológica, o mujeres con citología insuficiente en el momento de su última visita

** Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

^ Tres mujeres presentaron adenocarcinoma in situ (AIS).

Los riesgos acumulados de enfermedad a 3 años (\geq CIN2 y \geq CIN3) se basan en la estimación de Kaplan-Meier (análisis de tabla de vida) e incluyen la enfermedad detectada al inicio o durante el seguimiento. En el análisis se incluyeron a las mujeres que presentaban algún indicio de enfermedad (ASC-US o resultados citológicos más graves) pero sin resultado por parte del panel de consenso de la revisión histológica mediante un método de imputación múltiple para predecir el número de mujeres con enfermedad que podrían haber sido identificadas en el caso de que se hubiera realizado una colposcopia.

Los riesgos absolutos acumulados de enfermedad a 3 años (\geq CIN2 y \geq CIN3) según los resultados del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) y el resultado del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se muestran en la Tabla 16. El riesgo acumulado de enfermedad a 3 años con resultados positivos frente a negativos del Aptima 16 18/45 Genotype Assay se muestran en la Tabla 17.

Tabla 16: Población NILM \geq 30 años: riesgo absoluto acumulado* de \geq CIN2 y \geq CIN3 a 3 años por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) al inicio del ensayo

Resultado del Aptima HPV Assay	Resultado del AHPV GT Assay	Interpretación	\geq CIN2	\geq CIN3
			Riesgo absoluto (IC del 95 %)	Riesgo absoluto (IC del 95 %)
Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y/o para HPV 18/45	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 16	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. solo para HPV 18/45	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16 y 18/45	N/A	N/A
	Neg. para HPV 16/18/45	Pos. para otros HPV HR	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negativo	Neg. para HPV 16/18/45**	Neg. para HPV HR	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Prevalencia			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), HR = alto riesgo, N/A = no aplicable, Neg. = negativo, Pos. = positivo

* Los riesgos acumulados a 3 años ajustados debido a otros posibles sesgos eran similares a los riesgos de esta tabla. Debido a las diferencias previstas en los riesgos al año 1 y al año 2 para los dos grupos de mujeres en el estudio de seguimiento (las mujeres que se sometieron a colposcopia al inicio y las que no se sometieron a ella), solo se informó del riesgo acumulado a los 3 años para los grupos combinados.

** Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Tabla 17: Población NILM ≥ 30 años: riesgo relativo acumulado* de \geq CIN2 y \geq CIN3 a 3 años por los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) al inicio del ensayo

Interpretación de la prueba del Aptima Assay**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Riesgo relativo (IC del 95 %)	Riesgo relativo (IC del 95 %)
Pos. para HPV 16 y/o 18/45 frente a Neg. para HPV HR	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
Pos. para HPV 16 y/o 18/45 frente a Pos. para otros HPV HR	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Pos. para otros HPV HR frente a Neg. para HPV HR	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
Pos. para HPV HR frente a Neg. para HPV HR	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prevalencia	0,7%	0,3%

IC = intervalo de confianza, HR = alto riesgo, Neg. = negativo, Pos. = positivo

* Los riesgos acumulados a 3 años ajustados debido a otros posibles sesgos eran similares a los riesgos de esta tabla. Debido a las diferencias previstas en los riesgos al año 1 y al año 2 para los dos grupos de mujeres en el estudio de seguimiento (las mujeres que se sometieron a colposcopia al inicio y las que no se sometieron a ella), solo se informó del riesgo acumulado a los 3 años para los grupos combinados.

** Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

La prevalencia acumulada a los 3 años de \geq CIN2 y \geq CIN3 en mujeres con resultados citológicos NILM al inicio del ensayo fue del 0,7 % y 0,3 % respectivamente. El riesgo relativo de detección de \geq CIN2 en mujeres con resultados positivos para HPV 16 y/o 18/45 frente a resultados positivos para otros HPV HR fue del 2,9 (IC del 95 %: 1,4, 6,2), lo que indica que el \geq CIN2 se detectó en mujeres con resultados positivos para HPV 16 y/o 18/45 con una frecuencia 2,9 veces mayor que en mujeres con resultados positivos para otros HPV HR. El riesgo relativo de \geq CIN3 fue del 3,1 % (IC del 95 %: 1,2, 7,9). El riesgo relativo de detección de \geq CIN2 en mujeres con resultados positivos para otros HPV HR frente a resultados negativos para otros HPV HR fue del 17,6 (IC del 95 %: 8,9, 34,9), lo que indica que el \geq CIN2 se detectó en mujeres con resultados positivos para otros HPV HR con una frecuencia 17,6 veces mayor que en mujeres con resultados negativos para otros HPV HR. El riesgo relativo de \geq CIN3 fue de 42,0 (IC del 95 %: 14,2, 124,0).

Rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con muestras de citología en solución SurePath

Se recogieron muestras de citología en solución SurePath de mujeres canadienses remitidas para seguimiento debido a uno o más resultados de citología anormales, infección por HPV u otros motivos. Se transfirió una alícuota (0,5 mL) de cada muestra a un tubo de transferencia de muestras Aptima y después se trató con la solución de transferencia Aptima. Se analizó una sola réplica de cada muestra con el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (n=500). A continuación, se analizaron muestras positivas con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y los resultados del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se muestran en la Tabla 18. Resultados similares se muestran para la prueba comercial disponible de PCR del HPV, que diferencia el HPV 16 y el HPV 18, pero no el HPV 45, por separado de los demás genotipos de alto riesgo. El riesgo relativo de enfermedad para resultados de genotipos positivos frente a negativos se muestran en la Tabla 19 para el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y la prueba de PCR del HPV.

Tabla 18: Riesgo absoluto de \geq CIN3 para los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y de una prueba comercial disponible de PCR del HPV

Resultado HPV HR	Resultado de genotipos	Interpretación	Riesgo absoluto Aptima \geq CIN3 (IC del 95 %)	Riesgo absoluto HPV PCR \geq CIN3 (IC del 95 %)
Positivo	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45*	Pos. para HPV 16 y/o para HPV 18/45*	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	Pos. para HPV 16 y Neg. para HPV 18/45*	Pos. solo para HPV 16	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	Neg. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45*	Pos. solo para HPV 18/45*	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	Pos. para HPV 16 y/o Pos. para HPV 18/45*	Pos. para HPV 16 y HPV 18/45*	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	Neg. para HPV 16 y/o Neg. para HPV 18/45*	Pos. para otros HPV HR	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos. o Neg.	Pos. para HPV HR	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Negativo**	Neg. para HPV 16 y/o Neg. para HPV 18/45*	Neg. para HPV HR	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Prevalencia (%)			4,2%	4,6%

HR = alto riesgo, Pos. = positivo, Neg. = negativo

* La prueba de PCR del HPV solo diferencia el HPV 16 y el HPV 18 de los otros 12 genotipos de alto riesgo, incluido el HPV 45.

** Las mujeres con resultados negativos en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se designaron como negativas en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para los fines del análisis.

Tabla 19: Riesgo relativo de \geq CIN3 para los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y de una prueba comercial disponible de PCR del HPV

Resultados del Aptima Assay		Resultados de la prueba de PCR del HPV	
Interpretación de la prueba	Riesgo relativo \geq CIN3 (IC del 95 %)	Interpretación de la prueba	Riesgo relativo \geq CIN3 (IC del 95 %)
Positivo para HPV 16 y/o 18/45 frente a negativo para HPV HR	12,6 (5,9-27,0)	Positivo para HPV 16 y/o 18/45 frente a negativo para HPV HR	23,3 (8,4-64,3)
Positivo para HPV 16 y/o HPV 18/45 frente a positivo para otros HPV HR	3,0 (1,6-5,5)	Positivo para HPV 16 y/o HPV 18/45 frente a positivo para otros HPV HR	3,1 (1,8-5,3)
Positivo para otros HPV HR frente a negativo para HPV HR	4,2 (1,8-10,1)	Positivo para otros HPV HR frente a negativo para HPV HR	7,6 (2,6-22,4)
Positivo para HPV HR frente a negativo para HPV HR	8,3 (4,0-17,3)	Positivo para HPV HR frente a negativo para HPV HR	14,4 (5,3-39,5)
Prevalencia	4,2%	Prevalencia	4,6%

Rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con muestras en medio de recogida y transporte de muestras de citología

Las muestras en CSCT se recogieron de mujeres que acudieron a visitas de cribado de rutina o visitas de seguimiento, y se analizaron con el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV). Las muestras en CSCT sobrantes (n=378) con un resultado positivo en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) se analizaron con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Tigris DTS System. Se determinó el genotipo de HPV de cada muestra mediante una prueba de genotipificación de DNA. Las muestras con resultados discordantes en la prueba de genotipificación (DNA y el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay [Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45]) se analizaron con una prueba validada de secuenciación por PCR con transcriptasa inversa para resolver su estado de HPV 16, HPV 18 y HPV 45. Se determinó la concordancia clínica (positiva y negativa) del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay para la detección del HPV 16, 18 y 45 de alto riesgo. Los resultados se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20: Concordancia clínica del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay en el Tigris DTS System para la detección de HPV 16, 18 y 45 de alto riesgo en muestras en CSCT

		Método de referencia				Total
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Neg. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	
Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	125	0	1	0	126
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	0	43	0	1	44
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	0	0	8	1	9
	Neg. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	1	1	0	197	199
	Total	126	44	9	199	378

Pos. = Positivo, Neg. = Negativo

Concordancia positiva: 98,3 % (176/179) (IC del 95 %: 95,2, 99,4)

Concordancia negativa: 99,0 % (197/199) (IC del 95 %: 96,4, 99,7)

Rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con muestras en medio de recogida y transporte de muestras de citología

El rendimiento del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay se evaluó utilizando muestras en CSCT recogidas de mujeres remitidas para una visita de seguimiento debido a un resultado citológico anormal. Las muestras se analizaron inicialmente con el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (n=651). Las muestras con un resultado positivo en el Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) (n=414) se analizaron después con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) tanto en el Tigris DTS System como en el Panther System.

