

## Ensayo Aptima Combo 2™ (Panther™ System)

Instrucciones de uso  
Para su uso diagnóstico *in vitro*  
Solo para exportación de EE. UU.

|                                                                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Información general</b>                                                                                                                                               | <b>2</b>  |
| Uso indicado                                                                                                                                                             | 2         |
| Resumen y explicación de la prueba                                                                                                                                       | 2         |
| Principios del procedimiento                                                                                                                                             | 3         |
| Resumen de seguridad y rendimiento                                                                                                                                       | 4         |
| Advertencias y precauciones                                                                                                                                              | 4         |
| Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos                                                                                                                 | 9         |
| Recogida y almacenamiento de muestras                                                                                                                                    | 10        |
| <b>Panther System</b>                                                                                                                                                    | <b>13</b> |
| Reactivos y materiales suministrados                                                                                                                                     | 13        |
| Material necesario que debe adquirirse por separado                                                                                                                      | 14        |
| Materiales opcionales                                                                                                                                                    | 15        |
| Procedimiento de prueba del Panther System                                                                                                                               | 15        |
| Notas de procedimiento                                                                                                                                                   | 20        |
| <b>Interpretación de la prueba — Resultados de control de calidad y del paciente</b>                                                                                     | <b>22</b> |
| <b>Limitaciones</b>                                                                                                                                                      | <b>25</b> |
| <b>Valores previstos</b>                                                                                                                                                 | <b>27</b> |
| Prevalencia                                                                                                                                                              | 27        |
| Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas                                                                                          | 30        |
| <b>Rendimiento clínico</b>                                                                                                                                               | <b>33</b> |
| Estudio clínico 1. Estudio clínico con muestras de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt, de hisopado endocervical en mujeres y de hisopado uretral en hombres | 33        |
| Estudio clínico 2. Estudio clínico de muestras de orina en hombres                                                                                                       | 34        |
| Estudio clínico 3. Estudio clínico de muestras de orina en mujeres                                                                                                       | 35        |
| Estudio clínico 4. Estudio clínico de muestras de hisopado faríngeo y rectal                                                                                             | 36        |
| Rendimiento clínico de las torundas rectales y faríngeas recogidas por el paciente                                                                                       | 54        |
| Distribución de RLU de los controles Aptima Combo 2                                                                                                                      | 54        |
| <b>Rendimiento analítico</b>                                                                                                                                             | <b>56</b> |
| Estudio de sensibilidad analítica                                                                                                                                        | 56        |
| Estudio de especificidad analítica                                                                                                                                       | 56        |
| Sustancias interferentes                                                                                                                                                 | 59        |
| Estudio de precisión dentro del laboratorio                                                                                                                              | 59        |
| Estudios de reproducibilidad                                                                                                                                             | 60        |
| Estudios de arrastre para el Panther System                                                                                                                              | 62        |
| Estudio de concordancia de muestras clínicas                                                                                                                             | 63        |
| <b>Bibliografía</b>                                                                                                                                                      | <b>64</b> |
| <b>Información de contacto e historial de revisiones</b>                                                                                                                 | <b>66</b> |

## Información general

### Uso indicado

El ensayo Aptima Combo 2™ es una prueba de sonda de ácido nucleico de amplificación seleccionada que utiliza captura de dianas para la detección y diferenciación cualitativa *in vitro* de RNA ribosómico (ribosomal RNA, rRNA) de *Chlamydia trachomatis* (CT) y/o *Neisseria gonorrhoeae* (GC) para facilitar el diagnóstico de la enfermedad clamidial y/o gonocócica utilizando el sistema Panther™, según se especifique.

En el sistema Panther, el ensayo puede utilizarse para analizar las siguientes muestras de individuos sintomáticos y asintomáticos: muestras de hisopado endocervical, muestras de Pap en solución PreservCyt™, muestras de hisopado vaginal, faríngeo, rectal y muestras de hisopado uretral en hombres recogidas por el facultativo; muestras<sup>1</sup> de hisopado vaginal, faríngeo y rectal y muestras de orina en hombres y mujeres recogidas por el paciente.

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

### Resumen y explicación de la prueba

Las infecciones por *Chlamydia trachomatis* (CT) y *Neisseria gonorrhoeae* (GC) son dos de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes en todo el mundo. Solo en Estados Unidos, se comunicaron unos 1808703 casos de infecciones por CT (552,8 por cada 100000 habitantes) y unos 616392 casos de infecciones por GC (188,4 por cada 100000 habitantes) a los Centros para el control de enfermedades (Centers for Disease Control, CDC) durante 2019 (8). Las directrices de tratamiento de ETS de los CDC incluyen recomendaciones en materia de análisis y cribados para CT y GC, y facilitan pautas sobre la metodología y la frecuencia de las pruebas, así como los tipos de muestras para poblaciones de pacientes concretas.

Chlamydiae es una bacteria intracelular estricta, inmóvil y gram-negativa. Las especies CT están compuestas de al menos quince serotipos (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 y L3) que pueden provocar enfermedades en humanos (43). Los serotipos del D al K son la causa principal de infecciones clamidiales genitales en hombres y mujeres (34). *C. trachomatis* puede provocar uretritis no gonocócica, epididimitis, proctitis, cervicitis, salpingitis aguda y enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) (4, 22, 36, 37). Las infecciones por *C. trachomatis* suelen ser asintomáticas tanto en hombres como en mujeres. Los niños nacidos de madres infectadas tienen un riesgo considerablemente mayor de padecer conjuntivitis de inclusión y neumonía clamidial (2, 16, 35).

Históricamente, se han utilizado varios métodos para la detección de CT en los laboratorios clínicos, incluido el cultivo celular, la prueba de inmunofluorescencia directa y el ensayo de inmunoenzima. Metodologías más recientes de detección de CT incluyen ensayos de sonda de DNA directa y ensayos de sonda de DNA para pruebas de amplificación de ácido nucleico (nucleic acid amplification test, NAAT). El cultivo celular se consideró en su día el "patrón de referencia" para la detección de CT. Los cultivos son muy específicos, pero publicaciones científicas han demostrado que las tecnologías de sonda DNA NAAT ofrecen una sensibilidad clínica más alta que los cultivos (3, 12, 24, 39).

*N. gonorrhoeae* es el agente causante de la enfermedad gonorreica. *N. gonorrhoeae* son diplococos gram-negativos inmóviles. La mayoría de las infecciones gonorreicas son infecciones del tracto genital inferior sin complicaciones y pueden ser asintomáticas. Sin embargo, si no se trata en mujeres, las infecciones pueden ascender y causar enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), que puede manifestarse como endometritis, salpingitis, peritonitis pélvica y abscesos

tuboováricos. Un porcentaje más pequeño de personas con infecciones gonocócicas podrían desarrollar infección gonocócica diseminada (IGD) (21, 28). Cuando no se trata en hombres, puede persistir en uretritis, incluyendo disuria, epididimitis y dolor escrotal. Las infecciones orofaríngeas por CT y NG pueden presentar dolor de garganta, aunque la mayoría de las veces son asintomáticas. Las infecciones rectales, cuando son sintomáticas, pueden presentar secreciones, prurito anal, dolor, sangrado y evacuaciones intestinales dolorosas (6, 8).

El diagnóstico convencional de infección por GC requiere aislar el organismo en un medio selectivo o la observación de los diplococos en frotis con tinción de Gram (23). Los métodos de cultivo pueden tener una buena sensibilidad clínica, pero dependen en gran medida de la correcta manipulación de las muestras. El almacenamiento y transporte incorrectos de la muestra puede provocar la pérdida de la viabilidad del organismo y generar resultados negativos falsos. El empleo de una técnica de obtención de muestras deficiente, materiales tóxicos de recogida de muestras y la inhibición del crecimiento por componentes de las secreciones corporales, pueden provocar también resultados falsos negativos (10, 26).

El CDC recomienda el uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para la detección de CT y GC en hombres y mujeres con y sin síntomas, no solo para muestras urogenitales, también en zonas extragenitales (5).

La primera generación de NAAT para CT y GC presenta problemas tecnológicos que han limitado su rendimiento. Estos problemas incluyen un laborioso procesamiento de las muestras y la inhibición de la muestra, lo que puede ocasionar resultados falsos negativos (9, 13, 19, 27, 31, 40, 41, 42). El ensayo Aptima Combo 2 (AC2) es una Prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) de segunda generación que utiliza tecnologías de captura seleccionada, amplificación mediada por transcripción (TMA) y ensayo cinético dual (DKA) para optimizar el procesamiento de muestras, amplificar el ARNr objetivo y detectar amplicones, respectivamente. Determinados estudios de comparación del rendimiento y la inhibición de muestras en distintos sistemas de amplificación han demostrado las ventajas de las tecnologías de captura de dianas, TMA y DKA (11, 17). El ensayo AC2 en el sistema Panther detecta cualitativamente el ARNr de CT o GC en muestras endocervicales recogidas por el médico, muestras líquidas de Papanicolaou en solución PreservCyt, muestras vaginales, de garganta, rectales y uretrales masculinas; torundas vaginales recogidas por el paciente y muestras de orina femeninas y masculinas de individuos sintomáticos y asintomáticos.

En 2019, se descubrieron nuevas variantes de *C. trachomatis* que contenían mutaciones puntuales que afectaban a la detección por parte de la versión original del ensayo AC2 (20, 25, 32, 33, 45, 46). Las cepas de la variante de clamidia con mutaciones que afectaban al funcionamiento de las pruebas de diagnóstico se comunicaron previamente (44) y representan un producto natural de la evolución microbiana. La versión actualizada del ensayo AC2 permite la detección de las cepas de la variante de *C. trachomatis* surgida en 2019.

## Principios del procedimiento

El ensayo AC2 combina las tecnologías de captura de dianas, TMA y DKA.

Las muestras se recogen y transfieren a sus respectivos tubos de transporte. Las soluciones de transporte en estos tubos liberan los rRNA diana y los protegen contra la degradación durante el almacenamiento. Cuando el ensayo AC2 se realiza en el laboratorio, las moléculas de rRNA diana se aíslan de muestras mediante el uso de oligómeros de captura a través de un proceso de captura de dianas que utiliza micropartículas magnéticas. Los oligómeros de captura contienen secuencias complementarias para regiones específicas de las moléculas diana, así como una cadena de residuos de desoxiadenosina. Se utiliza un oligómero de captura distinto

para cada diana. Durante el paso de hibridación, las regiones específicas de la secuencia de los oligómeros de captura se unen a regiones específicas de las moléculas diana. El complejo oligómero de captura:diana se extrae de la solución mediante la reducción de la temperatura de la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente. Esta reducción de temperatura permite que se produzca la hibridación entre la región de la desoxiadenosina del oligómero de captura y las moléculas de polideoxitimidina que están unidas covalentemente a las partículas magnéticas. Las micropartículas, incluidas las moléculas diana capturadas unidas a ellas, se desplazan al lado del tubo de reacción utilizando imanes y se aspira el sobrenadante. Las partículas se lavan para eliminar la matriz de muestras residual que puede contener inhibidores de la reacción de amplificación. Una vez finalizados los pasos de captura seleccionada, las muestras están listas para la amplificación.

Los ensayos de amplificación seleccionada se basan en la capacidad de los cebadores de oligonucleótidos complementarios para hibridar de forma específica y permitir la amplificación enzimática de las cadenas de ácido nucleico seleccionadas. El ensayo AC2 replica una región específica de 23S rRNA de CT y una región específica de 16S rRNA de GC mediante intermediarios de DNA. Se utiliza un solo juego de cebadores para cada molécula diana. La detección de las secuencias de producto de amplificación de rRNA (amplicón) se logra mediante la hibridación del ácido nucleico. Las sondas de DNA quimioluminiscentes de ácido nucleico monocatenarias, complementarias a una región de cada amplicón seleccionado, están marcadas con diferentes moléculas de éster de acridinio. La versión actualizada del ensayo AC2 incorpora una segunda sonda de CT, complementaria con la región única del amplicón de CT existente. Esta sonda en tándem permite la detección de las cepas de la variante de *C. trachomatis* surgida en 2019. Las sondas marcadas se combinan con el amplicón para formar híbridos estables. El reactivo de selección diferencia la sonda hibridada de la no hibridada, eliminando la generación de señal de la sonda no hibridada. Durante el paso de detección, se mide la luz emitida por los híbridos marcados como señales de fotones en un luminómetro y se notifica como unidades relativas de luz (RLU). En el DKA, las diferencias en los perfiles cinéticos de las sondas marcadas con CT y GC permiten la diferenciación de señal; los perfiles cinéticos se derivan de la medición de los fotones emitidos durante el período de detección. La reacción de detección quimioluminiscente para la señal CT tiene una cinética muy rápida y el tipo cinético "flasher". La reacción de detección quimioluminiscente para la señal GC es relativamente más lenta y tiene el tipo cinético "glower". Los resultados del ensayo se determinan mediante un valor de corte basado en las RLU totales y en el tipo de curva cinética.

## Resumen de seguridad y rendimiento

El resumen de seguridad y rendimiento (SSP, por sus siglas en inglés) está disponible en la base de datos europea sobre productos sanitarios (Eudamed), donde está vinculado a los identificadores de dispositivos (UDI-DI básico). Para localizar el SSP del ensayo Aptima Combo 2, consulte el identificador único del producto básico (BUDI): 54200455DIAGAPTCOMBO2P8.

## Advertencias y precauciones

- A. Para uso diagnóstico *in vitro*.
- B. Para uso profesional.
- C. Para obtener las advertencias, precauciones y procedimientos adicionales específicos para el control de la contaminación del sistema Panther, consulte el Manual del usuario del Panther System/Panther Fusion™ System.

- D. Para reducir el riesgo de obtener resultados no válidos, lea atentamente el prospecto completo y el *Manual del usuario del sistema Panther/Panther Fusion* para obtener información sobre el procedimiento antes de realizar el ensayo en el sistema Panther.
- E. Solo debe realizar este procedimiento personal debidamente formado en el uso del ensayo AC2 y en la manipulación de materiales potencialmente infecciosos. Si se produce un derrame, desinfecte inmediatamente siguiendo los procedimientos adecuados.

### Información para los laboratorios

- F. Utilice únicamente el instrumental de laboratorio desechable suministrado o especificado.
- G. Tome las medidas preventivas habituales del laboratorio. No coma, beba ni fume en las zonas de trabajo designadas. Utilice guantes desechables sin talco, protección para los ojos y batas de laboratorio al manipular las muestras y los reactivos del kit. Lávese bien las manos tras manipular las muestras y los reactivos del kit.
- H. **Advertencia: Irritante y corrosivo:** Evite el contacto de Auto Detect 2 con la piel, los ojos y las mucosas. Si este fluido entra en contacto con la piel o los ojos, lávelos con agua. Si se produce un vertido de este fluido, dilúyalo con agua para limpiarlo.
- I. Las superficies de trabajo, pipetas y otros equipos deben descontaminarse regularmente con solución de hipoclorito de sodio del 2,5 % al 3,5 % (0,35 M a 0,5 M).
- J. Deseche todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con las normativas nacionales, internacionales y regionales aplicables.
- K. Utilice buenas prácticas estándar para laboratorios moleculares, incluido el control ambiental. Consulte las *Notas de procedimiento* para ver el protocolo de control de contaminación de laboratorio sugerido para el sistema Panther.

### Información para las muestras

- L. Este ensayo se ha probado utilizando las siguientes muestras en el sistema Panther:
  - Muestras de hisopado endocervical, vaginal, faríngea, rectal, y uretral en hombres recogidas por un facultativo
  - Muestras de orina en hombres y mujeres
  - Muestras de Pap en solución PreservCyt recogidas por un facultativo
  - Muestras de torunda vaginal recogidas por la paciente
- M. Las muestras ginecológicas obtenidas para su preparación usando el procesador ThinPrep™ deben recogerse con dispositivos de recogida de tipo escobilla o combinación de espátula de plástico/cepillo endocervical.
- N. Las fechas de caducidad que figuran en los kits de recogida son válidas para el centro de recogida y no para el laboratorio de análisis. Las muestras recogidas en cualquier fecha anterior a la de caducidad del kit de recogida, y transportadas y almacenadas de acuerdo con el prospecto, son válidas para el análisis aún cuando haya superado la fecha de caducidad del tubo de recogida.

- O. La solución PreservCyt se ha validado como medio alternativo para las pruebas con el ensayo AC2. Las muestras de Pap en solución PreservCyt procesadas con instrumentos diferentes al ThinPrep no se han evaluado para su uso en ensayos Aptima.
- P. Después de añadir la orina, el nivel de líquido en el tubo de transporte de orina debe encontrarse entre las dos líneas indicadoras negras de la etiqueta del tubo. De lo contrario, la muestra debe rechazarse.
- Q. Mantenga las condiciones de almacenamiento apropiadas durante el envío de muestras para garantizar su integridad. No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de envío distintas a las recomendadas.
- R. Evite la contaminación cruzada desechando los materiales usados sin pasar por encima de ningún otro contenedor.
- S. Las muestras pueden ser infecciosas. Adopte las precauciones universales al realizar este ensayo. El director del laboratorio debe establecer métodos de manipulación y eliminación adecuados. Este procedimiento diagnóstico debe limitarse al personal con la formación correspondiente en la manipulación de materiales infecciosos.
- T. Evite la contaminación cruzada durante los pasos de manipulación de muestras. Las muestras pueden contener concentraciones extremadamente altas de organismos. Asegúrese de que los recipientes de muestras no entren en contacto entre sí durante la manipulación de las muestras en el laboratorio. Cámbiese los guantes si entran en contacto con la muestra.
- U. Si el laboratorio recibe un tubo de transporte de muestras en torundas sin ningún hisopo, con dos hisopos, un hisopo de limpieza o un hisopo no suministrado por Hologic, la muestra debe rechazarse. Antes de rechazar un tubo de transporte de torunda que no contenga ninguna torunda, compruebe que no se trata de un tubo de transferencia de muestras APTIMA, ya que este tubo de transporte de muestras no contendrá ninguna torunda.
- V. Para muestras de Pap en solución PreservCyt, recoja la muestra siguiendo las instrucciones del fabricante. Las alícuotas posteriormente eliminadas del vial PreservCyt para su análisis con el ensayo AC2, deben procesarse utilizando solo el kit de transferencia de muestras Aptima.
- W. Una vez realizada la perforación, el líquido puede salirse de los tapones de los tubos de transporte Aptima bajo determinadas condiciones. Siga las instrucciones que aparecen en el *Procedimiento de prueba del Panther System* para evitar que esto ocurra.

### Información sobre los ensayos

- X. Tape y almacene los reactivos a las temperaturas especificadas. El rendimiento del ensayo puede verse afectado por el uso de reactivos almacenados incorrectamente. Consulte los *Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos y Procedimiento de prueba del Panther System* para obtener más información.
- Y. Utilice las precauciones universales cuando manipule los controles.
- Z. Evite la contaminación microbiana y ribonucleasa de los reactivos.
- AA. No utilice un kit o control después de la fecha de caducidad.

AB.No intercambie, mezcle ni combine reactivos de ensayo de kits con diferentes números de lote maestros. Los controles y los fluidos del ensayo pueden intercambiarse.

AC.No combine reactivos o líquidos del ensayo sin instrucciones específicas. No rellene los reactivos ni los líquidos. El sistema Panther verifica los niveles de reactivos.

AD.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 datos de seguridad (SDS) de la UE. Para obtener la información relativa a comunicación de riesgos específica de su región, consulte la biblioteca de fichas de datos de seguridad en [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Para obtener más información sobre los símbolos, consulte la leyenda de los símbolos en [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

| Información sobre riesgos en la UE.                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| —                                                                                                                                                                              | <b>Amplification Reagent</b><br><i>HEPES 25 – 30 %</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                | —<br>H402 – Nocivo para los organismos acuáticos.<br>H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.<br>P273 – Evitar su liberación al medio ambiente.<br>P501 – Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                | <b>Enzyme Reagent</b><br><i>HEPES 1 – 5 %</i><br><i>TRITON X-100 1 – 5 %</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                | —<br>H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.<br>P273 – Evitar su liberación al medio ambiente.<br>P501 – Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                | <b>Probe Reagent</b><br><i>LAURYL SULFATE LITHIUM SALT 35 – 40 %</i><br><i>SUCCINIC ACID 10 – 15 %</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| —                                                                                                                                                                              | —<br>H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.<br>P273 – Evitar su liberación al medio ambiente.<br>P501 – Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| —                                                                                                                                                                              | <b>Solución de reconstitución enzimática</b><br><i>GLICERINA 20 – 25 %</i><br><i>TRITON X-100 5 – 10 %</i><br><i>HEPES 1 – 5 %</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                | —<br>H412 – Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.<br>P273 – Evitar su liberación al medio ambiente.<br>P501 – Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <br><br> | <b>Selection Reagent</b><br><i>BORIC ACID 1 – 5 %</i><br><i>TRITON X-100 1 – 5 %</i><br><i>HIDRÓXIDO DE SODIO &lt;1 %</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                | <b>PELIGRO</b><br>H315 - Provoca irritación cutánea<br>H360FD – Puede perjudicar a la fertilidad. Puede dañar al feto.<br>P264 – Lavarse la cara, las manos y las áreas de la piel expuestas concienzudamente tras la manipulación.<br>P280 – Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.<br>P302 + P352 – EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con abundante agua y jabón.<br>P332 + P313 – En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.<br>P362 + P364 – Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.<br>P201 – Solicitar instrucciones especiales antes del uso.<br>P202 – No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.<br>P308 + P313 – EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.<br>P405 – Guardar bajo llave.<br>P501 – Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. |

**Target Capture Reagent**

HEPES 5 – 10 %

EDTA 1 – 5 %

LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 1 – 5 %

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

P273 – Evitar su liberación al medio ambiente.

P501 – Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.

**Requisitos de almacenamiento y manipulación de reactivos**

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

| Reactivo                                     | Almacenamiento<br>sin abrir | Kit abierto (reconstituido) |                     |
|----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
|                                              |                             | Almacenamiento              | Estabilidad         |
| Reactivo de amplificación                    | 2 °C a 8 °C                 | No aplicable                | No aplicable        |
| Reactivo enzimático                          | 2 °C a 8 °C                 | No aplicable                | No aplicable        |
| Reactivo de la sonda                         | 2 °C a 8 °C                 | No aplicable                | No aplicable        |
| Reactivo de captura seleccionada B           | 2 °C a 8 °C                 | No aplicable                | No aplicable        |
| Solución de reconstitución de amplificación  | 2 °C a 30 °C                | 2 °C a 8 °C                 | 30 días             |
| Solución de reconstitución enzimática        | 2 °C a 30 °C                | 2 °C a 8 °C                 | 30 días             |
| Solución de reconstitución de sonda          | 2 °C a 30 °C                | 2 °C a 8 °C                 | 30 días             |
| Reactivo de selección                        | 2 °C a 30 °C                | 2 °C a 30 °C                | No aplicable        |
| Reactivo de captura seleccionada             | 15 °C a 30 °C               | 15 °C a 30 °C               | 30 días             |
| Control positivo CT/<br>Control negativo GC  | 2 °C a 8 °C                 | No aplicable                | Vial de un solo uso |
| Control positivo GC/<br>Control negativo, CT | 2 °C a 8 °C                 | No aplicable                | Vial de un solo uso |

- B. Si el reactivo de selección se almacena refrigerado, deje que alcance la temperatura ambiente antes de colocarlo en el sistema Panther.
- C. El reactivo de captura seleccionada de trabajo (wTCR) permanece estable durante 30 días cuando se almacena entre 15 °C y 30 °C. No refrigerar.
- D. Después de la reconstitución, el reactivo enzimático, el reactivo de amplificación y el reactivo de sonda permanecen estables durante 30 días cuando se almacenan a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.
- E. Deseche los reactivos reconstituidos y el wTCR sin usar después de 30 días o una vez superada la fecha de caducidad del lote maestro, lo que suceda primero.
- F. Evite la contaminación cruzada durante la manipulación y el almacenamiento del reactivo. Vuelva a tapar todos los reactivos reconstituidos con nuevos tapones antes de almacenarlos.
- G. Los controles son estables hasta la fecha indicada en los viales.
- H. Los reactivos almacenados en el sistema Panther tienen 72 horas de estabilidad en el instrumento.

- I. Tanto el reactivo de sonda como el reactivo de sonda reconstituido son fotosensibles. Almacene los reactivos al abrigo de la luz. La estabilidad reconstituida especificada se basa en 12 horas de exposición del reactivo de sonda reconstituido a dos bombillas fluorescentes de 60 W, a una distancia de 43 cm (17 pulg.) y a una temperatura inferior a 30 °C. La exposición a la luz del reactivo de sonda reconstituido debe limitarse consecuentemente.
- J. Una vez calentados a temperatura ambiente, algunos tubos de controles pueden aparecer turbios o contener precipitados. La turbiedad o la precipitación asociada a los controles no afecta al rendimiento del control. Los controles se pueden utilizar tanto si presentan un aspecto claro como turbio/precipitado. Si se desean disponer de controles claros, se puede acelerar la solubilización incubándolos en el extremo superior del rango de temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).
- K. No congele los reactivos.