Se determinó la concordancia clínica del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) para la detección del HPV 16, 18 y 45 de alto riesgo en el Panther System con el uso del resultado en el Tigris DTS System como método de referencia. Se calculó el porcentaje de concordancia clínica positiva y negativa, y los intervalos de confianza del 95 % asociados de la puntuación. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21: Concordancia clínica del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System para la detección de HPV 16, 18 y 45 de alto riesgo en muestras en CSCT

		Resultado en el Tigris DTS System				Total
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Neg. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	
Resultado en el Panther System	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	194	0	1	3	198
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	0	34	0	0	34
	Pos. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	0	0	7	0	7
	Neg. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	1	1	0	173	175
	Total	195	35	8	176	414

Pos. = Positivo, Neg. = Negativo

Concordancia positiva: 98,7% (235/238) (IC del 95 %: 96,4, 99,6)

Concordancia negativa: 98,3% (173/176) (IC del 95 %: 95,1, 99,4)

Comparación de los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System para muestras clínicas previas y posteriores a la citología ThinPrep

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la concordancia de los resultados del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System en muestras cervicouterinas analizadas antes (precitología) o después (poscitología) del procesamiento citológico en el ThinPrep 5000 Processor.

Las muestras se obtuvieron de mujeres de las que se recogieron muestras cervicouterinas y se sumergieron en viales ThinPrep Pap Test como parte del cribado estándar del cáncer de cuello de útero.

Para cada paciente, se transfirieron de forma manual dos alícuotas de 1 mL de la muestra cervicouterina almacenada en el vial ThinPrep Pap Test a un tubo de transferencia de muestras Aptima (muestra previa a la citología A y muestra B). Tras el procesamiento con ThinPrep 5000, se transfirió una muestra de 1 mL del ThinPrep residual a un tubo de transferencia de muestras Aptima (muestra posterior a la citología C).

Se evaluaron un total de 214 muestras con resultados positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) utilizando el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45). La frecuencia de HPV 16 y/o HPV 18/45 detectada por el ensayo se muestra en la Tabla 22 para la población total, la población NILM (≥ 30 años) en la Tabla 23, y la población ASC-US (≥ 21 años) en la Tabla 24. En el análisis solo se incluyeron las muestras con resultados positivos del Aptima HPV Assay (Ensayo Aptima HPV) para la muestra A o la muestra B y positivos para la muestra C.

Tabla 22: Población total¹: Frecuencia de los genotipos del HPV 16 y/o 18/45 detectados por el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en muestras previas y posteriores a la citología

		Muestras previas a la citología A y B			
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para otros HPV HR ³ , Neg. para HPV 16/18/45	Indeterminado ⁴
Muestra posterior a la citología C ²	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	18	0	0	2
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	0	9	2	4
	Pos. para HPV 16 y Pos. para HPV 18/45	0	0	0	1
	Pos. para otros HPV HR ³ , Neg. para HPV 16/18/45	0	0	175	3

HR = alto riesgo, Neg. = negativo, Pos. = positivo.

¹ La población total incluye >ASC-US, NILM, ASC-US.

² Todas las muestras tienen un conjunto de resultados completo para una muestra en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45).

³ Genotipos 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y/o 68 del HPV.

⁴ Incluye las muestras en las que al menos una muestra previa a la citología (ya sea A o B) es negativa para el HPV 16 y/o el HPV 18/45.

Tabla 23: Población NILM ≥ 30 años: Frecuencia de los genotipos del HPV 16 y/o 18/45 detectados por el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en muestras previas y posteriores a la citología

		Muestras previas a la citología A y B			
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para otros HPV HR ² , Neg. para HPV 16/18/45	Indeterminado ³
Muestra posterior a la citología C ¹	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	5	0	0	2
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	0	1	0	1
	Pos. para otros HPV HR ² , Neg. para HPV 16/18/45	0	0	71	2

HR = alto riesgo, Neg. = negativo, Pos. = positivo.

¹ Todas las muestras tienen un conjunto de resultados completo para una muestra en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45).

² Genotipos 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y/o 68 del HPV.

³ Incluye las muestras en las que al menos una muestra previa a la citología (ya sea A o B) es negativa para el HPV 16 y/o el HPV 18/45.

Tabla 24: Población ASC-US ≥ 21 años: Frecuencia de los genotipos del HPV 16 y/o 18/45 detectados por el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en muestras previas y posteriores a la citología

		Muestras previas a la citología A y B			
		Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	Pos. para otros HPV HR ² , Neg. para HPV 16/18/45	Indeterminado ³
Muestra posterior a la citología C ¹	Pos. para HPV 16, Neg. para HPV 18/45	3	0	0	0
	Neg. para HPV 16, Pos. para HPV 18/45	0	3	1	1
	Pos. para otros HPV HR ² , Neg. para HPV 16/18/45	0	0	48	0

HR = alto riesgo, Neg. = negativo, Pos. = positivo.

¹ Todas las muestras tienen un conjunto de resultados completo para una muestra en el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45).

² Genotipos 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y/o 68 del HPV.

³ Incluye las muestras en las que al menos una muestra previa a la citología (ya sea A o B) es negativa para el HPV 16 y/o el HPV 18/45.

Sensibilidad analítica

El límite de detección (LoD) en el valor de corte clínico es una concentración positiva (superior al valor de corte clínico) el 95 % de las veces. El LoD del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se determinó analizando muestras clínicas de citología negativas, individuales o en mezclas, en solución ThinPrep, enriquecidas con transcritos *in vitro* de HPV o células cultivadas (SiHa, HeLa y MS751; ATCC, Manassas, Virginia) infectadas con HPV a distintas concentraciones. Para las pruebas múltiples de transcritos *in vitro* se analizaron 60 réplicas de cada nivel de copias con cada uno de los dos lotes de reactivos, para un total de 120 réplicas. Para las pruebas múltiples de líneas celulares, se analizaron 30 réplicas de cada nivel de copias con cada uno de los dos lotes de reactivos, para un total de 60 réplicas. Se realizaron análisis durante ocho días, con un mínimo de tres ciclos por día y cinco réplicas de cada genotipo analizadas en cada ciclo. Se calculó el límite de detección del 95 % (Tabla 25) a partir del análisis de regresión Probit de los resultados de positividad de cada prueba múltiple de dilución.

Tabla 25: Límite de detección en el valor de corte clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45)

Diana	Límite de detección* (IC del 95 %)
HPV 16	23,7 (19,1, 30,9)
HPV 18	26,1 (21,2, 33,9)
HPV 45	34,5 (28,5, 43,6)
SiHa	0,4 (0,3, 0,7)
HeLa	0,7 (0,4, 1,4)
MS751	0,2 (0,1, 0,3)

* copias por reacción para los transcritos *in vitro* y células por reacción para las líneas celulares

Precisión del ensayo

La precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se evaluó en dos estudios con el mismo panel múltiple de 24 muestras. El estudio 1 se llevó a cabo en 3 centros de análisis externos para determinar la reproducibilidad del ensayo. El estudio 2 se llevó a cabo internamente para determinar la precisión en el laboratorio. El panel múltiple incluyó 17 muestras positivas para HPV 16 o 18/45 con concentraciones iguales o superiores al límite de detección del ensayo (positividad esperada: $\geq 95\%$), 3 muestras positivas para HPV 16 o 18/45 con concentraciones inferiores al límite de detección del ensayo (positividad esperada: $> 0\%$ a $< 25\%$), y 4 muestras negativas para HPV. Las muestras del panel positivas para HPV 16 o 18/45 se prepararon añadiendo transcritos *in vitro* de HPV o células cultivadas (SiHa, HeLa y MS751; ATCC, Manassas, Virginia) infectadas con HPV a mezclas de muestras sobrantes de citología en solución ThinPrep, o diluyendo muestras clínicas de HPV 16, 18 o 45 en mezclas de muestras clínicas sobrantes de citología en solución ThinPrep. Las muestras del panel negativas para HPV se prepararon con mezclas de muestras de citología en solución ThinPrep o PreservCyt con STM.

En el estudio 1, 2 técnicos en cada uno de los 3 centros de análisis (1 instrumento por centro) llevaron a cabo 2 listas de trabajo del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) por día durante 3 días. Las pruebas se llevaron a cabo utilizando 2 lotes de reactivos. Cada lista de trabajo contenía 3 réplicas de cada una de las muestras del panel de reproducibilidad. Se analizaron 108 tubos de muestras individuales para cada muestra del panel (3 centros x 1 instrumento x 2 técnicos x 2 lotes x 3 días x 3 réplicas). En el estudio 2, los análisis se llevaron a cabo internamente durante 13 días, con un total de 162 reacciones analizadas por cada muestra del panel (1 centro x 3 instrumentos x 3 técnicos x 3 lotes x 2 listas de trabajo x 3 réplicas).

Las muestras del panel se describen en la Tabla 26a y la Tabla 26b, junto con un resumen de la concordancia con los resultados esperados para el HPV 16 y el HPV 18/45, respectivamente. La Tabla 27 presenta los valores de S/CO de los analitos HPV 16 y HPV 18/45 en los percentiles 2,5, 50 y 97,5 de la distribución de S/CO. La variabilidad de S/CO del analito del HPV 16 se muestra en la Tabla 28 para el estudio 1 y en la Tabla 29 para el estudio 2 para las muestra del panel con un resultado positivo esperado para HPV 16. La variabilidad de S/CO del analito del HPV 18/45 se muestra en la Tabla 30 para el estudio 1 y en la Tabla 31 para el estudio 2 para las muestras del panel con un resultado positivo esperado para HPV 18/45.