## Recogida y almacenamiento de muestras

El ensayo AC2 está diseñado para detectar la presencia de CT y GC en los siguientes tipos de muestra: muestras de hisopado endocervical, de Pap en solución PreservCyt, de hisopado vaginal, de hisopado faríngeo, de hisopado rectal y de hisopado uretral en hombres, recogidas por el facultativo; muestras de hisopado vaginal, de hisopado faríngeo y de hisopado rectal y muestras de orina en hombres y mujeres recogidas por el paciente, procedentes de individuos sintomáticos y asintomáticos.

- Kit de recogida de muestras de torunda unisex Aptima™ para muestras de hisopado endocervical y uretral en hombres
- Kit de recogida de orina Aptima™ para muestras de orina en hombres y mujeres
- Kit de recogida de muestras de torundas multitest Aptima™ (para muestras de hisopado vaginal, faríngeo y rectal)
- Kit de transporte de muestras Aptima (para utilizar con muestras ginecológicas recogidas en solución PreservCyt)

### A. Instrucciones de recogida

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

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

#### 1. Muestras de hisopado urogenitales

- a. Una vez recogida la muestra, la torunda debe transportarse y almacenarse en el tubo de transporte de muestras de hisopado a una temperatura entre 2 °C y 30 °C hasta su análisis. Las muestras deben analizarse con el ensayo AC2 en un plazo de 60 días desde su recogida.
- b. Si fuera necesario ampliar el tiempo de almacenamiento, congele las muestras urogenitales en el tubo de transporte de muestras de hisopado en los 7 días posteriores a la recogida y entre –20 °C y –70 °C durante un período de hasta 12 meses después de la recogida.

2. Muestras de hisopado extragenitales (faríngeo y rectal)
    - a. Una vez recogida la muestra, la torunda debe transportarse y almacenarse en el tubo de transporte de muestras de hisopado a una temperatura de entre 4 °C y 30 °C, o de entre –20°C y –70°C hasta su análisis. Las muestras deben analizarse con el ensayo AC2 en un plazo de 60 días desde su recogida.
  3. Muestras de orina
    - a. Mantenga la muestra de orina entre 2°C y 30°C tras la recogida, transfiriéndola a un tubo de transporte de muestras de orina Aptima en un plazo de 24 horas tras la recogida. Transpórtela al laboratorio en el recipiente de recogida primario o en el tubo de transporte a una temperatura de entre 2°C y 30°C. Almacénela entre 2°C y 30°C y analice las muestras de orina procesadas con el ensayo AC2 en un plazo de 30 días a partir de la recogida.
    - b. Si fuera necesario ampliar el tiempo de almacenamiento, congele las muestras de orina en el tubo de transporte de muestras de orina Aptima en los 7 días posteriores a la recogida y entre –20 °C y –70 °C durante un período de hasta 12 meses después de la recogida.
  4. Muestras de Pap en solución PreservCyt
    - a. Las muestras de Pap en solución PreservCyt destinadas al análisis de CT y/o GC deben procesarse para citología y/o transferirse a un tubo de transferencia de muestras Aptima en un período de 30 días a partir de la recogida, cuando se almacenen a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C.
    - b. Si se va a usar el procedimiento de extracción de alícuotas de ThinPrep, consulte el *Manual del usuario del procesador de sistemas ThinPrep* para obtener instrucciones al respecto. Transfiera 1 mL de la alícuota extraída a un tubo de transferencia de muestras Aptima siguiendo las instrucciones del prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima y de la solución de transferencia Aptima.
    - c. Si se analiza la muestra después de su procesamiento con el procesador de *sistemas ThinPrep*, procese la muestra de Pap de base líquida en solución PreservCyt de conformidad con el *Manual del usuario del procesador de sistemas ThinPrep* y el prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima y de la solución de transferencia Aptima. Transfiera 1 mL del fluido restante en el vial de solución PreservCyt a un tubo de transferencia de muestras Aptima siguiendo las instrucciones del prospecto del kit de transferencia de muestras Aptima y de la solución de transferencia Aptima.
    - d. Una vez transferida la muestra de Pap en solución PreservCyt al tubo de transferencia de muestras Aptima, la muestra debe analizarse con el ensayo AC2 antes de 30 días si se ha almacenado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C o antes de 14 días si se ha almacenado a una temperatura de entre 15 °C y 30 °C. Si fuera necesario ampliar el tiempo de almacenamiento, congele la muestra en un periodo de 7 días a partir de la transferencia al tubo de transferencia de muestras Aptima a una temperatura de entre –20 °C y –70 °C durante un período de hasta 12 meses después de la transferencia.
- C. Almacenamiento de muestras después de la prueba
1. Las muestras analizadas deben almacenarse boca arriba en una gradilla.
  2. Los tubos de transporte de muestras deben cubrirse con una película de plástico, una barrera de papel de aluminio o un tapón nuevos y limpio.

**Nota:** Cualquier condición que provoque la pérdida o evaporación de los medios durante el transporte, la manipulación o el almacenamiento puede afectar a la capacidad de pipetear varias alícuotas.

3. Si es necesario congelar o enviar las muestras analizadas, sustituya los tapones penetrables de los tubos de transporte de muestras por tapones nuevos no perforables. Si es necesario enviar las muestras para su análisis a otro laboratorio, se deben mantener las temperaturas recomendadas.

**Nota:** Cualquier condición que provoque la pérdida o evaporación de los medios durante el transporte, la manipulación o el almacenamiento puede afectar a la capacidad de pipetear varias alícuotas.

4. Antes de destapar las muestras anteriormente analizadas y tapadas, deben centrifugarse los tubos de transporte de muestras durante 5 minutos con una fuerza centrífuga relativa (RCF) de 420 para llevar todo el líquido al fondo del tubo. **Evite salpicaduras y todo tipo de contaminación cruzada.**

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

## Panther System

A continuación, se indican los reactivos destinados al ensayo AC2 para CT y GC en el sistema Panther. Los símbolos de identificación de los reactivos también se indican junto al nombre del reactivo.

### Reactivos y materiales suministrados

#### Kit del ensayo Aptima Combo 2

100 pruebas, (2 cajas y 1 kit de controles) (N.º de catálogo PRD-05576)

250 pruebas, (2 cajas y 1 kit de controles) (N.º de catálogo PRD-05571)

#### Caja refrigerada Aptima Combo 2 (caja 1 de 2) (almacenar entre 2 °C y 8°C a la recepción)

| Símbolo      | Componente                                                                                                                                               | Cantidad<br>Kit de<br>250 pruebas | Cantidad<br>Kit de<br>100 pruebas |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>A</b>     | <b>Reactivo de amplificación</b><br><i>Ácidos nucleicos no infecciosos desecados en solución de tampón con &lt;5 % de agente de carga.</i>               | 1 vial                            | 1 vial                            |
| <b>E</b>     | <b>Reactivo enzimático</b><br><i>Transcriptasa inversa y RNA polimerasa desecadas en solución de tampón HEPES con &lt;10 % de reactivo de carga.</i>     | 1 vial                            | 1 vial                            |
| <b>P</b>     | <b>Reactivo de sonda</b><br><i>Sondas de DNA quimioluminiscentes no infecciosas desecadas en solución de tampón succinato con &lt;5 % de detergente.</i> | 1 vial                            | 1 vial                            |
| <b>TCR-B</b> | <b>Reactivo de captura seleccionada B</b><br><i>Ácido nucleico no infeccioso en una solución de tampón con un contenido de detergente &lt;5 %.</i>       | 1 x 0,61 mL                       | 1 x 0,30 mL                       |

#### Caja a temperatura ambiente Aptima Combo 2 (caja 2 de 2) (almacenar entre 15 °C y 30°C a la recepción)

| Símbolo   | Componente                                                                                                                 | Cantidad<br>Kit de<br>250 pruebas | Cantidad<br>Kit de<br>100 pruebas |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>AR</b> | <b>Solución de reconstitución de amplificación</b><br><i>Solución acuosa con conservantes.</i>                             | 1 x 27,7 mL                       | 1 x 11,9 mL                       |
| <b>ER</b> | <b>Solución de reconstitución de reactivo enzimático</b><br><i>Solución de tampón HEPES con un surfactante y glicerol.</i> | 1 x 11,1 mL                       | 1 x 6,3 mL                        |
| <b>PR</b> | <b>Solución de reconstitución de reactivo de sonda</b><br><i>Solución de tampón succinato con &lt;5 % de detergente.</i>   | 1 x 35,4 mL                       | 1 x 15,2 mL                       |
| <b>S</b>  | <b>Reactivo de selección</b><br><i>Solución de tampón borato 600 mM con surfactante.</i>                                   | 1 x 108 mL                        | 1 x 43,0 mL                       |

**Caja a temperatura ambiente Aptima Combo 2 (caja 2 de 2)**  
(almacenar entre 15 °C y 30°C a la recepción)

| Símbolo | Componente                                                                                              | Cantidad<br>Kit de<br>250 pruebas | Cantidad<br>Kit de<br>100 pruebas |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| TCR     | <b>Reactivo de captura</b><br><i>Solución de tampón salino con oligómeros de captura y fase sólida.</i> | 1 x 54 mL                         | 1 x 26,0 mL                       |
|         | <b>Collares de reconstitución</b>                                                                       | 3                                 | 3                                 |
|         | <b>Hoja de códigos de barras de lote maestro</b>                                                        | 1 hoja                            | 1 hoja                            |

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

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

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

## Material necesario que debe adquirirse por separado

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

|                                                                                                                                                            | <u>N.º de catálogo</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Panther System                                                                                                                                             | 303095                 |
| Panther Fusion System                                                                                                                                      | PRD-04172              |
| Panther System, Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)                                                                                                  | PRD-06067              |
| Kit de fluidos del ensayo Aptima™<br><i>(Solución de lavado Aptima, tampón para fluido de desactivación Aptima y reactivo de aceite Aptima)</i>            | 303014 (1000 pruebas)  |
| Kit Aptima™ Auto Detect                                                                                                                                    | 303013 (1000 pruebas)  |
| Unidades multitubo (Multi-tube Unit, MTU)                                                                                                                  | 104772-02              |
| Kit de bolsas de desechos Panther™                                                                                                                         | 902731                 |
| Tapa del recipiente de desechos Panther™                                                                                                                   | 504405                 |
| O kit de ciclo del Panther™<br><i>contiene MTU, bolsas de desechos, cubiertas para contenedores de desechos, fluidos de ensayo y reactivos Auto Detect</i> | 303096 (5000 pruebas)  |

|                                                                                                                                                               | <u>N.º de catálogo</u>      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Puntas, 1.000 µl, con filtro, 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                     |
| <i>para utilizar con muestras en solución PreservCyt</i>                                                                                                      |                             |
| Kit de transferencia de muestras Aptima (imprimible)                                                                                                          | PRD-05110                   |
| <i>para utilizar con muestras en solución PreservCyt</i>                                                                                                      |                             |
| Kit de recogida de muestras con torunda multitest Aptima                                                                                                      | PRD-03546                   |
| Kit de recogida de muestras con torunda unisex Aptima para muestras de hisopado endocervical y uretral en hombres                                             | 301041                      |
| Kit de recogida de muestras de orina Aptima™ para muestras de orina en hombres y mujeres                                                                      | 301040                      |
| Tubos de transporte de muestras de orina Aptima™ para muestras de orina en hombres y mujeres                                                                  | 105575                      |
| Lejía, solución de hipoclorito de sodio del 5 al 8,25 % (0,7 M a 1,16 M)                                                                                      | —                           |
| Guantes desechables                                                                                                                                           | —                           |
| Patrón de calibración SysCheck                                                                                                                                | 301078                      |
| Tapones perforables Aptima™                                                                                                                                   | 105668                      |
| Tapones no perforables de repuesto                                                                                                                            | 103036A                     |
| Tapones de repuesto para los kits de 250 pruebas                                                                                                              | —                           |
| <i>Soluciones de reconstitución de los reactivos de amplificación y de sonda</i>                                                                              | <i>CL0041 (100 tapones)</i> |
| <i>Solución de reconstitución de reactivo enzimático</i>                                                                                                      | <i>501616 (100 tapones)</i> |
| <i>TCR y reactivo de selección</i>                                                                                                                            | <i>CL0040 (100 tapones)</i> |
| Tapones de repuesto para los kits de 100 pruebas                                                                                                              | —                           |
| <i>Soluciones de reconstitución de los reactivos de amplificación, enzimático y de sonda</i>                                                                  | <i>CL0041 (100 tapones)</i> |
| <i>TCR y reactivo de selección</i>                                                                                                                            | <i>501604 (100 tapones)</i> |

## Materiales opcionales

|                                                                  | <u>N.º de catálogo</u> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Kit de controles Aptima™                                         | 301110                 |
| Potenciador de lejía Hologic® para limpieza                      | 302101                 |
| <i>para la limpieza rutinaria de las superficies y el equipo</i> |                        |
| Balancín para tubos                                              | —                      |

## Procedimiento de prueba del Panther System

**Nota:** Consulte el manual del usuario del Panther/Panther Fusion System para obtener más información sobre los procedimientos del sistema Panther.

## A. Preparación del área de trabajo

1. Limpie las superficies de trabajo donde se prepararán los reactivos. 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). Permita que la solución de hipoclorito de sodio entre en contacto con las superficies durante al menos 1 minuto, luego enjuague con agua desionizada (DI). No deje que la solución de hipoclorito de sodio se seque. Cubra la superficie de la mesa en la que se prepararán los reactivos con fundas de mesa de laboratorio absorbentes, limpias y con capa de plástico.
2. Limpie una superficie de trabajo separada donde se prepararán las muestras. Utilice el procedimiento descrito anteriormente (Paso A.1).
3. Limpie las pipetas automáticas. Utilice el procedimiento de limpieza descrito anteriormente (Paso A.1).

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

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

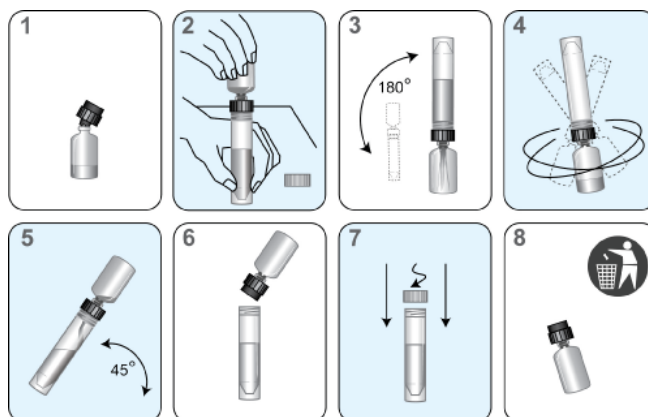
1. Antes de la prueba, los reactivos de amplificación, enzimáticos y de sonda deben reconstituirse combinando el contenido de los frascos de reactivo liofilizado con la solución de reconstitución adecuada.
  - a. Deje que los reactivos liofilizados alcancen la temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) antes de usarlos.
  - b. Empareje cada solución de reconstitución con su reactivo liofilizado. Antes de colocar el anillo de reconstitución, asegúrese de que la solución de reconstitución y el reactivo tengan los símbolos de la etiqueta correspondientes.
  - c. Compruebe los números de lote en la Hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que estén emparejados los reactivos adecuados. Etiquete los tapones de los frascos de solución de reconstitución.
  - d. Abra el vial del reactivo liofilizado e inserte con firmeza el extremo ranurado del collar de reconstitución en la abertura del vial (Figura 1, paso 1).
  - e. Abra la solución de reconstitución correspondiente y ponga el tapón sobre una superficie de trabajo cubierta y limpia.
  - f. Mientras sostiene el frasco con la solución de reconstitución sobre la mesa, inserte con firmeza el otro extremo del collar de reconstitución en la abertura del frasco (Figura 1, paso 2).
  - g. Invierta lentamente el conjunto de los frascos. Deje que la solución pase del frasco al vial de vidrio (Figura 1, paso 3).
  - h. Agite suavemente la solución en el frasco para mezclar. Evite crear espuma mientras gira la botella (Figura 1, paso 4).
  - i. Espere a que el reactivo liofilizado pase a la solución y, a continuación, invierta de nuevo el conjunto de los frascos, inclinándolo a un ángulo de 45° para reducir al mínimo la formación de espuma (Figura 1, paso 5). Deje que todo el líquido regrese a la botella de plástico.
  - j. Retire el collar de reconstitución y el vial de vidrio (Figura 1, paso 6).
  - k. Vuelva a tapar la botella de plástico con el tapón etiquetado guardado que corresponde al reactivo o con el tapón nuevo. No confunda los tapones. Anote las iniciales del operador y la fecha de reconstitución en la etiqueta (Figura 1, paso 7).
  - l. Deseche el collar de reconstitución y el vial de vidrio (Figura 1, paso 8).

- m. Mezcle bien cada reactivo invirtiendo suavemente antes de cargarlo en el sistema Panther.

**Opción:** Se permite una mezcla adicional de los reactivos de amplificación, enzimáticos y de sonda colocando las botellas de plástico tapadas en un agitador basculante para tubos, a velocidad moderada y con inclinación, durante al menos 5 minutos. Asegúrese de que los reactivos estén bien mezclados.

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

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



**Figura 1. Proceso de reconstitución de reactivos**

2. Prepare el reactivo de captura seleccionada de trabajo (Working Target Capture Reagent, wTCR)
  - a. Empareje los frascos apropiados de TCR y TCR-B.
  - b. Compruebe los números de lote de los reactivos en la Hoja de códigos de barras del lote maestro para asegurarse de que 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 TCR-B y vierta todo su contenido en el frasco de TCR. Es normal que quede una pequeña cantidad de líquido en el frasco de TCR-B.
  - e. Tape el frasco de TCR y agite con una rotación suave la solución para mezclar el contenido. Evite que se forme espuma durante este paso.
  - f. Anote las iniciales del usuario y la fecha actual en la etiqueta.
  - g. Deseche el frasco y el tapón de TCR-B.
3. Prepare el reactivo de selección
  - a. Verifique que el número de lote del frasco de reactivo coincida con el número de lote de la hoja de códigos de barras del lote maestro.
  - b. Anote las iniciales del usuario y la fecha actual en la etiqueta.

**Nota:** Mezcle exhaustivamente 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, enzimático y de sonda previamente reconstituidos deben alcanzar la temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C) antes de iniciar el ensayo.

**Opción:** Las botellas de plástico reconstituidas y con tapón de los reactivos de amplificación, enzimáticos y de sonda pueden colocarse en un agitador basculante para tubos, a velocidad moderada y con inclinación, durante un mínimo de 25 minutos para garantizar que los reactivos alcancen la temperatura ambiente y se mezclen a fondo.

2. Si el reactivo de sonda reconstituido contiene precipitado que no se disuelve a temperatura ambiente, caliente el frasco tapado a una temperatura que no exceda de 62 °C durante 1 a 2 minutos. Tras este paso de calentamiento, el reactivo de sonda puede utilizarse aunque queden residuos del precipitado. Mezcle el reactivo de sonda por inversión, con cuidado para evitar la formación de espuma, antes de cargarlo en el sistema.
3. Mezcle exhaustivamente cada reactivo mediante inversión suave antes de cargarlo en el sistema. Evite que se forme espuma durante la inversión de los reactivos. Este paso puede omitirse si los reactivos se cargan en el sistema directamente tras realizar la mezcla en el balancín para tubos.
4. No rellene los frascos de reactivo. El sistema Panther reconocerá y rechazará los frascos que se hayan rellenado.

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

#### D. Preparación del control

1. Retire los controles del almacenamiento (2 °C a 8 °C) y deje que alcancen la temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) antes del procesamiento.

#### E. Manipulación de muestras

1. Confirme visualmente que cada tubo de muestras satisface uno de los siguientes criterios:
  - a. La presencia de una sola torunda de recogida Aptima azul en un tubo de transporte de muestras de hisopado unisex.
  - b. La presencia de una sola torunda de recogida Aptima rosa en un tubo de transporte de muestras de hisopado o multitest.
  - c. Un volumen final de orina entre las líneas de llenado negras de un tubo de transporte de muestras de orina.
  - d. Ausencia de hisopo en el tubo de transferencia de Aptima para muestras de Pap líquido con solución PreservCyt.
2. Deje que las muestras alcancen la temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) antes del procesamiento.

**Nota:** Antes del análisis o para resolver resultados no válidos sospechosos relacionados con la muestra, las muestras se pueden agitar con vortex a alta velocidad durante un mínimo de 3 minutos y luego a baja velocidad durante 1 minuto (para que el líquido baje en el tubo).

3. Inspeccione los tubos de muestras antes de cargarlos en la gradilla:
  - a. Si un tubo de muestra contiene burbujas en el espacio comprendido entre el líquido y el tapón, centrifúguelo durante 5 minutos con una RCF de 420 para eliminar las burbujas.
  - b. Si un tubo de muestra tiene un volumen inferior al que se suele observar cuando se siguen las instrucciones de recogida, centrifúguelo durante 5 minutos a una RCF de 420 para asegurarse de que no quede líquido en el tapón.
  - c. Si el nivel de líquido de un tubo de muestra de orina no se encuentra entre las dos líneas indicadoras negras de la etiqueta, la muestra debe rechazarse. No perforo tubos llenados en exceso.

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

**Nota:** Una incorrecta realización de los pasos 3a–c podría conllevar una descarga de líquido del tapón del tubo de muestras.

**Nota:** Se pueden analizar hasta 5 alícuotas separadas de cada tubo de muestras. Los intentos de pipetear más de 5 alícuotas del tubo de muestras pueden provocar errores de procesamiento.

F. Preparación del sistema

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

## Notas de procedimiento

### A. Controles

1. Para trabajar correctamente con el software del sistema Panther utilizando el protocolo de ensayo AC2, se requiere un par de controles. Los tubos de Control positivo, CT/Control negativo, GC y de Control positivo, GC/Control negativo, CT, pueden cargarse en cualquier posición de la gradilla o en cualquier carril de la plataforma de muestras en el sistema Panther. El pipeteado de la muestra del paciente comenzará cuando se cumpla una de las dos siguientes condiciones:
  - a. El sistema está procesando actualmente un par de controles.
  - b. Los resultados válidos para los controles se registran en el sistema.
2. Una vez que los tubos de controles se hayan pipeteado y se estén procesando para un kit de reactivos específico, las muestras del paciente pueden analizarse con el kit asociado hasta 24 horas, a menos que:
  - a. Los resultados de los controles sean válidos.
  - b. Se retire del sistema el kit de reactivos del ensayo asociado.
  - c. El kit de reactivos de ensayo asociado haya excedido los límites de estabilidad.
3. Cada tubo de control Aptima se puede analizar una vez. Intentar pipetearlos más de una vez puede generar errores de procesamiento.

### B. Temperatura

La temperatura ambiente se define como el intervalo entre 15 °C y 30 °C.

### C. Talco de guantes

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

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

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

Para controlar la contaminación del laboratorio, se puede realizar el siguiente procedimiento utilizando el kit de recogida de muestras Aptima Unisex para muestras endocervicales y uretrales masculinas o el kit de recogida de muestras Aptima Multitest.

1. Etiquete los tubos de transporte de hisopado con los números correspondientes a las áreas que se van a analizar.
2. Retire el hisopo de recogida de muestras (hisopo de eje azul con impresión verde si utiliza el kit de recogida de muestras Aptima Unisex) de su envase, humedezca el hisopo en el medio de transporte de muestras (STM) Aptima™ y frote la zona designada con un movimiento circular.
3. Inserte inmediatamente la torunda en el tubo de transporte.
4. Quiebre con cuidado el bastoncillo de la torunda en la línea con la muesca; tenga cuidado de que el contenido no salpique.
5. Vuelva a tapar bien el tubo de transporte de la torunda.
6. Repita los pasos del 2 al 5 para cada una de las áreas de hisopado.
7. Pruebe las muestras con el protocolo de ensayo AC2 en el sistema Panther.
8. Se realizarán más investigaciones si alguna muestra arroja un resultado positivo.

Si los resultados son positivos o equívocos para CT o GC, consulte *Interpretación de la prueba — Resultados de control de calidad y del paciente*. Para obtener información adicional específica para el sistema Panther sobre el control de la contaminación, consulte con el equipo de asistencia técnica de Hologic.