Tabla 26a: Estudios 1 y 2 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): descripción de la prueba múltiple y porcentaje de concordancia con los resultados esperados de HPV 16

Descripción del panel (copias o células/reacción)	HPV 16 Resultado previsto	Porcentaje de concordancia (IC del 95 %)	
		Estudio 1 (3 centros de análisis)	Estudio 2 (1 centro de análisis)
TIV de HPV 16 (240 copias) Positivo alto	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de HPV 18 (260 copias) Positivo alto	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de HPV 45 (350 copias) Positivo alto	Negativo	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Muestra clínica 1 de HPV 16 Positivo alto	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 1 de HPV 18/45 Positivo alto	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Células SiHa (4 células) - Positivo alto y células HeLa (0,7 células) - Positivo bajo	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Células SiHa (0,4 células) - Positivo bajo y células HeLa (7 células) - Positivo alto	Positivo	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)

Tabla 26a: Estudios 1 y 2 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): descripción de la prueba múltiple y porcentaje de concordancia con los resultados esperados de HPV 16 (*continuación*)

Descripción del panel (copias o células/reacción)	HPV 16 Resultado previsto	Porcentaje de concordancia (IC del 95 %)	
		Estudio 1 (3 centros de análisis)	Estudio 2 (1 centro de análisis)
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo	Positivo	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Células MS751 (0,2 células) Positivo bajo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
TIV de HPV 16 (24 copias) Positivo bajo	Positivo	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
TIV de HPV 18 (26 copias) Positivo bajo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de HPV 45 (35 copias) Positivo bajo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 2 de HPV 16 Positivo bajo	Positivo	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Muestra clínica 3 de HPV 16 Positivo bajo	Positivo	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Muestra clínica 2 de HPV 18/45 Positivo bajo	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 3 de HPV 18/45 Positivo bajo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Células SiHa (0,001 células) Negativo alto	Negativo	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Células HeLa (0,001 células) Negativo alto	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Células MS751 (0,006 células) Negativo alto	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 1 de HPV negativo	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 2 de HPV negativo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Neg. para HPV en PreservCyt 1	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Neg. para HPV en PreservCyt 2	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

IC = Intervalo de confianza de la puntuación

Nota: El porcentaje de concordancia puede haberse visto afectado por variaciones en el enriquecimiento, la dilución y/o la distribución en alícuotas.

Tabla 26b: Estudios 1 y 2 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): descripción de la prueba múltiple y porcentaje de concordancia con los resultados esperados de HPV 18/45

Descripción del panel (copias o células/reacción)	Resultado esperado para el HPV 18/45	Porcentaje de concordancia (IC del 95 %)	
		Estudio 1 (3 centros de análisis)	Estudio 2 (1 centro de análisis)
TIV de HPV 16 (240 copias) Positivo alto	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de HPV 18 (260 copias) Positivo alto	Positivo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de HPV 45 (350 copias) Positivo alto	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 1 de HPV 16 Positivo alto	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

Tabla 26b: Estudios 1 y 2 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): descripción de la prueba múltiple y porcentaje de concordancia con los resultados esperados de HPV 18/45 (continuación)

Descripción del panel (copias o células/reacción)	Porcentaje de concordancia (IC del 95 %)		
	Resultado esperado para el HPV 18/45	Estudio 1 (3 centros de análisis)	Estudio 2 (1 centro de análisis)
Muestra clínica 1 de HPV 18/45 Positivo alto	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Células SiHa (4 células) - Positivo alto y células HeLa (0,7 células) - Positivo bajo	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Células SiHa (0,4 células) - Positivo bajo y células HeLa (7 células) - Positivo alto	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Células MS751 (0,2 células) Positivo bajo	Positivo	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
TIV de HPV 16 (24 copias) Positivo bajo	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de HPV 18 (26 copias) Positivo bajo	Positivo	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de HPV 45 (35 copias) Positivo bajo	Positivo	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Muestra clínica 2 de HPV 16 Positivo bajo	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 3 de HPV 16 Positivo bajo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 2 de HPV 18/45 Positivo bajo	Positivo	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Muestra clínica 3 de HPV 18/45 Positivo bajo	Positivo	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Células SiHa (0,001 células) Negativo alto	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Células HeLa (0,001 células) Negativo alto	Negativo	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Células MS751 (0,006 células) Negativo alto	Negativo	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
Muestra clínica 1 de HPV negativo	Negativo	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Muestra clínica 2 de HPV negativo	Negativo	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Neg. para HPV en PreservCyt 1	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Neg. para HPV en PreservCyt 2	Negativo	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

IC = Intervalo de confianza de la puntuación

Nota: El porcentaje de concordancia puede haberse visto afectado por variaciones en el enriquecimiento, la dilución y/o la distribución en alícuotas.