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

### A. Interpretación de la prueba

El software del sistema Panther interpreta automáticamente los resultados de las pruebas de ensayo, utilizando el protocolo AC2, y se presentan como resultados individuales de las pruebas de CT y GC. Un resultado de prueba puede ser negativo, equívoco, positivo o no válido, de acuerdo con el tipo cinético y las RLU totales en el paso de detección (véase más adelante). Un resultado de prueba puede ser no válido por encontrarse algún parámetro fuera de los rangos normales previstos. Informe el primer resultado válido. Los resultados iniciales equívocos o no válidos de la prueba deben volverse a analizar. Si el resultado no es válido al repetir el análisis, se obtendrá una nueva muestra.

| Tipo cinético    | RLU totales (x1000) para dar resultado CT |              |              |
|------------------|-------------------------------------------|--------------|--------------|
|                  | Negativo                                  | Equívoco     | Positivo     |
| Solo CT          | 1 a < 25                                  | 25 a < 100   | 100 a < 4500 |
| CT y GC          | 1 a < 85                                  | 85 a < 250   | 250 a < 4500 |
| CT indeterminado | 1 a < 85                                  | 85 a < 4.500 | N/A          |

| Tipo cinético    | RLU totales (x1.000) para dar resultado GC |              |              |
|------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
|                  | Negativo                                   | Equívoco     | Positivo     |
| Solo GC          | 1 a < 60                                   | 60 a < 150   | 150 a < 4500 |
| GC y CT          | 1 a < 85                                   | 85 a < 250   | 250 a < 4500 |
| GC indeterminado | 1 a < 85                                   | 85 a < 4.500 | N/A          |

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

El Control positivo, CT/Control negativo, GC y el Control positivo, GC/Control negativo, CT actúan como controles en los pasos de captura seleccionada, amplificación y detección del ensayo. En cumplimiento de las directrices o requisitos de las normativas locales/regionales o de las organizaciones de acreditación, se pueden incluir controles adicionales para lisis celular y estabilización del RNA. El Control positivo, CT/Control negativo, GC sirve como control negativo para los resultados de prueba de GC. El Control positivo, GC/Control negativo, CT sirve como control negativo para los resultados de prueba de CT. Si se desea, es posible añadir un control negativo doble proporcionado por el usuario para supervisar la señal de fondo del ensayo. La correcta preparación de las muestras se confirma visualmente mediante la presencia de un único hisopo de recogida de Aptima en un tubo de transporte de muestras, un volumen final de orina entre las líneas negras de llenado de un tubo de transporte de muestras de orina o la ausencia de un hisopo en un tubo de transferencia de muestras de Aptima para muestras de Pap en solución PreservCyt.

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

| Control                                   | RLU totales (x1000) | Resultado de CT | Resultado de GC |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Control positivo, CT/Control negativo, GC | ≥ 100 y < 3000      | Positivo        | Negativo        |
| Control positivo, GC/Control negativo, CT | ≥ 150 y < 3000      | Negativo        | Positivo        |

1. El software del sistema Panther, utilizando el protocolo de ensayo AC2, evalúa automáticamente los controles de acuerdo con los criterios anteriores y los resultados se reflejarán en el informe de resultados.
2. Cada laboratorio deberá poner en práctica los procedimientos de control adecuados para satisfacer los requisitos locales.
3. Los controles negativos pueden no ser efectivos en la supervisión del arrastre aleatorio. Consulte *Rendimiento analítico* para obtener los resultados procedentes de un estudio de arrastre analítico de diana de alta concentración que se realizó con el fin de demostrar el control de la contaminación cruzada en el sistema Panther.

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

El Control positivo, CT/Control negativo, GC y el Control positivo, GC/Control negativo, CT proporcionados en el kit actúan como controles en los pasos de captura seleccionada, amplificación y detección del ensayo, y deben incluirse en cada ciclo del ensayo. Si se desea, se pueden analizar controles para lisis celular y estabilización del RNA en medios de transporte adecuados (solución PreservCyt, medio de transporte de torunda) de acuerdo con los requisitos de las organizaciones de acreditación pertinentes o los procedimientos de cada laboratorio. Las muestras con un resultado positivo conocido pueden servir de controles si se preparan y analizan junto con muestras desconocidas. Las muestras utilizadas como controles de preparación deben almacenarse, manipularse y analizarse conforme a las instrucciones del prospecto. Los controles de preparación de muestras deben interpretarse de la misma forma que las muestras de pruebas de pacientes. Consulte *Interpretación de la prueba — Resultados de control de calidad y del paciente*.

**D. Resultados de pruebas de pacientes**

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

|                  |                                         |
|------------------|-----------------------------------------|
| <b>CT pos.</b>   | Positivo para rRNA de CT.               |
| <b>CT neg.</b>   | Supuestamente negativo para rRNA de CT. |
| <b>CT equiv.</b> | La muestra debe volverse a analizar.    |
| <b>GC pos.</b>   | Positivo para rRNA de GC.               |
| <b>GC neg.</b>   | Supuestamente negativo para rRNA de GC. |
| <b>GC equiv.</b> | La muestra debe volverse a analizar.    |
| <b>No válido</b> | La muestra debe volverse a analizar.    |

**b. Resultados de la prueba repetida**

|                  |                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------|
| <b>CT pos.</b>   | Positivo para rRNA de CT.                         |
| <b>CT neg.</b>   | Supuestamente negativo para rRNA de CT.           |
| <b>CT equiv.</b> | Indeterminado, se debe recoger una nueva muestra. |
| <b>GC pos.</b>   | Positivo para rRNA de GC.                         |
| <b>GC neg.</b>   | Supuestamente negativo para rRNA de GC.           |
| <b>GC equiv.</b> | Indeterminado, se debe recoger una nueva muestra. |
| <b>No válido</b> | Indeterminado, se debe recoger una nueva muestra  |

*Notas*

- Se recomienda ponderar cuidadosamente los datos de rendimiento al interpretar los resultados del ensayo AC2 para individuos asintomáticos o para cualquier individuo de poblaciones con baja prevalencia.
- Debe registrarse el primer resultado válido de cada analito.
- Un resultado negativo no impide la presencia de una infección de CT o GC ya que los resultados dependen de una recogida de muestras correcta, de la ausencia de inhibidores y de si se detecta suficiente rRNA. Los resultados de la prueba pueden verse afectados por la recogida y almacenamiento incorrectos de la muestra, un error técnico o la confusión de muestras.
- Como sucede con todos los métodos de no cultivo, una muestra positiva obtenida de un paciente tras un tratamiento terapéutico no puede interpretarse como indicativa de la presencia de CT o GC viable.
- Se recomiendan las torundas vaginales para pacientes femeninas clínicamente sospechosas de padecer una infección clamidial o gonocócica (30).
- Si se recogen muestras de Pap y de hisopado endocervical, la de Pap en solución PreservCyt debe recogerse antes de la de torunda endocervical.

## Limitaciones

- A. El uso de este ensayo está limitado al personal con la debida formación para realizar el procedimiento. El incumplimiento de las instrucciones indicadas en este prospecto puede generar resultados equívocos.
- B. No se han evaluado los efectos del uso de tampones, lavados vaginales y variables de recogida de muestras para determinar su impacto en la detección de CT o GC.
- C. La recogida de muestras de hisopado vaginal y de Pap en solución PreservCyt no está concebida para sustituir los exámenes cervicouterinos ni las muestras endocervicales para el diagnóstico de infecciones del aparato genitourinario femenino. Las pacientes pueden padecer cervicitis, uretritis, infecciones de las vías urinarias o infecciones vaginales debido a otras causas o infecciones simultáneas con otros agentes.
- D. El ensayo AC2 no está destinado a la evaluación de sospechas de abusos sexuales ni de otras indicaciones médico-legales.
- E. La fiabilidad de los resultados depende de la recogida adecuada de las muestras. Como el sistema de transporte que se utiliza para este ensayo no permite la valoración microscópica de la idoneidad de las muestras, los facultativos deben recibir formación en las técnicas de recogida de muestras adecuadas. Consulte el prospecto del kit de recogida de muestras de Hologic correspondiente.
- F. El fracaso o éxito terapéutico no se puede determinar mediante el ensayo AC2, ya que el ácido nucleico puede persistir tras un tratamiento antimicrobiano adecuado.
- G. Los resultados del ensayo AC2 deben interpretarse junto con otros datos de laboratorio y clínicos a disposición del facultativo.
- H. Un resultado negativo no impide una posible infección, al depender los resultados de la recogida correcta de las muestras. Los resultados de la prueba pueden verse afectados por la recogida incorrecta de la muestra, por un error técnico, por la confusión de las muestras o por niveles de diana por debajo del límite de detección del ensayo.
- I. El ensayo AC2 proporciona resultados cualitativos. Por lo tanto, no se puede establecer una correlación entre la magnitud de una señal positiva del ensayo y el número de organismos existentes en la muestra.
- J. El rendimiento del kit de transferencia de muestras Aptima no se ha evaluado para analizar la muestra de Pap en solución PreservCyt tanto antes como después del procesamiento de Pap con ThinPrep.
- K. Las muestras de Pap en solución PreservCyt procesadas con instrumentos diferentes al ThinPrep no se han evaluado para su uso en ensayos Aptima.
- L. Las muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente son una opción para el cribado de mujeres cuando el examen pélvico no está indicado.
- M. La aplicación de las muestras de hisopado vaginal recogidas por la paciente queda limitado al entorno clínico, que cuenta con los recursos y el asesoramiento necesarios para explicar los procedimientos y las precauciones.

- N. El ensayo AC2 no ha sido validado para su uso con muestras recogidas por las pacientes en su domicilio.
- O. El rendimiento del sistema Panther no ha sido evaluado a altitudes superiores a 2000 metros (6561 pies).
- P. No hay evidencia de degradación de los ácidos nucleicos en la solución PreservCyt. Si una muestra de Pap en solución PreservCyt contiene cantidades pequeñas de material celular de CT y GC, puede producirse una distribución desigual de este material celular. Además, en comparación con el muestreo directo con el STM, el volumen adicional de solución PreservCyt da lugar a una mayor dilución del material de la muestra. Estos factores pueden afectar a la capacidad para detectar pequeñas cantidades de organismos en el material recogido. Si los resultados negativos de la muestra no concuerdan con la impresión clínica, podría ser necesario recoger una nueva muestra.
- Q. Los clientes deberán validar independientemente un proceso de transferencia LIS.
- R. Las muestras de primera orina recogidas en mujeres son aceptables, pero podrían detectar hasta un 10 % menos infecciones de CT/GC comparadas con las muestras de hisopado vaginal y endocervical (5).

## Valores previstos

## Prevalencia

La prevalencia de CT y GC en poblaciones de pacientes depende de factores de riesgo como la edad, el sexo, la presencia o ausencia de síntomas, el tipo de centro y la sensibilidad de la prueba empleada en la detección de las infecciones. Las tablas 1, 2, 3 y 4 muestran un resumen de la positividad de tres resultados de enfermedades por CT y GC, de acuerdo con el ensayo AC2, en cuatro estudios clínicos multicéntrico por centro clínico y en general.

*Tabla 1: Estudio clínico 1. Positividad de las infecciones de CT y GC determinada por el ensayo AC2 en muestras de hisopado uretral en hombres y de hisopado vaginal, de Pan en solución PreservCyt y de hisopado endocervical por centro clínico*

| Centro | % de positividad (n.º de muestras positivas/n.º de muestras analizadas con resultados válidos) |                 |                 |                   |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|        | MS                                                                                             |                 |                 | CVS/PVS           |                  |                  | PCyt             |                  |                  | FS               |                  |                  |
|        | CT+/GC-                                                                                        | CT-/GC+         | CT+/GC+         | CT+/GC-           | CT-/GC+          | CT+/GC+          | CT+/GC-          | CT-/GC+          | CT+/GC+          | CT+/GC-          | CT-/GC+          | CT+/GC+          |
| 1      | 0<br>(-)                                                                                       | 0<br>(-)        | 0<br>(-)        | 9,9<br>(21/212)   | 3,3<br>(7/212)   | 3,8<br>(8/212)   | 8,9<br>(20/225)  | 2,7<br>(6/225)   | 3,1<br>(7/225)   | 10,4<br>(20/193) | 3,1<br>(6/193)   | 3,6<br>(7/193)   |
| 2      | 13,9<br>(28/202)                                                                               | 5,9<br>(12/202) | 3,0<br>(6/202)  | 8,3<br>(19/230)   | 3,9<br>(9/230)   | 1,3<br>(3/230)   | 8,8<br>(21/239)  | 4,6<br>(11/239)  | 0,8<br>(2/239)   | 8,2<br>(19/231)  | 4,8<br>(11/231)  | 0,9<br>(2/231)   |
| 3      | 1,3<br>(1/76)                                                                                  | 1,3<br>(1/76)   | 0,0<br>(0/76)   | 2,7<br>(6/222)    | 0,5<br>(1/222)   | 0,0<br>(0/222)   | 3,1<br>(7/226)   | 0,4<br>(1/226)   | 0,0<br>(0/226)   | 2,7<br>(6/223)   | 0,4<br>(1/223)   | 0,0<br>(0/223)   |
| 4      | 24,4<br>(33/135)                                                                               | 1,5<br>(2/135)  | 4,4<br>(6/135)  | 11,7<br>(40/342)  | 1,5<br>(5/342)   | 1,2<br>(4/342)   | 10,2<br>(35/342) | 1,5<br>(5/342)   | 0,9<br>(3/342)   | 11,3<br>(38/337) | 1,8<br>(6/337)   | 0,9<br>(3/337)   |
| 5      | 0<br>(-)                                                                                       | 0<br>(-)        | 0<br>(-)        | 4,5<br>(1/22)     | 0,0<br>(0/22)    | 0,0<br>(0/22)    | 4,8<br>(1/21)    | 0,0<br>(0/21)    | 0,0<br>(0/21)    | 4,3<br>(1/23)    | 0,0<br>(0/23)    | 0,0<br>(0/23)    |
| 6      | 21,5<br>(28/130)                                                                               | 5,4<br>(7/130)  | 0,8<br>(1/130)  | 11,9<br>(13/109)  | 3,7<br>(4/109)   | 0,9<br>(1/109)   | 8,7<br>(10/115)  | 1,7<br>(2/115)   | 0,9<br>(1/115)   | 8,8<br>(10/114)  | 1,8<br>(2/114)   | 0,9<br>(1/114)   |
| 7      | 16,7<br>(1/6)                                                                                  | 0,0<br>(0/6)    | 0,0<br>(0/6)    | 3,2<br>(5/157)    | 2,5<br>(4/157)   | 0,6<br>(1/157)   | 2,5<br>(4/161)   | 2,5<br>(4/161)   | 0,6<br>(1/161)   | 2,6<br>(4/152)   | 2,6<br>(4/152)   | 0,7<br>(1/152)   |
| Todos  | 16,6<br>(91/549)                                                                               | 4,0<br>(22/549) | 2,4<br>(13/549) | 8,1<br>(105/1294) | 2,3<br>(30/1294) | 1,3<br>(17/1294) | 7,4<br>(98/1329) | 2,2<br>(29/1329) | 1,1<br>(14/1329) | 7,7<br>(98/1273) | 2,4<br>(30/1273) | 1,1<br>(14/1273) |

CVS = torunda vaginal recogida por el facultativo; FS = torunda endocervical en mujeres; MS = torunda uretral en hombres; PCyt = Pap en solución PreservCyt; PVS = torunda vaginal recogida por la paciente.

**Tabla 2: Estudio clínico 1 y Estudio clínico 2. Positividad de las infecciones de CT y GC determinada por el ensayo AC2 en muestras de orina de hombres por centro clínico**

| Centro       | % de positividad (n.º de muestras positivas/n.º de muestras analizadas con resultados válidos) |                  |                  |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|              | CT+/GC-                                                                                        | CT-/GC+          | CT+/GC+          |
| 1            | 6,0<br>(6/100)                                                                                 | 0,0<br>(0/100)   | 0,0<br>(0/100)   |
| 2            | 3,0<br>(2/67)                                                                                  | 3,0<br>(2/67)    | 0,0<br>(0/67)    |
| 3            | 0,0<br>(0/109)                                                                                 | 0,9<br>(1/109)   | 0,0<br>(0/109)   |
| 4            | 13,0<br>(13/100)                                                                               | 3,0<br>(3/100)   | 1,0<br>(1/100)   |
| 5            | 13,6<br>(17/125)                                                                               | 5,6<br>(7/125)   | 0,0<br>(0/125)   |
| 6            | 15,1<br>(43/284)                                                                               | 7,0<br>(20/284)  | 2,1<br>(6/284)   |
| 7            | 1,4<br>(3/212)                                                                                 | 0,9<br>(2/212)   | 0,0<br>(0/212)   |
| 8            | 1,3<br>(1/75)                                                                                  | 0,0<br>(0/75)    | 0,0<br>(0/75)    |
| 9            | 16,7<br>(42/251)                                                                               | 5,2<br>(13/251)  | 3,2<br>(8/251)   |
| 10           | 20,5<br>(17/83)                                                                                | 1,2<br>(1/83)    | 0,0<br>(0/83)    |
| 11           | 4,1<br>(6/146)                                                                                 | 0,7<br>(1/146)   | 0,7<br>(1/146)   |
| 12           | 14,3<br>(16/112)                                                                               | 4,5<br>(5/112)   | 2,7<br>(3/112)   |
| 13           | 8,9<br>(10/112)                                                                                | 2,7<br>(3/112)   | 2,7<br>(3/112)   |
| 14           | 7,7<br>(2/26)                                                                                  | 0,0<br>(0/26)    | 0,0<br>(0/26)    |
| <b>Todos</b> | 9,9<br>(178/1802)                                                                              | 3,2<br>(58/1802) | 1,2<br>(22/1802) |

Nota. La positividad de CT y GC se estimó utilizando muestras de orina en hombres sintomáticos procedentes del Estudio clínico 2 y muestras de orina en hombres asintomáticos procedentes de ambos estudios.

Tabla 3: Estudio clínico 3. Positividad de las infecciones de CT y GC determinada por el ensayo AC2 en muestras de orina en mujeres por centro clínico

| Centro | % de positividad (n.º de muestras positivas/n.º de muestras analizadas con resultados válidos) |                  |                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|        | CT+/GC-                                                                                        | CT-/GC+          | CT+/GC+          |
| 1      | 14,8<br>(23/155)                                                                               | 3,2<br>(5/155)   | 1,9<br>(3/155)   |
| 2      | 2,5<br>(5/199)                                                                                 | 0,0<br>(0/199)   | 0,0<br>(0/199)   |
| 3      | 2,0<br>(4/199)                                                                                 | 0,0<br>(0/199)   | 0,0<br>(0/199)   |
| 4      | 6,3<br>(5/79)                                                                                  | 0,0<br>(0/79)    | 0,0<br>(0/79)    |
| 5      | 5,1<br>(5/99)                                                                                  | 0,0<br>(0/99)    | 0,0<br>(0/99)    |
| 6      | 9,8<br>(15/153)                                                                                | 2,0<br>(3/153)   | 2,0<br>(3/153)   |
| 7      | 7,3<br>(18/247)                                                                                | 0,0<br>(0/247)   | 0,0<br>(0/247)   |
| 8      | 7,4<br>(14/189)                                                                                | 1,1<br>(2/189)   | 0,0<br>(0/189)   |
| 9      | 6,7<br>(6/90)                                                                                  | 0,0<br>(0/90)    | 1,1<br>(1/90)    |
| 10     | 6,1<br>(6/99)                                                                                  | 0,0<br>(0/99)    | 0,0<br>(0/99)    |
| 11     | 3,2<br>(3/93)                                                                                  | 0,0<br>(0/93)    | 0,0<br>(0/93)    |
| 12     | 0,0<br>(0/97)                                                                                  | 0,0<br>(0/97)    | 0,0<br>(0/97)    |
| 13     | 8,7<br>(26/299)                                                                                | 1,0<br>(3/299)   | 0,3<br>(1/299)   |
| 14     | 4,6<br>(9/196)                                                                                 | 0,0<br>(0/196)   | 0,0<br>(0/196)   |
| 15     | 5,0<br>(5/100)                                                                                 | 0,0<br>(0/100)   | 0,0<br>(0/100)   |
| 16     | 8,8<br>(23/261)                                                                                | 1,5<br>(4/261)   | 0,8<br>(2/261)   |
| 17     | 20,0<br>(5/25)                                                                                 | 4,0<br>(1/25)    | 0,0<br>(0/25)    |
| Todos  | 6,7<br>(172/2580)                                                                              | 0,7<br>(18/2580) | 0,4<br>(10/2580) |

Tabla 4: Estudio clínico 4. Positividad de las infecciones de CT y GC determinada por el ensayo AC2 en muestras de hisopado rectal y faríngeo por centro clínico

| Centro | % de positividad (n.º de muestras positivas/n.º de muestras analizadas con resultados válidos) |                   |                  |                  |                   |                 |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|
|        | RS                                                                                             |                   |                  | TS               |                   |                 |
|        | CT+/GC-                                                                                        | CT-/GC+           | CT+/GC+          | CT+/GC-          | CT-/GC+           | CT+/GC+         |
| 1      | 10,6<br>(15/141)                                                                               | 6,4<br>(9/141)    | 2,1<br>(3/141)   | 2,8<br>(4/143)   | 9,8<br>(14/143)   | 0,0<br>(0/143)  |
| 2      | 6,3<br>(14/223)                                                                                | 1,3<br>(3/223)    | 0,4<br>(1/223)   | 0,4<br>(1/225)   | 1,3<br>(3/225)    | 0,0<br>(0/225)  |
| 3      | 4,5<br>(16/357)                                                                                | 4,5<br>(16/357)   | 3,4<br>(12/357)  | 0,8<br>(3/363)   | 5,5<br>(20/363)   | 0,3<br>(1/363)  |
| 4      | 1,8<br>(2/110)                                                                                 | 0,9<br>(1/110)    | 0,0<br>(0/110)   | 0,9<br>(1/112)   | 1,8<br>(2/112)    | 0,0<br>(0/112)  |
| 5      | 4,2<br>(14/332)                                                                                | 3,6<br>(12/332)   | 2,4<br>(8/332)   | 1,5<br>(5/333)   | 4,5<br>(15/333)   | 0,6<br>(2/333)  |
| 6      | 2,5<br>(10/395)                                                                                | 5,8<br>(23/395)   | 0,8<br>(3/395)   | 1,0<br>(4/398)   | 7,8<br>(31/398)   | 0,3<br>(1/398)  |
| 7      | 5,5<br>(16/290)                                                                                | 5,5<br>(16/290)   | 3,4<br>(10/290)  | 1,7<br>(5/288)   | 9,7<br>(28/288)   | 0,3<br>(1/288)  |
| 8      | 10,9<br>(40/366)                                                                               | 6,3<br>(23/366)   | 1,6<br>(6/366)   | 4,1<br>(15/367)  | 10,4<br>(38/367)  | 0,3<br>(1/367)  |
| 9      | 9,8<br>(34/348)                                                                                | 12,9<br>(45/348)  | 4,6<br>(16/348)  | 1,7<br>(6/355)   | 17,2<br>(61/355)  | 0,8<br>(3/355)  |
| Todos  | 6,3<br>(161/2562)                                                                              | 5,8<br>(148/2562) | 2,3<br>(59/2562) | 1,7<br>(44/2584) | 8,2<br>(212/2584) | 0,3<br>(9/2584) |

RS = torunda rectal, TS = torunda faríngea

Nota. La positividad de CT y GC se estimó utilizando muestras de hisopado rectal y faríngeo procedentes de sujetos sintomáticos y asintomáticos del Estudio clínico 4.

### Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas

La Tabla 5 muestra los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) estimados para las diferentes tasas de prevalencia hipotéticas de cada tipo de muestra con el ensayo AC2. Para cada tipo de muestra, se calculan el VPP y el VPN para diferentes tasas de prevalencia hipotéticas utilizando las estimaciones de sensibilidad y especificidad del estudio clínico multicéntrico (consulte las tablas 6, 8, 12 y 14).

Tabla 5: Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas por tipo de muestra

| Tipo de muestra                                                                                    | Hipotética<br>Prevalencia (%) | Detección de CT |         | Detección de GC |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------|-----------------|---------|
|                                                                                                    |                               | VPP (%)         | VPN (%) | VPP (%)         | VPN (%) |
| Hisopado vaginal<br>recogido por el<br>facultativo/Hisopado<br>vaginal recogido por la<br>paciente | 1                             | 38,9            | 100     | 70,6            | 100     |
|                                                                                                    | 2                             | 56,3            | 99,9    | 82,9            | 100     |
|                                                                                                    | 5                             | 76,8            | 99,9    | 92,6            | 99,9    |
|                                                                                                    | 10                            | 87,5            | 99,7    | 96,3            | 99,7    |
|                                                                                                    | 15                            | 91,7            | 99,5    | 97,7            | 99,6    |
|                                                                                                    | 20                            | 94,0            | 99,3    | 98,3            | 99,4    |
|                                                                                                    | 25                            | 95,5            | 99,1    | 98,8            | 99,2    |
| Pap en solución<br>PreservCyt                                                                      | 1                             | 100             | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 2                             | 100             | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 5                             | 100             | 99,9    | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 10                            | 100             | 99,8    | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 15                            | 100             | 99,7    | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 20                            | 100             | 99,6    | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 25                            | 100             | 99,4    | 100             | 100     |
| Torunda endocervical<br>en mujeres                                                                 | 1                             | 58,5            | 100     | 85,8            | 100     |
|                                                                                                    | 2                             | 74,0            | 99,9    | 92,4            | 100     |
|                                                                                                    | 5                             | 88,0            | 99,9    | 96,9            | 100     |
|                                                                                                    | 10                            | 93,9            | 99,7    | 98,5            | 100     |
|                                                                                                    | 15                            | 96,1            | 99,5    | 99,1            | 100     |
|                                                                                                    | 20                            | 97,2            | 99,3    | 99,3            | 100     |
|                                                                                                    | 25                            | 97,9            | 99,1    | 99,5            | 100     |
| Torunda uretral en<br>hombres                                                                      | 1                             | 53,1            | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 2                             | 69,6            | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 5                             | 85,5            | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 10                            | 92,6            | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 15                            | 95,2            | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 20                            | 96,6            | 100     | 100             | 100     |
|                                                                                                    | 25                            | 97,4            | 100     | 100             | 100     |
| Orina en hombres                                                                                   | 1                             | 83,6            | 100     | 77,4            | 100     |
|                                                                                                    | 2                             | 91,2            | 99,9    | 87,4            | 100     |
|                                                                                                    | 5                             | 96,4            | 99,7    | 94,7            | 99,9    |
|                                                                                                    | 10                            | 98,2            | 99,5    | 97,4            | 99,9    |
|                                                                                                    | 15                            | 98,9            | 99,2    | 98,4            | 99,8    |
|                                                                                                    | 20                            | 99,2            | 98,8    | 98,8            | 99,7    |
|                                                                                                    | 25                            | 99,4            | 98,4    | 99,1            | 99,6    |
| Torunda rectal                                                                                     | 1                             | 46,5            | 99,9    | 64,2            | 100     |
|                                                                                                    | 2                             | 63,7            | 99,8    | 78,4            | 99,9    |
|                                                                                                    | 5                             | 81,9            | 99,6    | 90,3            | 99,9    |
|                                                                                                    | 10                            | 90,5            | 99,1    | 95,2            | 99,7    |
|                                                                                                    | 15                            | 93,8            | 98,5    | 96,9            | 99,6    |
|                                                                                                    | 20                            | 95,6            | 97,9    | 97,8            | 99,4    |
|                                                                                                    | 25                            | 96,6            | 97,3    | 98,3            | 99,2    |

Tabla 5: Valores predictivos positivos y negativos para tasas de prevalencia hipotéticas por tipo de muestra (Continuación)

| Tipo de muestra  | Hipotética<br>Prevalencia (%) | Detección de CT |         | Detección de GC |         |
|------------------|-------------------------------|-----------------|---------|-----------------|---------|
|                  |                               | VPP (%)         | VPN (%) | VPP (%)         | VPN (%) |
| Torunda faringea | 1                             | 73,8            | 99,9    | 48,0            | 100     |
|                  | 2                             | 85,1            | 99,8    | 65,1            | 99,9    |
|                  | 5                             | 93,6            | 99,4    | 82,8            | 99,8    |
|                  | 10                            | 96,9            | 98,7    | 91,0            | 99,6    |
|                  | 15                            | 98,0            | 98,0    | 94,2            | 99,3    |
|                  | 20                            | 98,6            | 97,1    | 95,8            | 99,0    |
|                  | 25                            | 98,9            | 96,2    | 96,8            | 98,7    |

Nota. El rendimiento del ensayo AC2 se estimó utilizando los resultados de las muestras de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt, de hisopado endocervical en mujeres y de hisopado uretral en hombres procedentes del Estudio clínico 1, resultados de muestras de orina en hombres sintomáticos procedentes del Estudio clínico 2, resultados de muestras de orina en hombres asintomáticos procedentes de los Estudios clínicos 1 y 2 y resultados de muestras de hisopado rectal y faríngeo procedentes del Estudio clínico 4.

## Rendimiento clínico

Las investigaciones clínicas iniciales para establecer los valores de sensibilidad, especificidad y predicción del ensayo AC2 se completaron utilizando un sistema DTS™ semiautomatizado. El ensayo se integró entonces en un sistema Tigris™ DTS completamente automatizado, para acabar migrándose al sistema Panther completamente automatizado.

Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico (17) utilizando el sistema DTS para investigar la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizando muestras de orina y de hisopado endocervical recogidas de pacientes femeninas. Los resultados del análisis del ensayo AC2 se compararon con el estado de infección del paciente en 1391 pacientes para la detección de CT, y en 1484 pacientes para la detección de GC.

Para la detección de CT, la sensibilidad y especificidad de las torundas endocervicales fueron del 94,2 % (95 % de IC: 90,1–97,0 %) y 97,6 % (95 % de IC: 96,6–98,4 %), respectivamente. Comparativamente, la sensibilidad y especificidad de las muestras de orina fueron del 94,7 % (95 % IC: 90,7–97,3 %) y 98,9 % (95 % de IC: 98,1–99,4 %).

Para la detección de GC, la sensibilidad y especificidad de las torundas endocervicales fueron del 99,2 % (95 % de IC: 95,7–100 %) y 98,7 % (95 % de IC: 98,0–99,3 %), respectivamente. Comparativamente, la sensibilidad y especificidad de las muestras de orina fueron del 91,3 % (95 % IC: 85,0–95,6 %) y 99,3 % (95 % de IC: 98,6–99,6 %).

A continuación, se describen detalladamente estudios clínicos posteriores encargados de investigar el rendimiento del ensayo AC2 en el sistema Panther.

Se realizaron cuatro estudios clínicos. Se estimó el rendimiento clínico del ensayo AC2 con muestras de hisopado uretral en hombres, de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt y de hisopado endocervical en el Estudio clínico 1, con muestras de orina en hombres en el Estudio clínico 2, con muestras de orina en mujeres en el Estudio clínico 3 y con muestras de hisopado rectal y faríngeo en el Estudio clínico 4.

### Estudio clínico 1. Estudio clínico con muestras de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt, de hisopado endocervical en mujeres y de hisopado uretral en hombres<sup>2</sup>

Se realizó un estudio clínico multicéntrico prospectivo para establecer las características de rendimiento del ensayo AC2 en el sistema Panther. Se recogieron muestras de hombres (n=580) y mujeres (n=1332) sintomáticos y asintomáticos reclutados en 7 centros clínicos estadounidenses con diversidad geográfica y étnica, incluidos centros de obstetricia y ginecología, planificación familiar, salud pública y clínicas de ITS. Los sujetos se clasificaron como sintomáticos si informaron síntomas. Los sujetos se clasificaron como asintomáticos si no informaron síntomas. De los 580 sujetos masculinos, ninguno tenía <18 años, 72 tenían entre 18 y 20 años, 201 tenían entre 21 y 25 años y 307 tenían >25 años. De los 1332 sujetos femeninos, 11 tenían entre 14 y 15 años, 59 tenían entre 16 y 17 años, 319 tenían entre 18 y 20 años, 401 tenían entre 21 y 25 años, y 542 tenían >25 años.

Se recogieron hasta 2 muestras de cada sujeto masculino (1 torunda uretral y 1 de primera orina, en este orden) y hasta 4 muestras de cada sujeto femenino (1 de primera orina, 1 torunda vaginal, 1 de Pap en solución PreservCyt y 1 torunda endocervical, en ese orden). Todas las muestras las recogió un facultativo excepto las de orina y aproximadamente la mitad de las

2 Este estudio incluyó análisis de muestras de orina en hombres con el ensayo AC2 en el sistema Panther que no se incluyeron en los resultados de rendimiento originales debido a la baja prevalencia del GC en la población del estudio.

muestras de hisopado vaginal, recogidas por el sujeto en la clínica. Aproximadamente la mitad de las muestras de Pap en solución PreservCyt se recogieron con un dispositivo tipo cepillo y la mitad, con una espátula o citocepillo. Las muestras se prepararon para el análisis de Aptima de acuerdo con las instrucciones correspondientes del prospecto del kit de recogida de muestras Aptima Multitest.

Se analizaron todas las muestras evaluables (567 muestras de hisopado uretral en hombres, 580 muestras de orina en hombres, 1319 muestras de hisopado vaginal, 1330 muestras de Pap en solución PreservCyt y 1310 muestras de hisopado endocervical) con el ensayo AC2 en el sistema Panther siguiendo las instrucciones del prospecto. Las muestras se dividieron entre tres laboratorios (dos externos y uno interno). Las muestras con resultados no válidos iniciales, equívocos o erróneos se volvieron a analizar. Dieciocho (18) muestras de hisopado uretral en hombres, 25 muestras de hisopado vaginal, 1 muestra de Pap en solución PreservCyt y 37 muestras de hisopado endocervical obtuvieron resultados no válidos finales, por lo que fueron excluidas de los análisis. La mayoría de los resultados no válidos se debieron a un volumen insuficiente de la muestra. Una torunda vaginal y 1 torunda endocervical obtuvieron resultados equívocos de CT finales y 1 muestra de Pap en solución PreservCyt y 1 torunda endocervical obtuvieron resultados equívocos de GC finales, por lo que fueron excluidas de los análisis.

Las muestras de hisopado uretral en hombres, de orina en mujeres y en hombres y de Pap en solución PreservCyt se analizaron con las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) con la marca de la CE para establecer el estado de infección. El algoritmo del estado de infección hizo uso de dos tipos de muestras y de dos NAAT de referencia. Se clasificó a los sujetos como infectados si se obtuvo un resultado positivo en cada una de las dos NAAT de referencia. En el caso de sujetos femeninos, si los resultados positivos de los NAAT se obtuvieron tan solo en las muestras de orina y no en las muestras de Pap en solución PreservCyt, se clasificó al sujeto como infectado; sin embargo, al evaluar tipos de muestras diferentes a las de orina, las muestras se consideraron no infectadas. Los sujetos que no pudieron clasificarse como infectados o no infectados quedaron excluidos de los análisis de rendimiento.

Además, se excluyeron de los análisis de rendimiento las muestras de orina en hombres analizadas con el ensayo AC2 en el sistema Panther debido a la baja prevalencia del GC en la población del estudio, en concreto en los sujetos asintomáticos.

## **Estudio clínico 2. Estudio clínico de muestras de orina en hombres**

Se realizó un estudio clínico multicéntrico prospectivo para establecer las características de rendimiento del ensayo AC2 en el sistema Panther para muestras de orina en hombres. Se recogieron muestras de varones sintomáticos y asintomáticos (n=1492) reclutados de 13 centros de investigación clínica de EE. UU. con diversidad geográfica y étnica, y de clínicas de planificación familiar, salud pública, salud masculina e ITS. Los sujetos se clasificaron como sintomáticos si informaron síntomas. Los sujetos se clasificaron como asintomáticos si no informaron síntomas. De los 1492 sujetos inscritos, 14 fueron retirados.

Se recogieron dos muestras de cada sujeto (1 muestra de hisopado uretral y 1 muestra de primera orina, en este orden). Las muestras de hisopado uretral las recogió el facultativo y las muestras de orina, el sujeto en la clínica. Las muestras de orina de cada sujeto se procesaron en varias muestras para el análisis de CT/GC con diferentes NAAT conforme a las instrucciones del prospecto del kit de recogida de muestras correspondiente. Las muestras de orina en hombres para el análisis del ensayo AC2 en el sistema Panther se dividieron entre tres laboratorios externos.

Las 1478 muestras de orina en hombres procedentes de sujetos no retirados se analizaron con el ensayo AC2 en el sistema Panther siguiendo las instrucciones del prospecto del ensayo AC2. Las muestras con resultados no válidos iniciales, equívocos o erróneos se volvieron a analizar. Una muestra de orina en hombres arrojó un resultado final no válido y quedó excluida del análisis. El resultado no válido se debió a un volumen insuficiente de la muestra. De los 1477 sujetos masculinos evaluables restantes, 46 tenían entre 16 y 17 años, 155 tenían entre 18 y 20 años, 524 tenían entre 21 y 30 años, 279 tenían entre 31 y 40 años, y 473 tenían >40 años.

Las muestras de orina y de hisopado uretral en hombres se analizaron con NAAT aprobadas para establecer el estado de infección. El algoritmo de estado de infección hizo uso de los resultados de las muestras de orina y de hisopado uretral procedentes de una NAAT de GC y CT de referencia y los resultados de las muestras de orina procedentes de dos NAAT de GC y CT de referencia adicionales para generar cuatro resultados de referencia por cada analito. Se clasificó a los sujetos como infectados si se obtuvo un resultado positivo en al menos dos de las NAAT de referencia. Los sujetos a los que no pudo clasificarse como infectados o no infectados fueron excluidos de los análisis de rendimiento; 1 sujeto obtuvo un estado de infección de CT indeterminado, quedando excluido de los análisis de rendimiento para la detección de CT.

### Estudio clínico 3. Estudio clínico de muestras de orina en mujeres

Se realizó un estudio retrospectivo utilizando resultados y muestras de orina en mujeres remanentes, procedentes de un estudio clínico multicéntrico prospectivo realizado previamente para establecer las características de rendimiento del ensayo AC2 en el sistema Panther para muestras de orina en mujeres. Se recogieron muestras de mujeres (n=2640) sintomáticas y asintomáticas inscritas en 17 centros clínicos de investigación de EE. UU. con diversidad geográfica y étnica, incluyendo centros de planificación familiar, centros médicos universitarios y centros de salud pública. Los sujetos se clasificaron como sintomáticos si informaron síntomas. Los sujetos se clasificaron como asintomáticos si no informaron síntomas. De los 2640 sujetos inscritos, 42 fueron retirados.

Se utilizaron tres muestras procedentes de cada sujeto (1 de hisopado de primera orina y 2 de hisopado vaginal, en este orden). Las muestras de orina las recogió el propio sujeto en el centro y las muestras de hisopado vaginal, el facultativo. Las muestras de orina de cada sujeto se procesaron en varias muestras para el análisis de CT/GC con diferentes NAAT conforme a las instrucciones del prospecto del kit de recogida de muestras correspondiente. Las muestras de orina en mujeres para el análisis del ensayo AC2 en el sistema Panther se dividieron entre tres laboratorios externos.

Las muestras de orina en mujeres se analizaron con NAAT aprobadas para establecer un resultado de algoritmo comparador compuesto (CCA). El CCA utilizó resultados de la muestra de orina procedentes de hasta tres NAAT de GC y de CT de referencia para generar resultados de referencia para cada analito. Se clasificó a los sujetos como positivos si 2 de los 3 resultados de las NAAT de referencia fueron positivos, y como negativos si 2 de los 3 resultados de la NAAT de referencia fueron negativos. Los sujetos que no pudieron clasificarse como positivos de CCA o negativos de CCA, se excluyeron de los análisis de rendimiento.

De los 2598 sujetos no retirados, 2581 se sometieron a análisis de muestras de orina con el ensayo AC2 en el sistema Panther siguiendo las instrucciones del prospecto del ensayo AC2. Las muestras de orina de diecisiete sujetos se retiraron o no se recogieron (faltaban ambos resultados del ensayo AC2 de CT y GC [sistema Panther]). Las muestras con resultados no válidos iniciales, equívocos o erróneos se volvieron a analizar. Las 2581 muestras obtuvieron resultados finales válidos tras la repetición de análisis obligatoria. Una muestra obtuvo un resultado equívoco de CT repetido y otra un resultado equívoco de GC repetido.

De los 2581 sujetos que obtuvieron resultados válidos en el ensayo AC2 (sistema Panther), 2580 obtuvieron un estado de comparador compuesto de GC y/o CT concluyente, siendo evaluables para rendimiento; un sujeto obtuvo un estado de comparador compuesto desconocido para CT y para GC, no siendo evaluable. Un sujeto evaluable obtuvo un resultado de CT final equívoco (resultado de GC negativo), y un sujeto evaluable obtuvo un resultado de GC final equívoco (resultado de CT negativo). De los 2580 sujetos evaluables, 47 tenían entre 16 y 17 años, 346 tenían entre 18 y 20 años, 1350 tenían entre 21 y 30 años, 550 tenían entre 31 y 40 años y 287 tenían >40 años.

De los 2580 sujetos evaluables, 2572 fueron evaluables en análisis de rendimiento para la detección de CT (incluyendo uno con un resultado final equívoco). Los 8 sujetos restantes obtuvieron un estado de comparador compuesto desconocido para CT. De los 2580 sujetos evaluables, 2579 fueron evaluables en análisis de rendimiento para la detección de GC (incluyendo uno con un resultado final equívoco). El sujeto restante obtuvo un estado de comparador compuesto desconocido para GC. Las muestras con resultados finales equívocos se clasificaron como falsos negativos con respecto al resultado de CCA (47).

Además, las muestras de orina en mujeres detectaron un 8,3 % menos de infecciones de CT que las muestras de hisopado vaginal y endocervical y un 12,9 % menos de infecciones de GC que las muestras de hisopado vaginal y un 15,2 % menos de infecciones de GC que las muestras de hisopado endocervical al compararlas utilizando el algoritmo de estado de infección del paciente (PIS).

#### **Estudio clínico 4. Estudio clínico de muestras de hisopado faríngeo y rectal**

Se realizó un estudio clínico multicéntrico prospectivo para establecer las características de rendimiento del ensayo AC2 en el sistema Panther para muestras de hisopado faríngeo y rectal. Las muestras se recogieron de mujeres y hombres sintomáticos y asintomáticos inscritos en 9 centros clínicos de los EE. UU. con diversidad geográfica y étnica, entre los que se encontraban centros de gestión y cribado de infecciones de transmisión sexual, centros de planificación familiar, centros de salud universitarios, centros de salud de la mujer, centros de gestión del VIH y clínicas orientadas a la población LGBT (lesbianas, gays, bisexuales y transgénero). Se clasificó a los sujetos como asintomáticos en la localización anatómica faríngea y/o rectal si notificó síntomas específicos de dicha localización anatómica. De los 2767 sujetos inscritos, 8 no realizaron la visita de recogida ni enviaron muestras para su análisis; se analizaron muestras de 167, pero se excluyeron por graves diferencias de temperatura que comprometieron la integridad de las muestras y las muestras de 1 sujeto no se analizaron debido a un error.

De los 2591 sujetos no excluidos de los que se analizó al menos un tipo de muestra, 181 tenían entre 18 y 20 años, 565 tenían entre 21 y 25 años y 1845 tenían >25 años.

El facultativo recogió hasta ocho muestras de cada sujeto: 4 muestras de hisopado faríngeas y 4 de hisopado rectal, recogidas en orden aleatorio. Las muestras se procesaron para el análisis de CT/GC con el ensayo AC2 y diferentes NAAT siguiendo las instrucciones del prospecto del kit de recogida de muestras correspondiente.

Se utilizaron los resultados de hasta tres NAAT de referencia (aprobados para la detección de infecciones de CT/GC urogenitales y validados para su uso en muestras de hisopado faríngeo y rectal) para establecer el estado de infección de la localización anatómica (ASIS) por cada localización anatómica y sujeto. El ASIS se determinó en base a los resultados procedentes del análisis del mismo tipo de muestra. Se clasificó a los sujetos como infectados si obtuvieron un resultado positivo en al menos dos NAAT de referencia, y como no infectados si al menos 2 de los resultados de referencia fueron negativos; la tercera referencia (de desempate) solo es necesaria en caso de que los resultados de las 2 primeras sean discordantes.

En total se analizaron 5500 muestras con el ensayo AC2 en el sistema Panther, incluyendo muestras procedentes de 167 sujetos con resultados excluidos por graves diferencias de temperatura. Las muestras se dividieron entre dos laboratorios externos. Se solicitó a los centros que repitieran los análisis de las muestras que arrojaron resultados no válidos, equívocos o con errores. De las 5500 muestras analizadas, 2 (el 0,04 %) obtuvieron resultados iniciales no válidos y 30 (el 0,55 %), resultados iniciales equívocos para CT o GC. Las dos muestras con resultados iniciales no válidos volvieron a analizarse: una muestra dio negativo para CT y GC al repetir el análisis y la otra resultó no válida. De las 30 muestras con resultados iniciales equívocos, 5 no volvieron a analizarse y, de las que volvieron a analizarse, 14 arrojaron resultados equívocos, 5 resultados negativos, 5 resultados positivos y 1 resultó no válida.

De los 2591 sujetos no excluidos de los que se analizó al menos un tipo de muestra, se excluyeron las siguientes de los análisis de rendimiento: se excluyeron 6 muestras faríngeas de las evaluaciones de rendimiento de CT (4 no analizadas con el ensayo AC2 y 2 con ASIS no válido/indeterminado); se excluyeron 12 muestras faríngeas de las evaluaciones de rendimiento de GC (4 sin resultados comunicados para el ensayo AC2, 3 con resultados finales del ensayo AC2 equívocos y 5 con ASIS no válido/indeterminado); se excluyeron 29 muestras rectales de las evaluaciones de rendimiento de CT (2 muestras no recogidas, 1 con resultados no válidos para el ensayo AC2, 9 no analizadas con el ensayo AC2, 12 con resultados finales del ensayo AC2 equívocos (2 de ellos con ASIS indeterminados), y 5 con ASIS no válido/indeterminado); y se excluyeron 22 muestras de hisopado rectal de las evaluaciones del rendimiento de GC (2 muestras no recogidas, 1 con resultados no válidos para el ensayo AC2, 9 no analizadas con el ensayo AC2, 5 con resultados finales del ensayo AC2 equívocos y 5 con ASIS no válido/indeterminado).

### Resultados de rendimiento para *Chlamydia trachomatis*

Se estimaron las características de rendimiento del ensayo AC2 en la detección de CT para cada tipo de muestra y se indicaron en las Tablas 6, 7 y 8, incluyendo los datos procedentes de cuatro estudios clínicos. El algoritmo de estado de infección difirió entre los cuatro estudios clínicos (consulte las Tablas 18 a la 23 para obtener los algoritmos de estado de infección de CT). La Tabla 6 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para la detección de CT y la prevalencia de CT (en base al estado de infección) en muestras de hisopado uretral y muestras de orina en hombres, y en muestras de Pcyt, de hisopado endocervical y de hisopado vaginal en mujeres.

La Tabla 7 muestra la concordancia de porcentaje positivo (PPA) y la concordancia de porcentaje negativo (NPA) del ensayo AC2 para la detección de CT en base al CCA en muestras de orina en mujeres.

La Tabla 8 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para la detección de CT y la prevalencia de CT en base al ASIS en muestras de hisopado faríngeo y rectal.

**Tabla 6: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de CT en muestras de mujeres y hombres**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | n    | TP  | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP (IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|------|-----|----|------|----|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>CVS/PVS</b>               | 1274 | 104 | 18 | 1149 | 3  | 8,4        | 97,2 (92,1-99,0)                             | 98,5 (97,6-99,0)                              | 85,2 (78,8-90,5)                    | 99,7 (99,3-99,9)                    |
| <b>PCyt</b>                  | 1311 | 112 | 0  | 1197 | 2  | 8,7        | 98,2 (93,8-99,5)                             | 100 (99,7-100)                                | 100 (96,9-100)                      | 99,8 (99,4-100)                     |
| <b>FS</b>                    | 1254 | 104 | 8  | 1139 | 3  | 8,5        | 97,2 (92,1-99,0)                             | 99,3 (98,6-99,6)                              | 92,9 (87,1-96,7)                    | 99,7 (99,3-99,9)                    |
| <b>MS</b>                    | 549  | 100 | 4  | 445  | 0  | 18,2       | 100 (96,3-100)                               | 99,1 (97,7-99,7)                              | 96,2 (90,8-98,9)                    | 100 (99,2-100)                      |
| <b>MU</b>                    | 1799 | 197 | 3  | 1589 | 10 | 11,5       | 95,2 (91,3-97,4)                             | 99,8 (99,4-99,9)                              | 98,5 (95,8-99,7)                    | 99,4 (98,9-99,7)                    |

IC = intervalo de confianza; CVS = torunda vaginal recogida por el facultativo; FN = falso negativo; FP = falso positivo; FS = torunda endocervical en mujeres; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; VPN= valores predictivos negativos; PCyt = Pap en solución PreservCyt; VPP= valores predictivos positivos; Prev = prevalencia; PVS = torunda vaginal recogida por la paciente; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero.

<sup>1</sup> Los resultados de muestras de hisopado uretral en hombres, de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt y de hisopado endocervical proceden del Estudio clínico 1. Los resultados de la muestra de orina en hombres sintomáticos proceden del Estudio clínico 2 y los resultados de las muestras de orina en hombres asintomáticos proceden de los Estudios clínicos 1 y 2.

<sup>2</sup> Puntuación IC.