Tabla 27: Estudios 1 y 2 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): distribución del percentil de los valores S/CO del analito del HPV 16 and HPV 18/45

Descripción del panel (copias o células/reacción)	Percentil de S/CO del analito del HPV 16						Percentil de S/CO del analito del HPV 18/45					
	Estudio 1 (3 centros de análisis)			Estudio 2 (1 centro de análisis)			Estudio 1 (3 centros de análisis)			Estudio 2 (1 centro de análisis)		
	2,5	50	97,5	2,5	50	97,5	2,5	50	97,5	2,5	50	97,5
TIV de HPV 16 (240 copias) Positivo alto	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TIV de HPV 18 (260 copias) Positivo alto	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
TIV de HPV 45 (350 copias) Positivo alto	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
Muestra clínica 1 de HPV 16 Positivo alto	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Muestra clínica 1 de HPV 18/45 Positivo alto	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
Células SiHa (4 células) – Positivo alto y células HeLa (0,7 células) – Positivo bajo	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
Células SiHa (0,4 células) – Positivo bajo y células HeLa (7 células) – Positivo alto	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
Células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
Células MS751 (0,2 células) Positivo bajo	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
TIV de HPV 16 (24 copias) Positivo bajo	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TIV de HPV 18 (26 copias) Positivo bajo	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
TIV de HPV 45 (35 copias) Positivo bajo	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
Muestra clínica 2 de HPV 16 Positivo bajo	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Muestra clínica 3 de HPV 16 Positivo bajo	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Muestra clínica 2 de HPV 18/45 Positivo bajo	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
Muestra clínica 3 de HPV 18/45 Positivo bajo	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
Células SiHa (0,001 células) Negativo alto	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
Células HeLa (0,001 células) Negativo alto	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
Células MS751 (0,006 células) Negativo alto	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
Muestra clínica 1 de HPV negativo	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
Muestra clínica 2 de HPV negativo	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
Neg. para HPV en PreservCyt 1	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
Neg. para HPV en PreservCyt 2	0,29	0,33	0,37	0,30	0,33	0,35	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01

Tabla 28: Estudio 1 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): variabilidad de la señal del analito del HPV 16 para las muestras del panel con un resultado positivo esperado para el HPV 16

Descripción del panel (copias o células/reacción)	N	S/CO promedio	Entre centros		Entre usuarios		Entre lotes		Entre listas de trabajo		Dentro de las listas de trabajo		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
TIV de HPV 16 (240 copias) Positivo alto	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
Muestra clínica 1 de HPV 16 positivo alto	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
Células SiHa (4 células) Positivo alto y células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo y células HeLa (7 células) Positivo alto	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	<0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
TIV de HPV 16 (24 copias) Positivo bajo	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
Muestra clínica 2 de HPV 16 Positivo bajo	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
Muestra clínica 3 de HPV 16 Positivo bajo	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = coeficiente de variación, DE = desviación estándar

* Dos muestras tenían resultados no válidos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y no se incluyeron en los análisis.

Nota: La variabilidad de algunos factores puede ser numéricamente negativa. Esto puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. En estos casos, la DE y el CV se muestran como cero.

Tabla 29: Estudio 2 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): variabilidad de la señal del analito del HPV 16 para las muestras del panel con un resultado positivo esperado para el HPV 16

Descripción del panel (copias o células/reacción)	N	S/CO promedio	Entre instrumentos		Entre usuarios		Entre lotes		Entre listas de trabajo		Dentro de las listas de trabajo		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
TIV de HPV 16 (240 copias) Positivo alto	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
Muestra clínica 1 de HPV 16 Positivo alto	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
Células SiHa (4 células) Positivo alto y células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo y células HeLa (7 células) Positivo alto	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
TIV de HPV 16 (24 copias) Positivo bajo	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
Muestra clínica 2 de HPV 16 Positivo bajo	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
Muestra clínica 3 de HPV 16 Positivo bajo	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = coeficiente de variación, DE = desviación estándar

Nota: La variabilidad de algunos factores puede ser numéricamente negativa. Esto puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. En estos casos, la DE y el CV se muestran como cero.

Tabla 30: Estudio 1 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): variabilidad de la señal del analito del HPV 16 18/45 para las muestras del panel con un resultado positivo esperado para el HPV 16 18/45

Descripción del panel (copias o células/reacción)	N	S/CO promedio	Entre centros		Entre usuarios		Entre lotes		Entre listas de trabajo		Dentro de las listas de trabajo		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
TIV de HPV 18 (260 copias) Positivo alto	107*	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
TIV de HPV 45 (350 copias) Positivo alto	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
Muestra clínica 1 de HPV 18/45 Positivo alto	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
Células SiHa (4 células) Positivo alto y células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo y células HeLa (7 células) Positivo alto	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
Células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
Células MS751 (0,2 células) Positivo bajo	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
TIV de HPV 18 (26 copias) Positivo bajo	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
TIV de HPV 45 (35 copias) Positivo bajo	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
Muestra clínica 2 de HPV 18/45 Positivo bajo	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
Muestra clínica 3 de HPV 18/45 Positivo bajo	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = coeficiente de variación, DE = desviación estándar

* Dos muestras tenían resultados no válidos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y no se incluyeron en los análisis.

Nota: La variabilidad de algunos factores puede ser numéricamente negativa. Esto puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. En estos casos, la DE y el CV se muestran como cero.

Tabla 31: Estudio 2 de precisión del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45): variabilidad de la señal del analito del HPV 16 18/45 para las muestras del panel con un resultado positivo esperado para el HPV 16 18/45

Descripción del panel (copias o células/reacción)	N	S/CO promedio	Entre instrumentos		Entre usuarios		Entre lotes		Entre listas de trabajo		Dentro de las listas de trabajo		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
TIV de HPV 18 (260 copias) Positivo alto	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
TIV de HPV 45 (350 copias) Positivo alto	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
Muestra clínica 1 de HPV 18/45 Positivo alto	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
Células SiHa (4 células) Positivo alto y células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
Células SiHa (0,4 células) Positivo bajo y células HeLa (7 células) Positivo alto	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
Células HeLa (0,7 células) Positivo bajo	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
Células MS751 (0,2 células) Positivo bajo	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
TIV de HPV 18 (26 copias) Positivo bajo	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
TIV de HPV 45 (35 copias) Positivo bajo	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
Muestra clínica 2 de HPV 18/45 Positivo bajo	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
Muestra clínica 3 de HPV 18/45 Positivo bajo	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = coeficiente de variación, DE = desviación estándar

* Dos muestras tenían resultados no válidos del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) y no se incluyeron en los análisis.

Nota: La variabilidad de algunos factores puede ser numéricamente negativa. Esto puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. En estos casos, la DE y el CV se muestran como cero.

Reactividad cruzada

Nota: Los análisis con organismos con reactividades potencialmente cruzadas para el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se realizaron utilizando el Tigris DTS System. El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se lanzó por primera vez en el Tigris DTS System en 2012. En 2013 se expandieron las indicaciones para el uso del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System. El Panther System es una plataforma de instrumentos alternativa y más pequeña al Tigris DTS System. Ambos sistemas están diseñados para automatizar por completo las pruebas de ácidos nucleicos amplificados de los ensayos de diagnóstico. Se aprovecharon algunas pruebas de rendimiento de los ensayos que se realizaron en el Tigris DTS System para apoyar el rendimiento de los ensayos en el Panther System.

La especificidad analítica del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se evaluó con mezclas de muestras sobrantes de citología en solución ThinPrep diluidas 1:2,9 en STM (similares a las muestras transferidas a un tubo de transferencia de muestras Aptima) y enriquecidas con bacterias, levaduras u hongos cultivados, virus cultivados o transcritos *in vitro* de HPV no diana. Los microorganismos y las concentraciones de prueba para las que no se observó reactividad cruzada se identifican en la Tabla 32. Los criterios del estudio para evaluar el efecto de la presencia de microorganismos sobre la especificidad del ensayo se basó en la positividad.

Tabla 32: Prueba múltiple de especificidad analítica: Microorganismos y concentración sin reactividad cruzada

Organismo	Prueba Concentración sin reactividad cruzada	Organismo	Prueba Concentración sin reactividad cruzada
Bacterias			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 ⁶ copias/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁵ UFI/ml	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Prevotaella bivia</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ UFC/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ UFC/mL		
Genotipos de HPV de alto riesgo no diana*			
HPV 31	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 56	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 33	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 58	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 35	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 59	2,5x10 ⁶ copias/mL

Tabla 32: Prueba múltiple de especificidad analítica: Microorganismos y concentración sin reactividad cruzada

Organismo	Prueba Concentración sin reactividad cruzada	Organismo	Prueba Concentración sin reactividad cruzada
HPV 39	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 66	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 51	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 68	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 52	2,5x10 ⁶ copias/mL		
Levaduras/protozoarios			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ UFC/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1x10 ⁵ células/mL
Virus			
Adenovirus	5,25x10 ⁷ UFP/mL	HIV-1	2,5x10 ⁶ copias/mL
Citomegalovirus	1,58x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Virus del herpes simple 1	3,39x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Virus de Epstein-Barr	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /mL	Virus del herpes simple 2	2,29x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Genotipos de otros HPV no diana*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 53	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 67	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 26	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 70	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 82	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ copias/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ copias/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ copias/mL		

UFC = unidades formadoras de colonias, UFP = unidades formadoras de placa, TD₅₀ = dosis de transformación 50, TCID₅₀ = dosis infecciosa en cultivos de tejidos 50

* Tránsito *In vitro* analizado.

** Aunque no se observó reactividad cruzada con *Trichomonas vaginalis*, sí se observaron interferencias (ver más adelante).

La sensibilidad analítica del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en presencia de los microorganismos se evaluó con la misma prueba múltiple que se describe en la Tabla 32, al que también se añadieron concentraciones bajas de células SiHa (1,6 células/reacción) y HeLa (0,3 células/reacción) infectadas por el HPV. Los criterios del estudio para evaluar el efecto de la presencia de microorganismos sobre la sensibilidad del ensayo se basó en la positividad. La presencia de los microorganismos no interfirió con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45), con excepción de *Trichomonas vaginalis* (TV). Las interferencias se observaron a concentraciones de TV superiores a 3 x 10⁴ células/mL.