<sup>3</sup> IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

**Tabla 7: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de CT en muestras de orina en mujeres**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | n    | CCA+ AC2+ | CCA- AC2+ | CCA- AC2- | CCA+ AC2- <sup>2</sup> | PPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> | NPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|------|-----------|-----------|-----------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>FU</b>                    | 2572 | 174       | 5         | 2391      | 2                      | 98,9 (96,0-99,7)                 | 99,8 (99,5-99,9)                 |

AC2 = ensayo AC2; CCA = algoritmo comparador compuesto; IC = intervalo de confianza; FU = orina en mujeres; NPA = concordancia de porcentaje negativo; PPA = concordancia de porcentaje positivo.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de orina en mujeres sintomáticas y asintomáticas proceden del Estudio clínico 3.

<sup>2</sup> Incluye resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 del Panther. Los resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 se consideran indeterminados; debe recogerse una nueva muestra.

<sup>3</sup> Puntuación IC.

**Tabla 8: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de CT en muestras de hisopado rectal y faríngeo**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | n    | TP  | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP (IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|------|-----|----|------|----|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>RS</b>                    | 2562 | 197 | 25 | 2322 | 18 | 8,4        | 91,6 <sup>4</sup> (87,2-94,6)                | 98,9 <sup>4</sup> (98,4-99,3)                 | 88,7 (84,4-92,3)                    | 99,2 (98,8-99,5)                    |
| <b>TS</b>                    | 2585 | 45  | 8  | 2526 | 6  | 2,0        | 88,2 (76,6-94,5)                             | 99,7 (99,4-99,8)                              | 84,9 (74,5-92,5)                    | 99,8 (99,5-99,9)                    |

IC = intervalo de confianza; FN = falso negativo; FP = falso positivo; VPN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo; Prev = prevalencia; RS = torunda rectal; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero; TS = torunda faríngea.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de hisopado rectal y faríngeo proceden del Estudio clínico 4.

<sup>2</sup> Puntuación IC.

<sup>3</sup> IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

<sup>4</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,4 % (10/2572). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 89,5 % (197/220), 95 % de IC: 84,8 % - 92,9 % y la especificidad = 98,7 % (2322/2352), 95 % de IC: 98,2 % - 99,1 %).

La Tabla 9 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para la detección de CT y la prevalencia de CT (en base al estado de infección) en muestras de hisopado uretral y muestras de orina en hombres, y en muestras de Pcyt, de hisopado endocervical y de hisopado vaginal en mujeres por estado de síntomas. La prevalencia de CT fue superior en hombres y mujeres sintomáticos que en sujetos asintomáticos.

La Tabla 10 muestra la PPA (concordancia de porcentaje positivo) y la NPA (concordancia de porcentaje negativo) del ensayo AC2 para la detección de CT en base al CCA en muestras de orina en mujeres por estado de síntomas.

La Tabla 11 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para CT en base al ASIS en muestras de hisopado faríngeo y rectal por estado de síntomas. La prevalencia de CT fue superior en sujetos sintomáticos que en sujetos asintomáticos.

*Tabla 9: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de CT en muestras de mujeres y hombres por estado de síntomas*

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | Estado de síntomas | n    | TP  | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP (IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|--------------------|------|-----|----|------|----|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>CVS/PVS</b>               | Sint.              | 810  | 73  | 8  | 729  | 0  | 9,0        | 100 (95,0-100)                               | 98,9 (97,9-99,4)                              | 90,1 (82,3-95,5)                    | 100 (99,5-100)                      |
|                              | Asint.             | 464  | 31  | 10 | 420  | 3  | 7,3        | 91,2 (77,0-97,0)                             | 97,7 (95,8-98,7)                              | 75,6 (63,1-86,2)                    | 99,3 (98,1-99,8)                    |
| <b>PCyt</b>                  | Sint.              | 838  | 76  | 0  | 762  | 0  | 9,1        | 100 (95,2-100)                               | 100 (99,5-100)                                | 100 (95,4-100)                      | 100 (99,5-100)                      |
|                              | Asint.             | 473  | 36  | 0  | 435  | 2  | 8,0        | 94,7 (82,7-98,5)                             | 100 (99,1-100)                                | 100 (91,1-100)                      | 99,5 (98,5-99,9)                    |
| <b>FS</b>                    | Sint.              | 794  | 71  | 5  | 718  | 0  | 8,9        | 100 (94,9-100)                               | 99,3 (98,4-99,7)                              | 93,4 (85,9-97,8)                    | 100 (99,5-100)                      |
|                              | Asint.             | 460  | 33  | 3  | 421  | 3  | 7,8        | 91,7 (78,2-97,1)                             | 99,3 (97,9-99,8)                              | 91,7 (79,9-98,0)                    | 99,3 (98,1-99,8)                    |
| <b>MS</b>                    | Sint.              | 238  | 59  | 1  | 178  | 0  | 24,8       | 100 (93,9-100)                               | 99,4 (96,9-99,9)                              | 98,3 (91,5-100)                     | 100 (98,0-100)                      |
|                              | Asint.             | 311  | 41  | 3  | 267  | 0  | 13,2       | 100 (91,4-100)                               | 98,9 (96,8-99,6)                              | 93,2 (82,5-98,5)                    | 100 (98,7-100)                      |
| <b>MU</b>                    | Sint.              | 497  | 85  | 1  | 406  | 5  | 18,1       | 94,4 (87,6-97,6)                             | 99,8 (98,6-100)                               | 98,8 (94,1-100)                     | 98,8 (97,3-99,6)                    |
|                              | Asint.             | 1302 | 112 | 2  | 1183 | 5  | 9,0        | 95,7 (90,4-98,2)                             | 99,8 (99,4-100)                               | 98,2 (94,1-99,8)                    | 99,6 (99,1-99,9)                    |

Asint. = asintomático; IC = intervalo de confianza; CVS = torunda vaginal recogida por el facultativo; FN = falso negativo; FP = falso positivo; FS = torunda endocervical en mujeres; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; VPN= valores predictivos negativos; PCyt = Pap en solución PreservCyt; VPP= valores predictivos positivos; Prev. = prevalencia; PVS = torunda vaginal recogida por la paciente; Sint. = sintomático; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero.

<sup>1</sup> Los resultados de muestras de hisopado uretral en hombres, de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt y de hisopado endocervical proceden del Estudio clínico 1. Los resultados de la muestra de orina en hombres sintomáticos proceden del Estudio clínico 2 y los resultados de las muestras de orina en hombres asintomáticos proceden de los Estudios clínicos 1 y 2.

<sup>2</sup>Puntuación IC.

<sup>3</sup>IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

**Tabla 10: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de CT en muestras de orina en mujeres por estado de síntomas**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | Estado de síntomas | n    | CCA+ AC2+ | CCA- AC2+      | CCA- AC2-         | CCA+ AC2- <sup>2</sup> | PPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> | NPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|--------------------|------|-----------|----------------|-------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| FU                           | Sint.              | 1379 | 109       | 2 <sup>4</sup> | 1267 <sup>5</sup> | 1                      | 99,1 (95,0-99,8)                 | 99,8 (99,4-100)                  |
|                              | Asint.             | 1193 | 65        | 3 <sup>6</sup> | 1124 <sup>7</sup> | 1 <sup>2</sup>         | 98,5 (91,9-99,7)                 | 99,7 (99,2-99,9)                 |

AC2 = ensayo AC2; Asint. = asintomático; CCA = algoritmo comparador compuesto; IC = intervalo de confianza; FU = orina en mujeres; NPA = concordancia de porcentaje negativo; PPA = concordancia de porcentaje positivo; Sint. = sintomático.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de orina en mujeres sintomáticas y asintomáticas proceden del Estudio clínico 3.

<sup>2</sup> Incluye resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 del Panther. Los resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 se consideran indeterminados; debe recogerse una nueva muestra.

<sup>3</sup> Puntuación IC.

<sup>4</sup> 2/2 sujetos obtuvieron resultados de muestra de hisopado vaginal de CT positiva en ambas NAAT de referencia.

<sup>5</sup> 38/1267 sujetos obtuvieron al menos un resultado de hisopado vaginal de CT positivo por una NAAT de referencia; uno o más resultados de referencia de muestras de hisopado vaginal estuvieron no disponibles para 11/1267 sujetos; 1218/1267 sujetos obtuvieron resultados de referencia de muestras de hisopado vaginal negativos.

<sup>6</sup> 1/3 sujeto obtuvo resultados de la muestra de hisopado vaginal de CT positivos en ambas NAAT de referencia; 2/3 sujetos obtuvieron resultados de referencia de muestras de hisopado vaginal negativos.

<sup>7</sup> 20/1124 sujetos obtuvieron al menos un resultado de hisopado vaginal de CT positivo por una NAAT de referencia; uno o más resultados de muestras de referencia de hisopado vaginal estuvieron no disponibles para 11/1124 sujetos; 1093/1124 sujetos obtuvieron resultados de referencia de muestras de hisopado vaginal negativos.

**Tabla 11: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de CT en muestras de hisopado rectal y faríngeo por estado de síntomas**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | Síntoma Estado | n    | TP  | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP (IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|----------------|------|-----|----|------|----|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| RS                           | Sint.          | 190  | 23  | 2  | 164  | 1  | 12,6       | 95,8 <sup>4</sup> (79,8-99,3)                | 98,8 <sup>4</sup> (95,7-99,7)                 | 92,0 (77,0-98,8)                    | 99,4 (97,0-100)                     |
|                              | Asint.         | 2372 | 174 | 23 | 2158 | 17 | 8,1        | 91,1 <sup>5</sup> (86,2-94,4)                | 98,9 <sup>5</sup> (98,4-99,3)                 | 88,3 (83,6-92,1)                    | 99,2 (98,8-99,5)                    |
| TS                           | Sint.          | 306  | 9   | 1  | 296  | 0  | 2,9        | 100 (70,1-100)                               | 99,7 (98,1-99,9)                              | 90,0 (61,9-99,7)                    | 100 (99,0-100)                      |
|                              | Asint.         | 2279 | 36  | 7  | 2230 | 6  | 1,8        | 85,7 (72,2-93,3)                             | 99,7 (99,4-99,8)                              | 83,7 (71,9-92,4)                    | 99,7 (99,5-99,9)                    |

IC = intervalo de confianza; FN = falso negativo; FP = falso positivo; VPN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo; Prev. = prevalencia; RS = torunda rectal; Sint. = sintomático; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero; TS = torunda faríngea.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de hisopado rectal y faríngeo proceden del Estudio clínico 4.

<sup>2</sup> Puntuación IC.

<sup>3</sup> IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

<sup>4</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,5 % (1/191). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 95,8 % (23/24), 95 % de IC: 79,8 % - 99,3 % y la especificidad = 98,2 % (164/167), 95 % de IC: 94,9 % - 99,4 %.

<sup>5</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,4 % (9/2381). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 88,8 % (174/196), 95 % de IC: 83,6 % - 92,5 % y especificidad = 98,8 (2158/2185), 95 % de CI: 98,2 % - 99,1 %.

**Resultados de rendimiento de *Neisseria gonorrhoeae***

Se estimaron las características de rendimiento del ensayo AC2 en la detección de GC para cada tipo de muestra y se indicaron en las Tablas 12, 13 y 14, incluyendo los datos procedentes de cuatro estudios clínicos. El algoritmo de estado de infección difirió entre los cuatro estudios clínicos (consulte las Tablas 24 a la 29 para obtener los algoritmos de estado de infección de GC). La Tabla 12 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para la detección de GC y la prevalencia de GC (en base al estado de infección) en muestras de hisopado uretral y muestras de orina en hombres, y en muestras de Pcyt, de hisopado endocervical y de hisopado vaginal en mujeres.

La Tabla 13 muestra la PPA (concordancia de porcentaje positivo) y la NPA (concordancia de porcentaje negativo) del ensayo AC2 para la detección de GC en base al CCA en muestras de orina en mujeres.

La Tabla 14 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para la detección de GC y la prevalencia de GC en base al ASIS en muestras de hisopado rectal y faríngeo.

**Tabla 12: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de GC en muestras de mujeres y hombres**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | n    | TP | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP (IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|------|----|----|------|----|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| CVS/PVS                      | 1258 | 42 | 5  | 1210 | 1  | 3,4        | 97,7 (87,9-99,6)                             | 99,6 (99,0-99,8)                              | 89,4 (78,6-96,1)                    | 99,9 (99,6-100)                     |
| PCyt                         | 1293 | 43 | 0  | 1250 | 0  | 3,3        | 100 (91,8-100)                               | 100 (99,7-100)                                | 100 (92,1-100)                      | 100 (99,7-100)                      |
| FS                           | 1238 | 42 | 2  | 1194 | 0  | 3,4        | 100 (91,6-100)                               | 99,8 (99,4-100)                               | 95,5 (85,4-99,4)                    | 100 (99,7-100)                      |
| MS                           | 546  | 34 | 0  | 512  | 0  | 6,2        | 100 (89,8-100)                               | 100 (99,3-100)                                | 100 (90,2-100)                      | 100 (99,3-100)                      |
| MU                           | 1797 | 75 | 5  | 1716 | 1  | 4,2        | 98,7 (92,9-99,8)                             | 99,7 (99,3-99,9)                              | 93,8 (86,7-97,8)                    | 99,9 (99,7-100)                     |

IC = intervalo de confianza; CVS = torunda vaginal recogida por el facultativo; FN = falso negativo; FP = falso positivo; FS = torunda endocervical en mujeres; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; VPN= valores predictivos negativos; PCyt = Pap en solución PreservCyt; VPP= valores predictivos positivos; Prev = prevalencia; PVS = torunda vaginal recogida por la paciente; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt, de hisopado endocervical y de hisopado uretral en hombres proceden del Estudio clínico 1. Los resultados de la muestra de orina en hombres sintomáticos proceden del Estudio clínico 2 y los resultados de las muestras de orina en hombres asintomáticos proceden de los Estudios clínicos 1 y 2.

<sup>2</sup> Puntuación IC.

<sup>3</sup> IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

**Tabla 13: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de GC en muestras de orina en mujeres**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | n    | CCA+ AC2+ | CCA- AC2+ | CCA- AC2- | CCA+ AC2- <sup>2</sup> | PPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> | NPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|------|-----------|-----------|-----------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| FU                           | 2579 | 28        | 0         | 2550      | 1                      | 96,6 (82,8-99,4)                 | 100 (99,8-100)                   |

AC2 = ensayo AC2; CCA = algoritmo comparador compuesto; IC = intervalo de confianza; FU = orina en mujeres; NPA = concordancia de porcentaje negativo; PPA = concordancia de porcentaje positivo.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de orina en mujeres sintomáticas y asintomáticas proceden del Estudio clínico 3.

<sup>2</sup> Incluye resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 del Panther. Los resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 se consideran indeterminados; debe recogerse una nueva muestra.

<sup>3</sup> Puntuación IC.

**Tabla 14: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de GC en muestras de hisopado rectal y faríngeo**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | n    | TP  | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad<br>(IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad<br>(IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP<br>(IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN<br>(IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|------|-----|----|------|----|------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>RS</b>                    | 2569 | 192 | 13 | 2359 | 5  | 7,7        | 97,5 <sup>4</sup> (94,2-98,9)                   | 99,5 <sup>4</sup> (99,1-99,7)                    | 93,7 (89,8-96,4)                       | 99,8 (99,5-99,9)                       |
| <b>TS</b>                    | 2579 | 195 | 25 | 2351 | 8  | 7,9        | 96,1 <sup>5</sup> (92,4-98,0)                   | 98,9 <sup>5</sup> (98,5-99,3)                    | 88,6 (84,2-92,2)                       | 99,7 (99,3-99,9)                       |

IC = intervalo de confianza; FN = falso negativo; FP = falso positivo; VPN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo; Prev. = prevalencia; RS = torunda rectal; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero; TS = torunda faríngea.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de hisopado rectal y faríngeo proceden del Estudio clínico 4.

<sup>2</sup> Puntuación IC.

<sup>3</sup> IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

<sup>4</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,2 % (5/2574). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, positivo falso o negativo falso), la sensibilidad es del 96,5 % (192/199), IC del 95 %: 92,9 %-98,3 % y la especificidad es del 99,3 % (2359/2375), IC del 95 %: 98,9 %-99,6 %.

<sup>5</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,1 % (3/2582). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 96,1 % (195/203), 95 % de IC: 92,4 % - 98,0 % y la especificidad = 98,8 % (2351/2379), 95 % de IC: 98,3 % - 99,2 %.

La Tabla 15 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para la detección de GC y la prevalencia de GC (en base al estado de infección) en muestras de hisopado uretral y muestras de orina en hombres, y en muestras de Pcyt, de hisopado endocervical y de hisopado vaginal en mujeres por estado de síntomas. La prevalencia de GC fue superior en hombres sintomáticos, aunque similar en mujeres sintomáticas y asintomáticas.

La Tabla 16 muestra la PPA (concordancia de porcentaje positivo) y la NPA (concordancia de porcentaje negativo) del ensayo AC2 para la detección de GC en base al CCA en muestras de orina en mujeres por estado de síntomas.

La Tabla 17 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ensayo AC2 para la detección de GC y la prevalencia de GC en base al ASIS en muestras de hisopado faríngeo y rectal por estado de síntomas. La prevalencia de GC fue superior en sujetos sintomáticos que en sujetos asintomáticos.

**Tabla 15: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de GC en muestras de mujeres y hombres por estado de síntomas**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | Estado de síntomas | n    | TP | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP (IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|--------------------|------|----|----|------|----|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>CVS/PVS</b>               | Sint.              | 802  | 27 | 4  | 771  | 0  | 3,4        | 100 (87,5-100)                               | 99,5 (98,7-99,8)                              | 87,1 (72,6-96,1)                    | 100 (99,6-100)                      |
|                              | Asint.             | 456  | 15 | 1  | 439  | 1  | 3,5        | 93,8 (71,7-98,9)                             | 99,8 (98,7-100)                               | 93,8 (74,0-99,8)                    | 99,8 (98,9-100)                     |
| <b>PCyt</b>                  | Sint.              | 829  | 27 | 0  | 802  | 0  | 3,3        | 100 (87,5-100)                               | 100 (99,5-100)                                | 100 (88,0-100)                      | 100 (99,6-100)                      |
|                              | Asint.             | 464  | 16 | 0  | 448  | 0  | 3,4        | 100 (80,6-100)                               | 100 (99,1-100)                                | 100 (81,3-100)                      | 100 (99,3-100)                      |
| <b>FS</b>                    | Sint.              | 785  | 26 | 1  | 758  | 0  | 3,3        | 100 (87,1-100)                               | 99,9 (99,3-100)                               | 96,3 (82,4-99,9)                    | 100 (99,5-100)                      |
|                              | Asint.             | 453  | 16 | 1  | 436  | 0  | 3,5        | 100 (80,6-100)                               | 99,8 (98,7-100)                               | 94,1 (74,3-99,8)                    | 100 (99,3-100)                      |
| <b>MS</b>                    | Sint.              | 236  | 31 | 0  | 205  | 0  | 13,1       | 100 (89,0-100)                               | 100 (98,2-100)                                | 100 (89,5-100)                      | 100 (98,3-100)                      |
|                              | Asint.             | 310  | 3  | 0  | 307  | 0  | 1,0        | 100 (43,9-100)                               | 100 (98,8-100)                                | 100 (44,4-100)                      | 100 (99,3-100)                      |
| <b>MU</b>                    | Sint.              | 497  | 66 | 1  | 430  | 0  | 13,3       | 100 (94,5-100)                               | 99,8 (98,7-100)                               | 98,5 (92,3-100)                     | 100 (99,2-100)                      |
|                              | Asint.             | 1300 | 9  | 4  | 1286 | 1  | 0,8        | 90,0 (59,6-98,2)                             | 99,7 (99,2-99,9)                              | 69,2 (45,6-91,7)                    | 99,9 (99,7-100)                     |

Asint. = asintomático; IC = intervalo de confianza; CVS = torunda vaginal recogida por el facultativo; FN = falso negativo; FP = falso positivo; FS = torunda endocervical en mujeres; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; VPN= valores predictivos negativos; PCyt = Pap en solución PreservCyt; VPP= valores predictivos positivos; Prev. = prevalencia; PVS = torunda vaginal recogida por la paciente; Sint. = sintomático; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de hisopado vaginal, de Pap en solución PreservCyt, de hisopado endocervical y de hisopado uretral en hombres proceden del Estudio clínico 1. Los resultados de la muestra de orina en hombres sintomáticos proceden del Estudio clínico 2 y los resultados de las muestras de orina en hombres asintomáticos proceden de los Estudios clínicos 1 y 2.

<sup>2</sup> Puntuación IC.

<sup>3</sup> IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

**Tabla 16: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de GC en muestras de orina en mujeres por estado de síntomas**

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | Estado de síntomas | n    | CCA+ AC2+ | CCA- AC2+ | CCA- AC2-         | CCA+ AC2- <sup>2</sup> | PPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> | NPA % (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|--------------------|------|-----------|-----------|-------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>FU</b>                    | Sint.              | 1383 | 19        | 0         | 1363 <sup>4</sup> | 1                      | 95,0 (76,4-99,1)                 | 100 (99,7-100)                   |
|                              | Asint.             | 1196 | 9         | 0         | 1187 <sup>5</sup> | 0                      | 100 (70,1-100)                   | 100 (99,7-100)                   |

AC2 = ensayo AC2; Asint. = asintomático; CCA = algoritmo comparador compuesto; IC = intervalo de confianza; FU = orina en mujeres; NPA = concordancia de porcentaje negativo; PPA = concordancia de porcentaje positivo; Sint. = sintomático.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de orina en mujeres sintomáticas y asintomáticas proceden del Estudio clínico 3.

<sup>2</sup> Incluye resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 del Panther. Los resultados equívocos procedentes del análisis del AC2 se consideran indeterminados; debe recogerse una nueva muestra.

<sup>3</sup> Puntuación IC.

<sup>4</sup> 5/1363 sujetos obtuvieron al menos un resultado de hisopado vaginal de GC positivo por una NAAT de referencia; uno o más resultados de muestras de referencia de hisopado vaginal estuvieron no disponibles para 11/1363 sujetos; 1347/1363 sujetos obtuvieron resultados de referencia de muestras de hisopado vaginal negativos.

<sup>5</sup> 6/1187 sujetos obtuvieron al menos un resultado de hisopado vaginal de GC positivo por una NAAT de referencia; uno o más resultados de muestras de referencia de hisopado vaginal estuvieron no disponibles para 11/1187 sujetos; 1170/1187 sujetos asintomáticos obtuvieron resultados de referencia de muestras de hisopado vaginal negativos.

Tabla 17: Características de rendimiento del ensayo AC2 para la detección de GC en muestras de hisopado rectal y faríngeo por estado de síntomas

| Tipo de muestra <sup>1</sup> | Síntoma Estado | n    | TP  | FP | TN   | FN | % de prev. | % de sensibilidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de especificidad (IC del 95 %) <sup>2</sup> | % de VPP (IC del 95 %) <sup>3</sup> | % de VPN (IC del 95 %) <sup>3</sup> |
|------------------------------|----------------|------|-----|----|------|----|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| RS                           | Sint.          | 192  | 38  | 0  | 154  | 0  | 19,8       | 100 <sup>4</sup> (90,8-100)                  | 100 <sup>4</sup> (97,6-100)                   | 100 (91,2-100)                      | 100 (97,8-100)                      |
|                              | Asint.         | 2377 | 154 | 13 | 2205 | 5  | 6,7        | 96,9 <sup>5</sup> (92,9-98,6)                | 99,4 <sup>5</sup> (99,0-99,7)                 | 92,2 (87,6-95,6)                    | 99,8 (99,5-99,9)                    |
| TS                           | Sint.          | 303  | 39  | 2  | 262  | 0  | 12,9       | 100 <sup>6</sup> (91,0-100)                  | 99,2 <sup>6</sup> (97,3-99,8)                 | 95,1 (84,5-99,4)                    | 100 (98,7-100)                      |
|                              | Asint.         | 2276 | 156 | 23 | 2089 | 8  | 7,2        | 95,1 <sup>7</sup> (90,7-97,5)                | 98,9 <sup>7</sup> (98,4-99,3)                 | 87,2 (82,1-91,4)                    | 99,6 (99,3-99,8)                    |

IC = intervalo de confianza; FN = falso negativo; FP = falso positivo; VPN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo; Prev. = prevalencia; RS = torunda rectal; Sint. = sintomático; TN = negativo verdadero; TP = positivo verdadero; TS = torunda faríngea.

<sup>1</sup> Los resultados de las muestras de hisopado rectal y faríngeo proceden del Estudio clínico 4.

<sup>2</sup> Puntuación IC.

<sup>3</sup> IC del 95 % del VPP calculado a partir del IC exacto del 95 % para el cociente de probabilidad positivo; IC del 95 % del VPN calculado a partir del IC exacto del 95 % del cociente de probabilidad negativo.