Interferencia

Nota: Los análisis con posibles sustancias interferentes para el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se realizaron con el Tigris DTS System. El Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) se lanzó por primera vez en el Tigris DTS System en 2012. En 2013 se expandieron las indicaciones para el uso del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en el Panther System. El Panther System es una plataforma de instrumentos alternativa y más pequeña al Tigris DTS System. Ambos sistemas están diseñados para automatizar por completo las pruebas de ácidos nucleicos amplificados de los ensayos de diagnóstico. Se aprovecharon algunas pruebas de rendimiento de los ensayos que se realizaron en el Tigris DTS System para apoyar el rendimiento de los ensayos en el Panther System.

Las sustancias descritas en la Tabla 33 se añadieron individualmente a mezclas de muestras de citología en solución ThinPrep diluidas 1:2,9 en STM a las concentraciones especificadas en la tabla. Todas las sustancias se analizaron con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) en presencia y ausencia de células cultivadas infectadas por el HPV (SiHa, 1,6 células/reacción y HeLa, 0,3 células/reacción). Se observaron interferencias con los siguientes productos a concentraciones superiores a las especificadas: lubricantes vaginales (que contenían Polyquaternium 15) al 1 % p/v, cremas antimicóticas (que contenían tioconazol) al 0,03 % p/v, moco al 0,3 % p/v, hormonas intravaginales (que contenían progesterona) al 1 % p/v.

Tabla 33: Sustancias analizadas para determinar su posible interferencia con el Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45)

Categoría del producto	Marca o tipo de producto	Mayor concentración analizada que no interfirió con el ensayo*
Lubricante vaginal	Lubricante líquido KY natural feeling	10% v/v
	Lubricante líquido personal up & up (marca Target)	
	Astroglide**	1% m/v
Gel espermicida/ anticonceptivo	Espuma vaginal anticonceptiva (EVA)	10% m/v
	Gel vaginal anticonceptivo Options Conceptrol	
Crema antimicótica	Miconazol 3 up & up (marca Target)	10% m/v
	Monistat 3, envase combinado	0,03% m/v
	Tioconazol 1 up & up (marca Target)	
Ducha vaginal	Ducha vaginal Summer's Eve	10% v/v
	Ducha femenina up & up (marca Target)	
Spray femenino	Spray desodorante íntimo Summer's Eve	10% m/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Mucosidad	Mucina porcina	0,3% m/v
Hormonas intravaginales	Crema vaginal Estrace (estrógenos)	10% m/v
	Crema Crinone (progesterona)	1% m/v
Sangre total***	sangre total	5% v/v
Leucocitos	leucocitos	1x10 ⁷ células/mL
Solución de lavado de ácido acético glacial [^]	Ácido acético glacial + solución CytoLyt	2,6% v/v

* concentración en la muestra de prueba; muestra de citología en solución ThinPrep diluida 1:2,9 en STM (similar a las muestras transferidas a un tubo de transferencia Aptima)

** lubricante personal con Polyquaternium 15.

*** la sangre total interfirió con el ensayo cuando se analizó a concentraciones de prueba del 10 % v/v

[^] la solución de lavado de ácido acético glacial se preparó mezclando 1 parte de ácido acético glacial y 9 partes de solución Cytolyt, tal como se indica en el ThinPrep Systems Operator's Manual (Manual del usuario de los ThinPrep Systems).

Bibliografía

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211-5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Consultado el jueves, 22 de marzo de 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

Información de contacto e historial de revisiones



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



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

Este producto está previsto para usarse solo en el campo de diagnóstico *in vitro* en humanos.

Los incidentes graves ocurridos en relación con el dispositivo en la Unión Europea deben notificarse al fabricante y la autoridad competente del Estado Miembro en la que resida el usuario o el paciente.

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

SUREPATH y PREPSTAIN son marcas comerciales de TriPath Imaging, Inc.

Todas las demás marcas comerciales que puedan aparecer en este prospecto pertenecen a sus respectivos propietarios.

Este producto puede estar cubierto por una o más patentes estadounidenses identificadas en www.hologic.com/patents.

© 2007-2022 Hologic, Inc. Todos los derechos reservados.
AW-22203-301 Rev. 001
2022-09

Historial de revisiones	Fecha	Descripción
AW-22203 Rev. 001	Septiembre de 2022	<ul style="list-style-type: none"> Se han creado las instrucciones de uso del Aptima HPV-GT Assay AW-22203 Rev. 001 de acuerdo con AW-11504 Rev. 010 para el cumplimiento normativo con IVDR. Actualización de la información sobre riesgos en la UE Actualización de las secciones de Información general Uso previsto, Advertencias y precauciones, Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos, Procedimientos de control de calidad, Recogida y almacenamiento de muestras, Reactivos y materiales suministrados, Material necesario que debe adquirirse por separado y Rendimiento del ensayo en el Panther System. Actualización de la Tabla 18 y la Tabla 19 de la sección Rendimiento clínico del Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Ensayo de genotipo Aptima HPV 16 18/45) con muestras de citología en solución SurePath. Actualización de la información de contacto, incluida la siguiente: representante en la CE, mercado CE, información de representante australiano y soporte técnico.