<sup>4</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,5 % (1/193). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 97,4 % (38/39), 95 % de IC: 86,8 % - 99,5 % y la especificidad = 100 % (154/154), 95 % de IC: 97,6 % - 100 %.

<sup>5</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,2 % (4/2381). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 96,3 % (154/160), 95 % de IC: 92,1 % - 98,3 % y la especificidad = 99,3 % (2205/2221), 95 % de IC: 98,8 % - 99,6 %.

<sup>6</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,7 % (2/305). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 100 % (39/39), 95 % de IC: 91,0 % - 100 % y la especificidad = 98,5 % (262/266), 95 % de IC: 96,2 % - 99,4 %.

<sup>7</sup> Resultados equívocos excluidos; el porcentaje de resultados equívocos es del 0,04 % (1/2277). Si todos los resultados equívocos se consideran resultados discordantes (por ejemplo, falso positivo o falso negativo), sensibilidad = 95,1 % (156/164), 95 % de IC: 90,7 % - 97,5 % y la especificidad = 98,9 % (2089/2113), 95 % de IC: 98,3 % - 99,2 %.

### Tablas de estado de infección de *Chlamydia trachomatis*

Las tablas 18 a 23 resumen la frecuencia de los resultados de las pruebas procedentes del análisis exploratorio del sistema Panther y NAAT de referencia para CT.

Tabla 18: Estudio clínico 1. Estado de infección de CT para la evaluación de rendimiento en muestras de hisopado endocervical, de Pap en solución PreservCyt y de hisopado vaginal en mujeres

| Estado de infección de CT | Resultados del ensayo |     |            |     |             |      |     | Estado de síntomas |        |
|---------------------------|-----------------------|-----|------------|-----|-------------|------|-----|--------------------|--------|
|                           | AC2 Tigris            |     | ACT Tigris |     | AC2 Panther |      |     | Sint.              | Asint. |
|                           | PCyt                  | FU  | PCyt       | FU  | CVS/PVS     | PCyt | FS  |                    |        |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | +           | +    | +   | 62                 | 26     |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | +           | +    | -   | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | +           | +    | N/A | 3                  | 0      |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | +           | -    | +   | 0                  | 2      |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | -           | +    | +   | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | N/A         | +    | +   | 1                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | N/A         | +    | N/A | 2                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | -   | +          | +   | +           | +    | +   | 4                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | -   | +          | +   | N/A         | +    | N/A | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | -   | +          | -   | +           | +    | +   | 4                  | 0      |
| Infectado                 | +                     | -   | +          | -   | -           | +    | -   | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | -   | +          | -   | N/A         | +    | +   | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | N/A | +          | N/A | +           | +    | +   | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | N/A | +          | N/A | -           | +    | -   | 0                  | 1      |
| Infectado <sup>1</sup>    | -                     | +   | -          | +   | +           | -    | +   | 1                  | 0      |
| Infectado <sup>1</sup>    | -                     | +   | -          | +   | +           | -    | -   | 2                  | 0      |
| Infectado <sup>1</sup>    | -                     | +   | -          | +   | -           | -    | -   | 1                  | 1      |
| No infectado              | +                     | -   | -          | -   | -           | -    | -   | 0                  | 2      |
| No infectado              | -                     | +   | -          | -   | -           | -    | -   | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | +          | -   | +           | -    | +   | 0                  | 1      |
| No infectado              | -                     | -   | +          | -   | -           | -    | -   | 5                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | +   | +           | -    | -   | 0                  | 1      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | +   | +           | -    | N/A | 0                  | 1      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | +   | -           | -    | -   | 1                  | 3      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | +           | -    | +   | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | +           | -    | -   | 2                  | 7      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | +           | -    | N/A | 2                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | -           | -    | +   | 2                  | 2      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | -           | -    | -   | 680                | 396    |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | -           | -    | N/A | 29                 | 8      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | -           | N/A  | -   | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | N/A         | -    | -   | 17                 | 4      |
| No infectado              | -                     | -   | -          | -   | N/A         | -    | N/A | 8                  | 1      |
| No infectado              | -                     | N/A | -          | -   | -           | -    | -   | 8                  | 6      |
| No infectado              | -                     | N/A | -          | -   | -           | -    | N/A | 0                  | 1      |
| No infectado              | N/A                   | -   | -          | -   | -           | -    | -   | 0                  | 1      |
| No infectado              | N/A                   | -   | -          | -   | -           | -    | N/A | 1                  | 0      |
| No infectado              | N/A                   | -   | -          | -   | N/A         | -    | +   | 1                  | 0      |

AC2 = ensayo AC2; ACT = ensayo Aptima CT; Asint. = asintomático; CVS = torunda vaginal recogida por el facultativo; FS = torunda endocervical en mujeres; FU = orina en mujeres; N/A = resultado no disponible; Panther = sistema Panther; PCyt = Pap en solución PreservCyt; PVS = torunda vaginal recogida por el paciente; Sint. = sintomático; Tigris = sistema Tigris DTS.

<sup>1</sup> Para la evaluación de tipos de muestra distintas a las de orina, las muestras se consideran no infecciosas.

Tabla 19: Estudio clínico 1. Estado de infección de CT para la evaluación del rendimiento en muestras de hisopado uretral en hombres

| Estado de infección de CT | Resultados del ensayo |    |            |    |             | Estado de síntomas |        |
|---------------------------|-----------------------|----|------------|----|-------------|--------------------|--------|
|                           | AC2 DTS               |    | ACT Tigris |    | AC2 Panther | Sint.              | Asint. |
|                           | MS                    | MU | MS         | MU | MS          |                    |        |
| Infectado                 | +                     | +  | +          | +  | +           | 50                 | 37     |
| Infectado                 | +                     | +  | +          | +  | N/A         | 4                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | +  | +          | -  | +           | 2                  | 0      |
| Infectado                 | +                     | -  | +          | +  | +           | 4                  | 2      |
| Infectado                 | +                     | -  | +          | -  | +           | 3                  | 2      |
| No infectado              | +                     | +  | -          | -  | -           | 0                  | 1      |
| No infectado              | +                     | -  | -          | -  | +           | 0                  | 1      |
| No infectado              | +                     | -  | -          | -  | -           | 1                  | 1      |
| No infectado              | -                     | -  | +          | -  | -           | 3                  | 2      |
| No infectado              | -                     | -  | -          | +  | -           | 1                  | 1      |
| No infectado              | -                     | -  | -          | -  | +           | 1                  | 2      |
| No infectado              | -                     | -  | -          | -  | -           | 173                | 262    |
| No infectado              | -                     | -  | -          | -  | N/A         | 10                 | 9      |
| No infectado              | N/A                   | -  | -          | -  | N/A         | 1                  | 2      |

AC2 = ensayo AC2; ACT = ensayo Aptima CT; Asint. = asintomático; DTS = sistemas DTS; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; N/A = resultado no disponible; Panther = sistema Panther; Sint. = sintomático; Tigris = sistema Tigris DTS.

Tabla 20: Estudio clínico 1 y Estudio clínico 2. Estado de infección de CT para la evaluación del rendimiento en muestras de orina en hombres

| Estado de<br>infección de CT | Resultados del ensayo |    |            |    |                     |                     | Estado de síntomas |       |        |
|------------------------------|-----------------------|----|------------|----|---------------------|---------------------|--------------------|-------|--------|
|                              | AC2 <sup>1</sup>      |    | ACT Tigris |    | NAAT 1 <sup>3</sup> | NAAT 2 <sup>3</sup> | AC2 Panther        | Sint. | Asint. |
|                              | MS                    | MU | MS         | MU | MU                  | MU                  | MU                 |       |        |
| Estudio clínico 1            |                       |    |            |    |                     |                     |                    |       |        |
| Infectado                    | +                     | +  | +          | +  |                     |                     | +                  |       | 38     |
| Infectado                    | +                     | -  | +          | +  |                     |                     | +                  |       | 2      |
| Infectado                    | +                     | -  | +          | -  |                     |                     | -                  |       | 2      |
| Estudio clínico 2            |                       |    |            |    |                     |                     |                    |       |        |
| Infectado                    | +                     | +  |            |    | +                   | +                   | +                  | 73    | 66     |
| Infectado                    | +                     | +  |            |    | +                   | +                   | -                  | 2     | 1      |
| Infectado                    | +                     | +  |            |    | +                   | -                   | +                  | 0     | 1      |
| Infectado                    | +                     | +  |            |    | +                   | N/A                 | +                  | 0     | 1      |
| Infectado                    | +                     | +  |            |    | -                   | +                   | +                  | 3     | 0      |
| Infectado                    | +                     | +  |            |    | -                   | +                   | -                  | 0     | 1      |
| Infectado                    | +                     | -  |            |    | +                   | +                   | +                  | 4     | 0      |
| Infectado                    | +                     | -  |            |    | +                   | +                   | -                  | 3     | 0      |
| Infectado                    | +                     | =  |            |    | -                   | +                   | -                  | 0     | 1      |
| Infectado                    | -                     | +  |            |    | +                   | +                   | +                  | 5     | 4      |
| Estudio clínico 1            |                       |    |            |    |                     |                     |                    |       |        |
| No infectado                 | +                     | +  | -          | -  |                     |                     | -                  |       | 1      |
| No infectado                 | +                     | -  | -          | -  |                     |                     | -                  |       | 2      |
| No infectado                 | -                     | -  | +          | -  |                     |                     | -                  |       | 2      |

Tabla 20: Estudio clínico 1 y Estudio clínico 2. Estado de infección de CT para la evaluación del rendimiento en muestras de orina en hombres (Continuación)

| Estado de<br>infección de CT | Resultados del ensayo |     |            |    |                     |                     | Estado de síntomas |       |        |
|------------------------------|-----------------------|-----|------------|----|---------------------|---------------------|--------------------|-------|--------|
|                              | AC2 <sup>1</sup>      |     | ACT Tigris |    | NAAT 1 <sup>3</sup> | NAAT 2 <sup>3</sup> | AC2 Panther        | Sint. | Asint. |
|                              | MS                    | MU  | MS         | MU | MU                  | MU                  | MU                 |       |        |
| No infectado                 | -                     | -   | -          | +  |                     |                     | +                  |       | 1      |
| No infectado                 | -                     | -   | -          | -  |                     |                     | -                  |       | 273    |
| No infectado                 | N/A                   | -   | -          | -  |                     |                     | -                  |       | 2      |
| Estudio clínico 2            |                       |     |            |    |                     |                     |                    |       |        |
| No infectado                 | +                     | -   |            |    | -                   | -                   | -                  | 1     | 6      |
| No infectado                 | -                     | +   |            |    | -                   | -                   | +                  | 0     | 1      |
| No infectado                 | -                     | -   |            |    | +                   | -                   | +                  | 1     | 0      |
| No infectado                 | -                     | -   |            |    | +                   | -                   | -                  | 0     | 2      |
| No infectado                 | -                     | -   |            |    | -                   | -                   | -                  | 388   | 874    |
| No infectado                 | -                     | -   |            |    | -                   | =                   | -                  | 0     | 1      |
| No infectado                 | -                     | -   |            |    | -                   | N/A                 | -                  | 10    | 18     |
| No infectado                 | -                     | -   |            |    | N/A                 | -                   | -                  | 1     | 2      |
| No infectado                 | -                     | N/A |            |    | -                   | -                   | -                  | 2     | 0      |
| No infectado                 | N/A                   | -   |            |    | -                   | -                   | -                  | 4     | 0      |

AC2 = ensayo AC2; ACT = ensayo Aptima CT; Asint. = asintomático; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; N/A = resultado no disponible; Panther = sistema Panther; Sint. = sintomático; Tigris = sistema Tigris DTS.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco.

<sup>1</sup> Las muestras de orina en hombres y de hisopado uretral en hombres se analizaron con el ensayo AC2 en los sistemas DTS en el Estudio clínico 1 y en el sistema Tigris DTS en el Estudio clínico 2.

<sup>2</sup> Las muestras de orina en hombres y de hisopado uretral en hombres se analizaron con el ensayo Aptima CT en el sistema Tigris DTS en el Estudio clínico 1.

<sup>3</sup> Las muestras de orina en hombres se analizaron con dos NAAT de CT aprobadas por la FDA en el Estudio clínico 2.

Nota. Los datos procedentes de hombres asintomáticos del Estudio clínico 1 se combinaron con los datos del Estudio clínico 2.

Tabla 21: Estudio clínico 3. Estado del comparador compuesto de CT para la evaluación del rendimiento en muestras de orina en mujeres

| Estado del comparador compuesto | Resultados del ensayo |        |        |             | Estado de síntomas |        |
|---------------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------|--------------------|--------|
|                                 | NAAT 1                | NAAT 2 | NAAT 3 | AC2 Panther | Sint.              | Asint. |
|                                 | FU                    | FU     | FU     | FU          |                    |        |
| Positivo                        | +                     | +      | NR     | +           | 101                | 61     |
| Positivo                        | +                     | +      | NR     | -           | 1                  | 0      |
| Positivo                        | +                     | +      | NR     | =           | 0                  | 1      |
| Positivo                        | +                     | -      | +      | +           | 4                  | 4      |
| Positivo                        | -                     | +      | +      | +           | 3                  | 0      |
| Positivo                        | =                     | +      | +      | +           | 1                  | 0      |
| Negativo                        | -                     | +      | -      | +           | 1                  | 0      |
| Negativo                        | -                     | +      | -      | -           | 3                  | 1      |
| Negativo                        | -                     | -      | NR     | +           | 1                  | 3      |
| Negativo                        | -                     | -      | NR     | -           | 1261               | 1119   |
| Negativo                        | -                     | N/A    | -      | -           | 1                  | 1      |
| Negativo                        | N/A                   | -      | -      | -           | 2                  | 3      |

Asint. = asintomático; FU = orina en mujeres; N/A = resultado no disponible; NR = no requerido; AC2 Panther = ensayo AC2 en el sistema Panther; Sint. = sintomático.

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

Tabla 22: Estudio clínico 4. Estado de infección de CT para la evaluación del rendimiento en muestras de hisopado rectal

| rectal<br>Estado de la<br>infección | Resultados del ensayo |        |        |             | rectal<br>Estado de síntomas |        |
|-------------------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------|------------------------------|--------|
|                                     | NAAT1                 | NAAT 2 | NAAT 3 | AC2 Panther | Sint.                        | Asint. |
| Infectado                           | +                     | +      | +      | +           | 0                            | 3      |
| Infectado                           | +                     | +      | +      | -           | 0                            | 6      |
| Infectado                           | +                     | +      | +      | =           | 0                            | 3      |
| Infectado                           | +                     | +      | -      | =           | 0                            | 1      |
| Infectado                           | +                     | +      | N/A    | +           | 21                           | 148    |
| Infectado                           | +                     | -      | +      | +           | 1                            | 13     |
| Infectado                           | +                     | -      | +      | -           | 0                            | 7      |
| Infectado                           | +                     | NR     | +      | +           | 0                            | 2      |
| Infectado                           | -                     | +      | +      | +           | 1                            | 7      |
| Infectado                           | -                     | +      | +      | -           | 1                            | 4      |
| Infectado                           | -                     | +      | +      | =           | 0                            | 1      |
| Infectado                           | NR                    | +      | +      | +           | 0                            | 1      |
| No infectado                        | +                     | -      | -      | +           | 0                            | 2      |
| No infectado                        | +                     | -      | -      | -           | 1                            | 4      |
| No infectado                        | -                     | +      | -      | +           | 0                            | 1      |
| No infectado                        | -                     | +      | -      | -           | 1                            | 10     |
| No infectado                        | -                     | -      | +      | +           | 2                            | 9      |
| No infectado                        | -                     | -      | +      | =           | 0                            | 2      |
| No infectado                        | -                     | -      | -      | +           | 0                            | 10     |
| No infectado                        | -                     | -      | -      | -           | 0                            | 2      |
| No infectado                        | -                     | -      | -      | =           | 0                            | 2      |
| No infectado                        | -                     | -      | N/A    | -           | 158                          | 2062   |
| No infectado                        | -                     | NR     | -      | -           | 0                            | 47     |
| No infectado                        | NR                    | -      | -      | +           | 0                            | 1      |
| No infectado                        | NR                    | -      | -      | -           | 4                            | 33     |
| No infectado                        | NR                    | -      | -      | =           | 1                            | 0      |

AC2 Panther = ensayo AC2 en el sistema Panther; Asint. = asintomático; N/A = no aplicable; NR = resultado no disponible; Sint. = sintomático.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equivoco.

Tabla 23: Estudio clínico 4. Estado de infección de CT para la evaluación del rendimiento en muestras de hisopado faríngeas

| faríngea<br>Estado de la<br>infección | Resultados del ensayo |        |        |             | Estado de los síntomas<br>faríngeos |        |
|---------------------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------|-------------------------------------|--------|
|                                       | NAAT1                 | NAAT 2 | NAAT 3 | AC2 Panther | Sint.                               | Asint. |
| Infectado                             | +                     | +      | +      | +           | 0                                   | 1      |
| Infectado                             | +                     | +      | +      | -           | 0                                   | 2      |
| Infectado                             | +                     | +      | -      | -           | 0                                   | 1      |
| Infectado                             | +                     | +      | =      | -           | 0                                   | 1      |
| Infectado                             | +                     | +      | N/A    | +           | 8                                   | 31     |
| Infectado                             | +                     | -      | +      | +           | 1                                   | 4      |
| Infectado                             | +                     | -      | +      | -           | 0                                   | 1      |
| Infectado                             | +                     | NR     | +      | -           | 0                                   | 1      |
| No infectado                          | +                     | -      | -      | +           | 0                                   | 1      |
| No infectado                          | +                     | -      | -      | -           | 0                                   | 3      |
| No infectado                          | -                     | +      | -      | +           | 0                                   | 1      |
| No infectado                          | -                     | +      | -      | -           | 0                                   | 2      |
| No infectado                          | -                     | -      | +      | +           | 0                                   | 1      |
| No infectado                          | -                     | -      | -      | +           | 1                                   | 4      |
| No infectado                          | -                     | -      | -      | -           | 1                                   | 6      |
| No infectado                          | -                     | -      | N/A    | -           | 295                                 | 2202   |
| No infectado                          | -                     | =      | -      | -           | 0                                   | 1      |
| No infectado                          | -                     | NR     | -      | -           | 0                                   | 6      |
| No infectado                          | NR                    | -      | -      | -           | 0                                   | 10     |

AC2 Panther = ensayo AC2 en el sistema Panther; Asint. = asintomático; N/A = no aplicable; NR = resultado no disponible; Sint. = sintomático.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco.

### Tablas de estado de infección de *Neisseria gonorrhoeae*

Las tablas 24 a 29 resumen la frecuencia de los resultados de las pruebas procedentes del análisis exploratorio del sistema Panther y NAAT de referencia para GC.

**Tabla 24: Estudio clínico 1. Estado de infección de GC para la evaluación de rendimiento en muestras de hisopado endocervical, de Pap en solución PreservCyt y de hisopado vaginal en mujeres**

| Estado de infección de GC | Resultados del ensayo |     |            |     |             |      |     | Estado de síntomas |        |
|---------------------------|-----------------------|-----|------------|-----|-------------|------|-----|--------------------|--------|
|                           | AC2 Tigris            |     | AGC Tigris |     | AC2 Panther |      |     | Sint.              | Asint. |
|                           | PCyt                  | FU  | PCyt       | FU  | CVS/PVS     | PCyt | FS  |                    |        |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | +           | +    | +   | 22                 | 10     |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | +   | +           | +    | N/A | 1                  | 0      |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | -   | +           | +    | +   | 1                  | 0      |
| Infectado                 | +                     | +   | +          | =   | +           | +    | +   | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | -   | +          | -   | +           | +    | +   | 3                  | 3      |
| Infectado                 | +                     | -   | +          | -   | -           | +    | +   | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | N/A | +          | N/A | +           | +    | +   | 0                  | 1      |
| No infectado              | +                     | N/A | -          | -   | -           | =    | -   | 0                  | 1      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | +           | -    | +   | 0                  | 1      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | +           | -    | -   | 3                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | +           | -    | N/A | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | -           | -    | +   | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | -           | -    | -   | 736                | 429    |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | -           | -    | =   | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | -           | -    | N/A | 32                 | 9      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | -           | N/A  | -   | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | N/A         | -    | -   | 18                 | 6      |
| No infectado              | -                     | -   | N/A        | N/A | N/A         | -    | N/A | 10                 | 3      |

AC2 = ensayo AC2; AGC = ensayo Aptima GC; Asint. = asintomático; CVS = torunda vaginal recogida por el facultativo; FS = torunda endocervical en mujeres; FU = orina en mujeres; N/A = resultado no disponible; Panther = sistema Panther; PCyt = Pap en solución PreservCyt; PVS = torunda vaginal recogida por el paciente; Sint. = sintomático; Tigris = sistema Tigris DTS.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equivoco en la repetición de la prueba.

**Tabla 25: Estudio clínico 1. Estado de infección de GC para la evaluación del rendimiento en muestras de hisopado uretral en hombres**

| Estado de infección de GC | Resultados del ensayo |    |         |     |             | Estado de síntomas |        |
|---------------------------|-----------------------|----|---------|-----|-------------|--------------------|--------|
|                           | AC2 DTS               |    | AGC DTS |     | AC2 Panther | Sint.              | Asint. |
|                           | MS                    | MU | MS      | MU  | MS          |                    |        |
| Infectado                 | +                     | +  | +       | +   | +           | 30                 | 2      |
| Infectado                 | +                     | +  | +       | +   | N/A         | 0                  | 1      |
| Infectado                 | +                     | -  | +       | -   | +           | 1                  | 1      |
| Infectado                 | N/A                   | +  | N/A     | +   | N/A         | 1                  | 0      |
| No infectado              | -                     | -  | N/A     | N/A | -           | 205                | 307    |
| No infectado              | -                     | -  | N/A     | N/A | N/A         | 14                 | 9      |

AC2 = ensayo AC2; AGC = ensayo Aptima GC; Asint. = asintomático; DTS = sistemas DTS; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; N/A = resultado no disponible; Panther = sistema Panther; Sint. = sintomático.

Tabla 26: Estudio clínico 1 y Estudio clínico 2. Estado de infección de GC para la evaluación del rendimiento en muestras de orina en hombres

| Estado de<br>infección de GC | Resultados del ensayo |     |                      |     |                     |                     | Estado de síntomas |       |                |
|------------------------------|-----------------------|-----|----------------------|-----|---------------------|---------------------|--------------------|-------|----------------|
|                              | AC2 <sup>1</sup>      |     | AGC DTS <sup>2</sup> |     | NAAT 1 <sup>3</sup> | NAAT 2 <sup>3</sup> |                    |       | AC2<br>Panther |
|                              | MS                    | MU  | MS                   | MU  | MU                  | MU                  | MU                 | Sint. | Asint.         |
| Estudio clínico 1            |                       |     |                      |     |                     |                     |                    |       |                |
| Infectado                    | +                     | +   | +                    | +   |                     |                     | +                  |       | 3              |
| Infectado                    | +                     | -   | +                    | -   |                     |                     | -                  |       | 1              |
| Estudio clínico 2            |                       |     |                      |     |                     |                     |                    |       |                |
| Infectado                    | +                     | +   |                      |     | +                   | +                   | +                  | 63    | 4              |
| Infectado                    | +                     | +   |                      |     | +                   | N/A                 | +                  | 1     | 1              |
| Infectado                    | -                     | +   |                      |     | +                   | -                   | +                  | 0     | 1              |
| Infectado                    | N/A                   | +   |                      |     | +                   | +                   | +                  | 2     | 0              |
| Estudio clínico 1            |                       |     |                      |     |                     |                     |                    |       |                |
| No infectado                 | -                     | -   | N/A                  | N/A |                     |                     | +                  |       | 2              |
| No infectado                 | -                     | -   | N/A                  | N/A |                     |                     | -                  |       | 314            |
| Estudio clínico 2            |                       |     |                      |     |                     |                     |                    |       |                |
| No infectado                 | +                     | -   |                      |     | -                   | -                   | -                  | 2     | 4              |
| No infectado                 | -                     | +   |                      |     | -                   | -                   | +                  | 0     | 1              |
| No infectado                 | -                     | -   |                      |     | +                   | -                   | -                  | 6     | 2              |
| No infectado                 | -                     | -   |                      |     | -                   | +                   | -                  | 1     | 0              |
| No infectado                 | -                     | -   |                      |     | -                   | -                   | +                  | 1     | 1              |
| No infectado                 | -                     | -   |                      |     | -                   | -                   | -                  | 407   | 945            |
| No infectado                 | -                     | -   |                      |     | -                   | N/A                 | -                  | 9     | 19             |
| No infectado                 | -                     | -   |                      |     | N/A                 | -                   | -                  | 1     | 2              |
| No infectado                 | -                     | N/A |                      |     | -                   | -                   | -                  | 2     | 0              |
| No infectado                 | N/A                   | -   |                      |     | -                   | -                   | -                  | 2     | 0              |

AC2 = ensayo AC2; AGC = ensayo Aptima GC; Asint. = asintomático; DTS = sistemas DTS; MS = torunda uretral en hombres; MU = orina en hombres; N/A = resultado no disponible; Panther = sistema Panther; Sint. = sintomático.

<sup>1</sup> Las muestras de orina en hombres y de hisopado uretral en hombres se analizaron con el ensayo AC2 en los sistemas DTS en el Estudio clínico 1 y en el sistema Tigris DTS en el Estudio clínico 2.

<sup>2</sup> Las muestras de orina en hombres y de hisopado uretral en hombres se analizaron con el ensayo Aptima GC en el sistema DTS en el Estudio clínico 1.

<sup>3</sup> Las muestras de orina en hombres se analizaron con dos NAAT de GC aprobadas por la FDA en el Estudio clínico 2.

Nota. Los datos procedentes de hombres asintomáticos del Estudio clínico 1 se combinaron con los datos del Estudio clínico 2.

Tabla 27: Estudio clínico 3. Estado del comparador compuesto de GC para la evaluación del rendimiento en muestras de orina en mujeres

| Estado del comparador | Resultados del ensayo |        |        |             | Estado de síntomas |        |
|-----------------------|-----------------------|--------|--------|-------------|--------------------|--------|
|                       | NAAT 1                | NAAT 2 | NAAT 3 | AC2 Panther | Sint.              | Asint. |
|                       | FU                    | FU     | FU     | FU          |                    |        |
| Positivo              | +                     | +      | NR     | +           | 19                 | 9      |
| Positivo              | =                     | +      | +      | =           | 1                  | 0      |
| Negativo              | -                     | -      | NR     | -           | 1360               | 1183   |
| Negativo              | -                     | N/A    | -      | -           | 1                  | 1      |
| Negativo              | N/A                   | -      | -      | -           | 2                  | 3      |

Asint. = asintomático; FU = orina en mujeres; N/A = resultado no disponible; NR = no requerido; AC2 Panther = ensayo AC2 en el sistema Panther; Sint. = sintomático.

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

Tabla 28: Estudio clínico 4. Estado de infección de GC para la evaluación del rendimiento en muestras de hisopado rectal

| rectal<br>Estado de la infección | Resultados del ensayo |        |        |             | rectal<br>Estado de síntomas |        |
|----------------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------|------------------------------|--------|
|                                  | NAAT1                 | NAAT 2 | NAAT 3 | AC2 Panther | Sint.                        | Asint. |
| Infectado                        | +                     | +      | +      | +           | 1                            | 0      |
| Infectado                        | +                     | +      | +      | -           | 0                            | 1      |
| Infectado                        | +                     | +      | +      | =           | 1                            | 0      |
| Infectado                        | +                     | +      | -      | -           | 0                            | 2      |
| Infectado                        | +                     | +      | -      | =           | 0                            | 1      |
| Infectado                        | +                     | +      | N/A    | +           | 34                           | 137    |
| Infectado                        | +                     | -      | +      | +           | 2                            | 11     |
| Infectado                        | +                     | -      | +      | -           | 0                            | 2      |
| Infectado                        | -                     | +      | +      | +           | 1                            | 5      |
| Infectado                        | NR                    | +      | +      | +           | 0                            | 1      |
| No infectado                     | +                     | -      | -      | -           | 0                            | 4      |
| No infectado                     | -                     | +      | -      | +           | 0                            | 1      |
| No infectado                     | -                     | +      | -      | -           | 0                            | 5      |
| No infectado                     | -                     | -      | +      | +           | 0                            | 8      |
| No infectado                     | -                     | -      | +      | =           | 0                            | 1      |
| No infectado                     | -                     | -      | -      | +           | 0                            | 4      |
| No infectado                     | -                     | -      | -      | -           | 0                            | 5      |
| No infectado                     | -                     | -      | -      | =           | 0                            | 2      |
| No infectado                     | -                     | -      | N/A    | -           | 148                          | 2109   |
| No infectado                     | -                     | NR     | -      | -           | 1                            | 48     |
| No infectado                     | NR                    | -      | -      | -           | 5                            | 34     |

AC2 Panther = ensayo AC2 en el sistema Panther; Asint. = asintomático; N/A = no aplicable; NR = resultado no disponible; Sint. = sintomático.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco.

Tabla 29: Estudio clínico 4. Estado de infección de GC para la evaluación del rendimiento en muestras de hisopado faríngeas

| faríngea<br>Estado de la infección | Resultados del ensayo |        |        |             | Estado de los síntomas<br>faríngeos |        |
|------------------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------|-------------------------------------|--------|
|                                    | NAAT1                 | NAAT 2 | NAAT 3 | AC2 Panther | Sint.                               | Asint. |
| Infectado                          | +                     | +      | +      | +           | 1                                   | 3      |
| Infectado                          | +                     | +      | +      | -           | 0                                   | 2      |
| Infectado                          | +                     | +      | -      | -           | 0                                   | 4      |
| Infectado                          | +                     | +      | N/A    | +           | 36                                  | 135    |
| Infectado                          | +                     | -      | +      | +           | 2                                   | 14     |
| Infectado                          | +                     | -      | +      | -           | 0                                   | 2      |
| Infectado                          | +                     | NR     | +      | +           | 0                                   | 2      |
| Infectado                          | -                     | +      | +      | +           | 0                                   | 2      |
| No infectado                       | +                     | -      | -      | +           | 0                                   | 4      |
| No infectado                       | +                     | -      | -      | -           | 1                                   | 15     |
| No infectado                       | +                     | -      | -      | =           | 1                                   | 0      |
| No infectado                       | -                     | +      | -      | +           | 0                                   | 2      |
| No infectado                       | -                     | +      | -      | -           | 0                                   | 4      |
| No infectado                       | -                     | +      | -      | =           | 1                                   | 0      |
| No infectado                       | -                     | -      | +      | +           | 2                                   | 3      |
| No infectado                       | -                     | -      | +      | =           | 0                                   | 1      |
| No infectado                       | -                     | -      | -      | +           | 0                                   | 14     |
| No infectado                       | -                     | -      | -      | -           | 1                                   | 7      |
| No infectado                       | -                     | -      | N/A    | -           | 260                                 | 2049   |
| No infectado                       | -                     | NR     | -      | -           | 0                                   | 5      |
| No infectado                       | NR                    | -      | -      | -           | 0                                   | 9      |

AC2 Panther = ensayo AC2 en el sistema Panther; Asint. = asintomático; N/A = no aplicable; NR = resultado no disponible; Sint. = sintomático.

El signo de igualdad (=) representa un resultado equívoco.

## Rendimiento clínico de las torundas rectales y faríngeas recogidas por el paciente

Las torundas faríngeas y rectales recogidas por el paciente se han evaluado en la literatura científica, mostrando ofrecer un resultado similar a las muestras faríngeas o rectales recogidas por el facultativo (1, 14, 15, 18, 29, 38).

## Distribución de RLU de los controles Aptima Combo 2

La tabla 30 representa la distribución de los valores de RLU para los controles AC2 a partir de todos los ciclos válidos del sistema Panther realizados durante el Estudio clínico 1, el Estudio clínico 2, el Estudio clínico 3 y el Estudio clínico 4.

Tabla 30: Distribución de RLU de los controles AC2

| Control                                       | Estadística | RLU totales (x1000) |                   |                   |                   |
|-----------------------------------------------|-------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                               |             | Estudio clínico 1   | Estudio clínico 2 | Estudio clínico 3 | Estudio clínico 4 |
| Control positivo, CT/<br>Control negativo, GC | N           | 66                  | 23                | 41                | 96                |
|                                               | Máximo      | 1335                | 1258              | 1577              | 1464              |
|                                               | Mediana     | 1081,5              | 1135,0            | 1091,0            | 1164,0            |
|                                               | Mínimo      | 624                 | 910               | 771               | 824               |
|                                               | CV%         | 11,2                | 7,5               | 13,5              | 8,4               |
| Control positivo, GC/<br>Control negativo, CT | N           | 66                  | 23                | 41                | 96                |
|                                               | Máximo      | 1241                | 1311              | 1308              | 1137              |
|                                               | Mediana     | 1172,0              | 1174,0            | 1060,0            | 983,5             |
|                                               | Mínimo      | 1063                | 1082              | 905               | 817               |
|                                               | CV%         | 3,2                 | 4,9               | 8,9               | 8,4               |

## Estudio de concordancia del panel clínico

El estudio de concordancia del panel clínico evaluó la equivalencia entre las versiones original y actualizada del ensayo AC2 utilizando 20 paneles clínicos de CT/GC que contienen entre 0 y 2500 IFU/mL de CT en estado natural, entre 0 y 500 IFU/mL de la variante finlandesa de la *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) y entre 0 y 125000 CFU/mL de GC en muestras de orina. Cada uno de los 20 paneles se sometió a análisis por triplicado en dos ciclos diarios en tres sistemas Panther por parte de dos usuarios que utilizaron tres lotes de reactivos a lo largo de seis días. La Tabla 31 muestra los porcentajes de concordancia con los resultados de CT y GC previstos para las dos versiones del ensayo AC2.

**Tabla 31: Estudio de concordancia del panel clínico de CT/GC de la versión original y actualizada del AC2**

| Concentración de muestra del panel |                 |           | CT                              |                       |                                    |                          | GC                              |                       |                                    |                          |
|------------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------|
| CT IFU/mL                          | FI-nvCT IFU/mL* | GC CFU/mL | original AC2 Resultado previsto | original AC2% Acuerdo | actualizado AC2 Resultado previsto | actualizado AC2% Acuerdo | original AC2 Resultado previsto | original AC2% Acuerdo | actualizado AC2 Resultado previsto | actualizado AC2% Acuerdo |
| 0                                  | 0               | 0         | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0               | 12,5      | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0               | 125       | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0               | 1.250     | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0               | 125.000   | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 0,25                               | 0               | 0         | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 2,5                                | 0               | 0         | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 25                                 | 0               | 0         | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 2.500                              | 0               | 0         | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0,02            | 0         | Neg.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0,05            | 0         | Neg.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0,2             | 0         | Neg.                            | 98,2 %                | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 99,1 %                | Neg.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 500             | 0         | Neg.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Neg.                            | 100 %                 | Neg.                               | 100 %                    |
| 2,5                                | 0               | 125       | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 25                                 | 0               | 1.250     | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 2.500                              | 0               | 125       | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 2,5                                | 0               | 125.000   | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 500             | 125       | Neg.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 0                                  | 0,05            | 125.000   | Neg.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |
| 2.500                              | 500             | 125       | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    | Pos.                            | 100 %                 | Pos.                               | 100 %                    |

\* Las IFU equivalentes se calcularon en función del tamaño del genoma y de la relación DNA:RNA/célula estimada de cada organismo.

## Rendimiento analítico

### Estudio de sensibilidad analítica

#### Muestras urogenitales

La sensibilidad analítica (límite de detección) de la *Chlamydia trachomatis* se determinó analizando diluciones de organismos de CT en el ensayo AC2. La sensibilidad analítica declarada para el ensayo es de 1 IFU/assay (7,25 IFU/torunda, 9,75 IFU/mL de Pap de solución PreservCyt, 5,0 IFU/mL de orina). Sin embargo, las diluciones de menos de 1 IFU/muestra arrojaron resultado positivo en el ensayo AC2 para los siguientes 12 serotipos: D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L2a y L3 (se observó el  $\geq 95$  % de positividad en muestras que contenían concentraciones de CT de 1,89 IFU/mL).

La sensibilidad analítica para la FI-nvCT se determinó analizando disoluciones de transcriptores *in vitro* en muestras de orina negativas, muestras ThinPrep negativas y muestras de matriz de torunda simulada. Se analizaron treinta réplicas de cada dilución en el sistema Panther con cada uno de los tres lotes de reactivos del ensayo AC2 actualizado para un total de 90 réplicas por cada tipo de muestra. Se determinó que la sensibilidad analítica era inferior a una IFU por ensayo en orina, solución ThinPrep y muestras simuladas de matriz de hisopado. Las capacidades de detección de la versión actualizada del ensayo AC2 se confirmaron en distintas variantes de CT.

La sensibilidad analítica (límite de detección) de la *Neisseria gonorrhoeae* se determinó analizando diluciones de organismos de GC en el ensayo AC2. La sensibilidad analítica declarada para el ensayo es de 50 células/torunda (362 células/torunda, 488 células/mL en Pap en solución PreservCyt, 250 células/mL en orina). Sin embargo, las diluciones de menos de 50 células/ensayo arrojaron resultados positivos en el ensayo AC2 para 30 cepas diferentes de GC (se observó  $\geq 95$  % de positividad en muestras que contenían concentraciones de GC de 0,36 células/mL).

#### Muestras extragenitales

Se determinó el límite de detección del 95 % para torundas extragenitales con el ensayo AC2 para hisopados faríngeo y rectal. Para conseguirlo, se utilizó una mezcla de estos hisopados de dos serotipos de CT (E y G) y dos aislados de GC clínicos. De los paneles se analizaron al menos 20 réplicas durante ocho días utilizando dos sistemas Panther diferentes y un lote de reactivos.

El límite de detección del 95 % para torundas faríngeas y rectales fue de 0,007 IFU/mL para CT. El límite de detección del 95 % para torundas faríngeas y rectales fue de 0,10 CFU/mL para GC.

### Estudio de especificidad analítica

Se evaluaron un total de 198 organismos utilizando el ensayo AC2 en dos estudios. Un estudio inicial incluyó 154 aislados de cultivo que contenían 86 organismos que podían aislarse del tracto urogenital y 68 organismos adicionales que representan un corte transversal filogenético de organismos. Un estudio adicional para muestras extragenitales incluyó 44 microbios que pueden encontrarse en muestras extragenitales. Los organismos analizados incluyeron bacterias, hongos, levaduras, parásitos y virus.

La especificidad analítica de la versión actualizada del ensayo AC2 se evaluó empleando un subconjunto de microorganismos que aparecen en la Tabla 32 y Tabla 33. Los

86 microorganismos analizados estaban compuestos principalmente por cepas virales, bacterianas y de levaduras. Ninguno de los microorganismos analizados tuvo impacto alguno en el rendimiento o especificidad analítica de la versión actualizada del ensayo AC2.

### Muestras urogenitales

El estudio de especificidad analítica se realizó en sistemas DTS. Se evaluaron un total de 154 aislados de cultivo utilizando el ensayo AC2. Estos aislados incluían 86 organismos que pueden aislarse del tracto urogenital y 68 organismos adicionales que representan un corte transversal filogenético de los organismos. Los organismos analizados incluyeron bacterias, hongos, levaduras, parásitos y virus. Todos los organismos excepto *C. psittaci*, *C. pneumoniae* y los virus, se analizaron a  $1,0 \times 10^6$  células/ensayo en STM. Los organismos Chlamydia y Neisseria se analizaron en la solución PreservCyt. *C. psittaci* y *C. pneumoniae* se analizaron a  $1,0 \times 10^5$  IFU/ensayo. Los virus se analizaron del siguiente modo: (a) virus del herpes simple I y II:  $2,5 \times 10^4$  DICT<sub>50</sub>/ensayo, (b) virus del papiloma humano 16:  $2,9 \times 10^6$  copias de DNA/ensayo, y (c) citomegalovirus:  $4,8 \times 10^5$  células de cultivo celular infectado/ensayo. Únicamente las muestras de CT y GC arrojaron resultados positivos en el ensayo AC2. La Tabla 32 muestra la lista de organismos analizados.

Tabla 32: Especificidad analítica

| Organismo                           | Organismo                               | Organismo                            |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Achromobacter xerosis</i>        | <i>Escherichia coli</i>                 | <i>Neisseria mucosa</i> (3)          |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>  | <i>Flavobacterium meningosepticum</i>   | <i>Neisseria sicca</i> (3)           |
| <i>Acinetobacter Iwoffii</i>        | <i>Fusobacterium nucleatum</i>          | <i>Neisseria subflava</i> (14)       |
| <i>Actinomyces israelii</i>         | <i>Gardnerella vaginalis</i>            | <i>Neisseria perflava</i>            |
| <i>Actinomyces pyogenes</i>         | <i>Gemella haemolysans</i>              | <i>Neisseria polysaccharea</i>       |
| <i>Aerococcus viridans</i>          | <i>Haemophilus ducreyi</i>              | <i>Paracoccus denitrificans</i>      |
| <i>Aeromonas hydrophila</i>         | <i>Haemophilus influenzae</i>           | <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> |
| <i>Agrobacterium radiobacter</i>    | Virus herpes simple I                   | <i>Peptostreptococcus productus</i>  |
| <i>Alcaligenes faecalis</i>         | Virus herpes simple II                  | <i>Plesiomonas shigelloides</i>      |
| <i>Bacillus subtilis</i>            | Virus del papiloma humano 16            | <i>Propionibacterium acnes</i>       |
| <i>Bacteriodes fragilis</i>         | <i>Kingella denitrificans</i>           | <i>Proteus mirabilis</i>             |
| <i>Bacteriodes ureolyticus</i>      | <i>Kingella kingae</i>                  | <i>Proteus vulgaris</i>              |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> | <i>Klebsiella oxytoca</i>               | <i>Providencia stuartii</i>          |
| <i>Bifidobacterium brevi</i>        | <i>Klebsiella pneumoniae</i>            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>        |
| <i>Branhamella catarrhalis</i>      | <i>Lactobacillus acidophilus</i>        | <i>Pseudomonas fluorescens</i>       |
| <i>Brevibacterium linens</i>        | <i>Lactobacillus brevis</i>             | <i>Pseudomonas putida</i>            |
| <i>Campylobacter jejuni</i>         | <i>Lactobacillus jensonii</i>           | <i>Rahnella aquatilis</i>            |
| <i>Candida albicans</i>             | <i>Lactobacillus lactis</i>             | <i>Rhodospirillum rubrum</i>         |
| <i>Candida glabrata</i>             | <i>Legionella pneumophila</i> (2)       | <i>Saccharomyces cerevisiae</i>      |
| <i>Candida parapsilosis</i>         | <i>Leuconostoc paramensisenteroides</i> | <i>Salmonella minnesota</i>          |
| <i>Candida tropicalis</i>           | <i>Listeria monocytogenes</i>           | <i>Salmonella typhimurium</i>        |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>         | <i>Micrococcus luteus</i>               | <i>Serratia marcescens</i>           |
| <i>Chlamydia psittaci</i> (2)       | <i>Moraxella lacunata</i>               | <i>Staphylococcus saprophyticus</i>  |
| <i>Chromobacterium violaceum</i>    | <i>Moraxella osloensis</i>              | <i>Staphylococcus aureus</i>         |
| <i>Citrobacter freundii</i>         | <i>Morganella morganii</i>              | <i>Staphylococcus epidermidis</i>    |
| <i>Clostridium perfringens</i>      | <i>Mycobacterium smegmatis</i>          | <i>Streptococcus agalactiae</i>      |

“(n)” representa el número de cepas analizadas.

Todos los organismos analizados dieron un resultado negativo en el ensayo AC2 en base al tipo de perfil cinético y RLU.

Tabla 32: Especificidad analítica (Continuación)

| Organismo                           | Organismo                                | Organismo                       |
|-------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| <i>Corynebacterium genitalium</i>   | <i>Mycoplasma genitalium</i>             | <i>Streptococcus bovis</i>      |
| <i>Corynebacterium xerosis</i>      | <i>Mycoplasma hominis</i>                | <i>Streptococcus mitis</i>      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>      | <i>N. meningitidis</i> , serogrupo A     | <i>Streptococcus mutans</i>     |
| Citomegalovirus                     | <i>N. meningitidis</i> , serogrupo B     | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Deinococcus radiodurans</i>      | <i>N. meningitidis</i> , serogrupo C (4) | <i>Streptococcus pyogenes</i>   |
| <i>Derxia gummosa</i>               | <i>N. meningitidis</i> , serogrupo D     | <i>Streptococcus salivarius</i> |
| <i>Eikenella corrodens</i>          | <i>N. meningitidis</i> , serogrupo Y     | <i>Streptococcus sanguis</i>    |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>       | <i>N. meningitidis</i> , serogrupo W135  | <i>Streptomyces griseinus</i>   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | <i>Neisseria cinerea</i> (4)             | <i>Trichomonas vaginalis</i>    |
| <i>Enterococcus avium</i>           | <i>Neisseria dentrificans</i>            | <i>Ureaplasma urealyticum</i>   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | <i>Neisseria elongata</i> (3)            | <i>Vibrio parahaemolyticus</i>  |
| <i>Enterococcus faecium</i>         | <i>Neisseria flava</i>                   | <i>Yersinia enterocolitica</i>  |
| <i>Erwinia herbicola</i>            | <i>Neisseria flavescens</i> (2)          |                                 |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | <i>Neisseria lactamica</i> (9)           |                                 |

“(n)” representa el número de cepas analizadas.

Todos los organismos analizados dieron un resultado negativo en el ensayo AC2 en base al tipo de perfil cinético y RLU.

### Muestras extragenitales

Se evaluaron un total de 44 microbios que pueden encontrarse en muestras extragenitales, utilizando el ensayo AC2 en el sistema Panther. Los organismos analizados incluían bacterias, parásitos y virus. Únicamente las muestras de CT y GC arrojaron resultados positivos en el ensayo AC2. La Tabla 33 recoge la lista de organismos analizados.

Tabla 33: Reactividad cruzada de microorganismos para muestras faríngeas y rectales

| Organismo                                   | Organismo                           | Organismo                            |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Adenovirus                                  | <i>Eggerthella lenta</i>            | Metapneumovirus                      |
| <i>Anaerococcus spp.</i>                    | <i>Entamoeba histolytica</i>        | <i>Moraxella catarrhalis</i>         |
| <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>         | Enterovirus                         | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>         |
| <i>Bacteroides oralis</i>                   | Virus de Epstein-Barr               | Norovirus                            |
| <i>Bordetella parapertussis</i>             | <i>Fusobacterium necrophorum</i>    | <i>Peptostreptococcus micros</i>     |
| <i>Bordetella pertussis</i>                 | <i>Giardia lamblia</i>              | <i>Prevotella spp.</i>               |
| <i>Burkholderia cepacia</i>                 | <i>Haemophilus parahaemolyticus</i> | Virus respiratorio sincitial         |
| <i>Campylobacter rectus</i>                 | <i>Haemophilus parainfluenzae</i>   | Rhinovirus                           |
| <i>Citrobacter koseri</i>                   | <i>Helicobacter pylori</i>          | <i>Shigella dysenteriae</i>          |
| <i>Clostridioides difficile</i>             | Virus de la hepatitis B             | <i>Shigella flexneri</i>             |
| Coronavirus                                 | Virus de la hepatitis C             | <i>Shigella sonnei</i>               |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>          | Virus de la gripe humana A          | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  |
| <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> | Virus de la gripe humana B          | <i>Streptococcus anginosus group</i> |
| Virus Coxsackie                             | <i>Legionella jordanis</i>          | <i>Veillonella parvula</i>           |
| Echovirus                                   | <i>Legionella micdadei</i>          |                                      |

## **Sustancias interferentes**

### **Muestras urogenitales**

Se analizó el rendimiento del ensayo AC2 en presencia de sustancias potencialmente interferentes en sistemas DTS, incluyendo las siguientes sustancias añadidas individualmente en muestras de Pap en solución PreservCyt y de hisopado: 10 % de sangre, gel anticonceptivo, espermicida, humectante, anestésico hemorroidal, aceite corporal, polvo, crema antifúngica, lubricantes vaginales, aerosol de higiene femenina y leucocitos ( $1,0 \times 10^6$  células/mL). Todos se analizaron para determinar la potencial interferencia del ensayo en ausencia y presencia de CT y GC al equivalente de rRNA estimado de 1,0 IFU CT/ensayo (5 fg/ensayo) y 50 células GC/ensayo (250 fg/ensayo). Los equivalentes rRNA se calcularon en función del tamaño del genoma y de la relación DNA:RNA/célula estimada de cada organismo.

También se evaluó la interferencia de la sangre en el sistema Panther y los resultados de dicho análisis indicaron que la sangre no interfiere en el rendimiento del ensayo AC2.

### **Muestras extragenitales**

Las siguientes sustancias interferentes se añadieron individualmente en STM y analizaron en el sistema Panther: medicación para úlceras bucales, bálsamos labiales, crema hemorroidal, heces humanas, antitusígenos, pasta de dientes, enjuagues bucales, laxantes, antidiarreicos y antiácidos. Todas estas sustancias se analizaron para determinar la potencial interferencia del ensayo en ausencia y presencia de CT y GC superando ligeramente el límite de detección.

No se observó ninguna interferencia con ninguna de las sustancias analizadas en los dos estudios anteriormente mencionados. No se observó ningún inhibidor de amplificación en el ensayo AC2.

## **Estudio de precisión dentro del laboratorio**

Se evaluó la precisión del ensayo AC2 en Hologic utilizando el sistema Panther. Los análisis se realizaron utilizando tres sistemas Panther y tres lotes de reactivos de ensayo. Las pruebas se realizaron a lo largo de 24 días.

Las muestras del panel de reproductividad se crearon utilizando muestras de Pap en solución PreservCyt negativas, orina y STM. Las muestras del panel positivas se crearon añadiendo organismos CT y/o GC a las concentraciones diana que aparecen en la Tabla 34.

Por cada muestra del panel, la Tabla 34 presenta la variación de RLU media, entre instrumentos, entre lotes, entre ciclos, dentro de ciclos y general como DE y porcentaje de CV. También muestra el porcentaje de concordancia con los resultados previstos.

Tabla 34: Datos de precisión dentro del laboratorio

| Matriz | Concentración<br>diana |                | Concuerda/<br>N | Concord.<br>(%) | Media<br>RLU<br>(x1000) | Entre<br>instrumentos |           | Entre lotes   |           | Entre ciclos  |           | Dentro de<br>ciclos |           | Total         |           |
|--------|------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------------|-----------|---------------|-----------|
|        | CT<br>(IFU/mL)         | GC<br>(CFU/mL) |                 |                 |                         | DE<br>(x1000)         | CV<br>(%) | DE<br>(x1000) | CV<br>(%) | DE<br>(x1000) | CV<br>(%) | DE<br>(x1000)       | CV<br>(%) | DE<br>(x1000) | CV<br>(%) |
| STM    | 0                      | 0              | 96/96           | 100             | 6                       | 0,1                   | 1,0       | 0,9           | 13,5      | 0,0           | 0,0       | 1,0                 | 15,7      | 1,3           | 20,1      |
|        | 0,25                   | 0              | 95/95           | 100             | 1226                    | 70,0                  | 5,7       | 20,0          | 1,6       | 8,4           | 0,7       | 47,1                | 3,8       | 87,1          | 7,1       |
|        | 2,5                    | 0              | 96/96           | 100             | 1249                    | 78,0                  | 6,2       | 6,1           | 0,5       | 0,0           | 0,0       | 32,9                | 2,6       | 84,8          | 6,8       |
|        | 25                     | 0              | 95/95           | 100             | 1268                    | 72,9                  | 5,7       | 15,3          | 1,2       | 0,0           | 0,0       | 39,6                | 3,1       | 84,3          | 6,6       |
|        | 0                      | 12,5           | 96/96           | 100             | 1081                    | 18,4                  | 1,7       | 28,6          | 2,6       | 0,0           | 0,0       | 26,7                | 2,5       | 43,2          | 4,0       |
|        | 0                      | 125            | 96/96           | 100             | 1266                    | 29,8                  | 2,4       | 0,0           | 0,0       | 8,9           | 0,7       | 27,6                | 2,2       | 41,6          | 3,3       |
|        | 0                      | 1250           | 96/96           | 100             | 1309                    | 29,4                  | 2,2       | 0,0           | 0,0       | 9,8           | 0,8       | 31,8                | 2,4       | 44,4          | 3,4       |
|        | 2,5                    | 125            | 96/96           | 100             | 2456                    | 86,6                  | 3,5       | 0,0           | 0,0       | 0,0           | 0,0       | 53,0                | 2,2       | 101,5         | 4,1       |
|        | 2,5                    | 2500           | 96/96           | 100             | 2509                    | 73,1                  | 2,9       | 0,0           | 0,0       | 19,8          | 0,8       | 46,8                | 1,9       | 89,0          | 3,5       |
|        | 1000                   | 2500           | 96/96           | 100             | 2496                    | 31,7                  | 1,3       | 6,1           | 0,2       | 0,0           | 0,0       | 193,7               | 7,8       | 196,3         | 7,9       |
|        | 1000                   | 125            | 96/96           | 100             | 2471                    | 83,6                  | 3,4       | 9,4           | 0,4       | 0,0           | 0,0       | 52,4                | 2,1       | 99,1          | 4,0       |
| Orina  | 0                      | 0              | 94/94           | 100             | 6                       | 0,2                   | 3,2       | 0,7           | 10,8      | 0,4           | 5,9       | 1                   | 16,3      | 1,3           | 21,2      |
|        | 0,25                   | 0              | 95/95           | 100             | 863                     | 70,7                  | 8,2       | 165,7         | 19,2      | 48,0          | 5,6       | 132,3               | 15,3      | 228,6         | 26,5      |
|        | 2,5                    | 0              | 95/95           | 100             | 1129                    | 56,0                  | 5         | 89,6          | 7,9       | 8,6           | 0,8       | 74,2                | 6,6       | 129,4         | 11,5      |
|        | 25                     | 0              | 96/96           | 100             | 1246                    | 60,5                  | 4,9       | 14,0          | 1,1       | 13,4          | 1,1       | 43,0                | 3,5       | 76,7          | 6,2       |
|        | 0                      | 12,5           | 96/96           | 100             | 1016                    | 18,8                  | 1,9       | 31,8          | 3,1       | 7,9           | 0,8       | 49,5                | 4,9       | 62,3          | 6,1       |
|        | 0                      | 125            | 96/96           | 100             | 1209                    | 49,3                  | 4,1       | 23,5          | 1,9       | 1,7           | 0,1       | 40,3                | 3,3       | 67,9          | 5,6       |
|        | 0                      | 1250           | 96/96           | 100             | 1252                    | 53,0                  | 4,2       | 40,3          | 3,2       | 7,7           | 0,6       | 40,2                | 3,2       | 78,2          | 6,2       |
|        | 2,5                    | 125            | 95/95           | 100             | 2290                    | 73,9                  | 3,2       | 40,9          | 1,8       | 10,4          | 0,5       | 56,1                | 2,5       | 101,9         | 4,4       |
| PCyt   | 0                      | 0              | 96/96           | 100             | 7                       | 0,0                   | 0,0       | 0,8           | 11,7      | 0,0           | 0,0       | 1,5                 | 22,4      | 1,7           | 24,7      |
|        | 0,25                   | 0              | 96/96           | 100             | 1113                    | 92,3                  | 8,3       | 30,1          | 2,7       | 0,0           | 0,0       | 63,6                | 5,7       | 116,0         | 10,4      |
|        | 2,5                    | 0              | 96/96           | 100             | 1194                    | 62,5                  | 5,2       | 24,8          | 2,1       | 0,0           | 0,0       | 47,0                | 3,9       | 82,1          | 6,9       |
|        | 25                     | 0              | 95/95           | 100             | 1222                    | 65,1                  | 5,3       | 26,4          | 2,2       | 14,7          | 1,2       | 35,0                | 2,9       | 79,8          | 6,5       |
|        | 0                      | 12,5           | 93/93           | 100             | 994                     | 33,3                  | 3,3       | 36,9          | 3,7       | 16,0          | 1,6       | 26,2                | 2,6       | 58,4          | 5,9       |
|        | 0                      | 125            | 95/95           | 100             | 1189                    | 40,1                  | 3,4       | 4,5           | 0,4       | 10,9          | 0,9       | 21,4                | 1,8       | 47,0          | 4,0       |
|        | 0                      | 1250           | 95/95           | 100             | 1239                    | 37,7                  | 3,0       | 7,5           | 0,6       | 13,6          | 1,1       | 18,0                | 1,5       | 44,6          | 3,6       |
|        | 2,5                    | 125            | 95/95           | 100             | 2333                    | 99,7                  | 4,3       | 35,3          | 1,5       | 12,6          | 0,5       | 48,9                | 2,1       | 117,2         | 5,0       |

Concord.= concordancia; CFU = unidad de formación de colonias; CV = coeficiente de variación; IFU = unidad de formación de inclusión; N = número de muestras; PCyt = Pap en solución PreservCyt; RLU = unidad de luz relativa; DE = desviación estándar; STM = medio de transporte de muestras Aptima.

Nota: La variabilidad de algunos factores podría ser numéricamente negativa, lo que puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. Cuando esto sucede, la variabilidad medida en función de la desviación estándar y el %CV se establece en 0.

## Estudios de reproducibilidad

La reproducibilidad del ensayo AC2 en el sistema Panther se evaluó en dos estudios diferentes, utilizando miembros del panel creados con STM en el estudio de reproducibilidad 1 y miembros del panel creados con muestras clínicas de orina en el estudio de reproducibilidad 2.

### Estudio de reproducibilidad 1

Se evaluó la reproducibilidad del ensayo AC2 con muestras de panel creadas utilizando STM en tres laboratorios de EE. UU. externos mediante el sistema Panther. Las pruebas se realizaron empleando un lote de reactivos de ensayo y un total de seis usuarios (dos en cada centro). Las

pruebas se realizaron a lo largo de un periodo mínimo de 10 días en cada centro. La muestra del panel negativa está compuesta por STM y las muestras de panel positivas se crearon añadiendo STM con lisado a partir de organismos de CT y/o GC para obtener muestras de panel con las concentraciones diana previstas. La Tabla 35 muestra las concentraciones de CT y GC para cada muestra de panel y la media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de los datos de RLU para cada muestra de panel entre centros, entre usuarios, entre días, entre ciclos, dentro de ciclos y general. También muestra el porcentaje de concordancia con los resultados previstos. En los análisis solo se incluyeron las muestras con resultados válidos.

Tabla 35: Datos del Estudio de reproducibilidad 1

| Concentración diana |             | Concuerda/N | Concord. (%) | RLU media (x1000) | Entre centros |        | Entre usuarios |        | Entre días |        | Entre ciclos |        | Dentro de ciclos |        | Total      |        |
|---------------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|---------------|--------|----------------|--------|------------|--------|--------------|--------|------------------|--------|------------|--------|
| CT (IFU/mL)         | GC (CFU/mL) |             |              |                   | DE (x1000)    | CV (%) | DE (x1000)     | CV (%) | DE (x1000) | CV (%) | DE (x1000)   | CV (%) | DE (x1000)       | CV (%) | DE (x1000) | CV (%) |
| 0                   | 0           | 180/180     | 100          | 6                 | 1,0           | 17,5   | 0,5            | 8,1    | 0,2        | 3,7    | 0,5          | 8,2    | 1,5              | 24,4   | 1,9        | 32,4   |
| 0,25                | 0           | 180/180     | 100          | 1207              | 45,0          | 3,7    | 17,3           | 1,4    | 0,0        | 0,0    | 35,1         | 2,9    | 66,9             | 5,5    | 89,7       | 7,4    |
| 2,5                 | 0           | 180/180     | 100          | 1272              | 41,3          | 3,2    | 19,2           | 1,5    | 0,0        | 0,0    | 31,0         | 2,4    | 36,8             | 2,9    | 66,3       | 5,2    |
| 25                  | 0           | 180/180     | 100          | 1292              | 43,7          | 3,4    | 14,9           | 1,2    | 7,7        | 0,6    | 35,1         | 2,7    | 36,3             | 2,8    | 68,8       | 5,3    |
| 1000                | 0           | 180/180     | 100          | 1294              | 48,1          | 3,7    | 14,3           | 1,1    | 26,8       | 2,1    | 29,6         | 2,3    | 34,8             | 2,7    | 73,0       | 5,6    |
| 0                   | 0,25        | 180/180     | 100          | 589               | 92,2          | 15,7   | 19,9           | 3,4    | 28,1       | 4,8    | 21,2         | 3,6    | 44,8             | 7,6    | 110,2      | 18,7   |
| 0                   | 12,5        | 179/179     | 100          | 1251              | 163,5         | 13,1   | 0,0            | 0,0    | 15,1       | 1,2    | 31,5         | 2,5    | 29,8             | 2,4    | 169,8      | 13,6   |
| 0                   | 125         | 180/180     | 100          | 1295              | 168,3         | 13,0   | 6,7            | 0,5    | 33,4       | 2,6    | 21,1         | 1,6    | 33,3             | 2,6    | 176,2      | 13,6   |
| 0                   | 1250        | 180/180     | 100          | 1309              | 166,5         | 12,7   | 0,0            | 0,0    | 28,4       | 2,2    | 27,6         | 2,1    | 31,2             | 2,4    | 173,9      | 13,3   |
| 0                   | 2500        | 179/179     | 100          | 1305              | 170,9         | 13,1   | 11,4           | 0,9    | 30,4       | 2,3    | 15,2         | 1,2    | 32,2             | 2,5    | 177,5      | 13,6   |
| 2,5                 | 125         | 178/178     | 100          | 2513              | 123,9         | 4,9    | 24,6           | 1,0    | 24,0       | 1,0    | 57,5         | 2,3    | 52,4             | 2,1    | 150,3      | 6,0    |
| 2,5                 | 2500        | 180/180     | 100          | 2515              | 123,5         | 4,9    | 6,5            | 0,3    | 33,8       | 1,3    | 39,3         | 1,6    | 59,4             | 2,4    | 146,6      | 5,8    |
| 1000                | 125         | 179/179     | 100          | 2524              | 117,4         | 4,6    | 35,2           | 1,4    | 52,1       | 2,1    | 28,9         | 1,1    | 54,7             | 2,2    | 146,8      | 5,8    |
| 1000                | 2500        | 180/180     | 100          | 2525              | 118,2         | 4,7    | 21,6           | 0,9    | 38,7       | 1,5    | 54,8         | 2,2    | 48,5             | 1,9    | 145,9      | 5,8    |

Concord. = concordancia; CFU = unidad de formación de colonia; CV = coeficiente de variación; IFU = unidad de formación de inclusión; RLU = unidad relativa de luz; DE = desviación estándar.

Nota. La variabilidad de algunos factores podría ser numéricamente negativa, lo que puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. Cuando esto sucede, la variabilidad medida en función de la desviación estándar y el %CV se establece en 0.

## Estudio de reproducibilidad 2

Se evaluó la reproducibilidad del ensayo AC2 con muestras de panel creadas utilizando muestras de orina clínicas en dos laboratorios de EE. UU. externos e internamente mediante el sistema Panther. Las pruebas se realizaron empleando un lote de reactivos de ensayo y un total de seis usuarios (dos en cada centro). Las pruebas se realizaron a lo largo de un periodo mínimo de 10 días en cada centro. La muestra del panel negativa está compuesta por orina negativa y las muestras de panel positivas se crearon añadiendo orina negativa con lisado a partir de organismos de CT y/o GC para obtener muestras de panel con las concentraciones diana previstas. La Tabla 36 muestra las concentraciones de CT y GC para cada muestra de

panel y la media, la DE y el CV de los datos de RLU para cada muestra de panel entre centros, entre usuarios, entre días, entre ciclos, dentro de ciclos y general. También muestra el porcentaje de concordancia con los resultados previstos. En los análisis solo se incluyeron las muestras con resultados válidos.

Tabla 36: Datos del Estudio de reproducibilidad 2

| Concentración<br>diana |                | Concuerda/N | Concord.<br>(%) | Media<br>RLU<br>(x1000) | Entre centros |           | Entre usuarios |           | Entre días    |           | Entre ciclos  |           | Dentro de<br>ciclos |           | Total         |           |
|------------------------|----------------|-------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------|----------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------------|-----------|---------------|-----------|
| CT<br>(IFU/mL)         | GC<br>(CFU/mL) |             |                 |                         | DE<br>(x1000) | CV<br>(%) | DE<br>(x1000)  | CV<br>(%) | DE<br>(x1000) | CV<br>(%) | DE<br>(x1000) | CV<br>(%) | DE<br>(x1000)       | CV<br>(%) | DE<br>(x1000) | CV<br>(%) |
| 0                      | 0              | 178/180     | 98,9            | 6                       | 1,2           | 19,0      | 0,0            | 0,0       | 0,0           | 0,0       | 0,0           | 0,0       | 8,2                 | 131,7     | 8,3           | 133,0     |
| 0,25                   | 0              | 180/180     | 100             | 1202                    | 92,4          | 7,7       | 0,0            | 0,0       | 0,0           | 0,0       | 62,9          | 5,2       | 50,3                | 4,2       | 122,6         | 10,2      |
| 2,5                    | 0              | 178/178     | 100             | 1185                    | 90,9          | 7,7       | 0,0            | 0,0       | 0,0           | 0,0       | 53,8          | 4,5       | 34,6                | 2,9       | 111,1         | 9,4       |
| 25                     | 0              | 180/180     | 100             | 1265                    | 97,4          | 7,7       | 18,9           | 1,5       | 0,0           | 0,0       | 62,4          | 4,9       | 35,1                | 2,8       | 122,4         | 9,7       |
| 1000                   | 0              | 180/180     | 100             | 1278                    | 101,9         | 8,0       | 15,7           | 1,2       | 20,6          | 1,6       | 61,4          | 4,8       | 31,8                | 2,5       | 125,9         | 9,8       |
| 0                      | 0,25           | 177/179     | 98,9            | 422                     | 40,3          | 9,5       | 21,9           | 5,2       | 27,6          | 6,5       | 35,3          | 8,4       | 72,7                | 17,2      | 96,9          | 23,0      |
| 0                      | 12,5           | 179/180     | 99,4            | 1142                    | 11,9          | 1,0       | 0,0            | 0,0       | 44,4          | 3,9       | 37,3          | 3,3       | 75,8                | 6,6       | 96,2          | 8,4       |
| 0                      | 125            | 180/180     | 100             | 1224                    | 31,4          | 2,6       | 13,0           | 1,1       | 11,1          | 0,9       | 19,8          | 1,6       | 34,3                | 2,8       | 53,4          | 4,4       |
| 0                      | 1250           | 180/180     | 100             | 1263                    | 16,7          | 1,3       | 9,4            | 0,7       | 21,0          | 1,7       | 14,0          | 1,1       | 30,6                | 2,4       | 44,1          | 3,5       |
| 0                      | 2500           | 180/180     | 100             | 1309                    | 20,7          | 1,6       | 13,4           | 1,0       | 0,0           | 0,0       | 21,7          | 1,7       | 25,3                | 1,9       | 41,4          | 3,2       |
| 2,5                    | 125            | 180/180     | 100             | 2468                    | 71,9          | 2,9       | 31,5           | 1,3       | 21,7          | 0,9       | 64,8          | 2,6       | 44,4                | 1,8       | 113,1         | 4,6       |
| 2,5                    | 2500           | 180/180     | 100             | 2453                    | 76,2          | 3,1       | 30,9           | 1,3       | 0,0           | 0,0       | 62,5          | 2,5       | 51,6                | 2,1       | 115,4         | 4,7       |
| 1000                   | 125            | 179/179     | 100             | 2504                    | 74,0          | 3,0       | 38,5           | 1,5       | 0,0           | 0,0       | 59,1          | 2,4       | 39,1                | 1,6       | 109,4         | 4,4       |
| 1000                   | 2500           | 180/180     | 100             | 2357                    | 79,1          | 3,4       | 0,0            | 0,0       | 0,0           | 0,0       | 74,2          | 3,1       | 55,2                | 2,3       | 121,7         | 5,2       |

Concord. = concordancia; CFU = unidad de formación de colonia; CV = coeficiente de variación; IFU = unidad de formación de inclusión; RLU = unidad relativa de luz; DE = desviación estándar.

Nota. La variabilidad de algunos factores podría ser numéricamente negativa, lo que puede ocurrir si la variabilidad debida a dichos factores es muy pequeña. Cuando esto sucede, la variabilidad medida en función de la desviación estándar y el %CV se establece en 0.

## Estudios de arrastre para el Panther System

Se realizaron dos estudios para evaluar el arrastre del sistema Panther. En el primer estudio, el arrastre se evaluó en varios ciclos y tres sistemas Panther, con aproximadamente un 20 % de muestras de GC de título elevado dispersadas entre muestras negativas. Los ciclos incluyeron grupos de muestras positivas altas con grupos de muestras negativas, así como muestras positivas altas individuales dispersadas dentro del ciclo. Se hicieron muestras de título elevado utilizando rRNA de GC añadido a STM para dar una concentración final equivalente a  $2,5 \times 10^5$  CFU/mL. Se realizaron cinco ciclos en cada uno de los tres sistemas Panther. Se calculó el arrastre de un total de 2938 resultados negativos válidos. La proporción de arrastre general de este estudio fue del 0 % con un intervalo de confianza del 95 % de 0–0,1 %.

El segundo estudio de arrastre se realizó en un sistema Panther con muestras positivas de GC de título elevado (rRNA de GC añadido a STM en el equivalente a  $2,5 \times 10^5$  CFU/mL) procesadas de forma alternativa con muestras negativas en un formato de tablero de ajedrez. Se realizaron cinco ciclos en patrón de tablero de ajedrez. La proporción de arrastre general de este estudio fue del 0,74 % (1/135 de muestras negativas).

## Estudio de concordancia de muestras clínicas

Se evaluó la concordancia de muestras clínicas entre la versión original y la actualizada del ensayo AC2 empleando el resto de las muestras de hisopado recogidas de pacientes que se sometieron a cribados de CT y/o GC. Se sometió a análisis una única réplica de cada muestra con las versiones original y actualizada del ensayo AC2 en el sistema Panther. La Tabla 37 y Tabla 38 muestran el porcentaje de concordancia total, negativo y positivo de CT y GC para los 325 especímenes evaluados.

Tabla 37: Estudio de concordancia de muestras clínicas de Chlamydia trachomatis

|                                                                         |                | Ensayo AC2, versión original |                |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
|                                                                         |                | Positivo en CT               | Negativo en CT |
| Ensayo AC2, versión actualizada                                         | Positivo en CT | 49                           | 3              |
|                                                                         | Negativo en CT | 0                            | 273            |
| Porcentaje de concordancia positiva (IC 95 %): 100 % (92,7 % – 100 %)   |                |                              |                |
| Porcentaje de concordancia negativa (IC 95 %): 98,9 % (96,9 % – 99,6 %) |                |                              |                |
| Porcentaje de concordancia total (IC 95 %): 99,1 % (97,3 % – 99,7 %)    |                |                              |                |

Tabla 38: Estudio de concordancia de muestras clínicas de Neisseria gonorrhoeae

|                                                                         |                | Ensayo AC2, versión original |                |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
|                                                                         |                | Positivo en GC               | Negativo en GC |
| Ensayo AC2, versión actualizada                                         | Positivo en GC | 47                           | 1              |
|                                                                         | Negativo en GC | 0                            | 275            |
| Porcentaje de concordancia positiva (IC 95 %): 100 % (92,4 % – 100 %)   |                |                              |                |
| Porcentaje de concordancia negativa (IC 95 %): 99,6 % (98,0 % – 99,9 %) |                |                              |                |
| Porcentaje de concordancia total (IC 95 %): 99,7 % (98,3 % – 99,9 %)    |                |                              |                |

Se excluyeron del análisis dos muestras con resultados equívocos de GC.

## Bibliografía

1. **Alexander, S., et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* Nov 84(6):488-492.
2. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *NEJM* 296:306-310.
3. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. *J. Clin. Microbiol.* 34:2395-2400.
4. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:1771-1781.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prepared by Rapp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B). Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* 2014. *Morb Mortal Wkly Rpts* 2. 2014;63(RR2):1-19.
6. **Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.** 2016. Hoja técnica de CDC de Gonorrhea. <https://www.cdc.gov/std/gonorrhea/stdfact-gonorrhea-detailed.htm>.
7. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. Hoja técnica de riesgos de ETS y CDC de sexo oral. <https://www.cdc.gov/std/healthcomm/stdfact-stdriskandoralsex.htm>.
8. **Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.** 2021. Vigilancia de enfermedades de transmisión sexual 2019. Última revisión el 13 de abril de 2021. Consultado el 6 de mayo de 2021. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm>
9. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. *Mol. Cell. Probes.* 11:243-249.
10. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J. Clin. Microbiol.* 33:3111-3114.
11. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahoney, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Aptima Combo 2 Assay when testing for inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* 41:778-782.
12. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis Assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. *J. Clin. Microbiol.* 36:391-394.
13. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* 37:386-390.
14. **Footman, A., Dionne-Odom, J., Aaron, K.J., Raper, J.L., Van Der Pol B.** 2020. Performance of 4 Molecular Assays for Detection of Chlamydia and Gonorrhea in a Sample of Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men. *Sex. Transm. Dis.* 47(3):158-161.
15. **Freeman, A.H., et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. *Sex. Transm. Dis.* Nov 38(11):1036-1039.
16. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *J. Pediatr.* 95:28-32.
17. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. *J. Clin. Microbiol.* 41:304-309.
18. **Geiger, R., et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. *Int. J. STD. AIDS.* Agosto.
19. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *J. Clin. Microbiol.* 35:2628-2633.
20. **Hokynar, K., et al.** The Finnish New Variant of *Chlamydia trachomatis* with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. *Microorganisms* 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/htm>.
21. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. *Ann. Intern. Med.* 74:979-993.
22. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
23. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. *In* K. Holmes *et al.* (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*. McGraw Hill, New York, NY.
24. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. *J. Clin. Microbiol.* 31:1209-1212.
25. **Johansen, T.B., et al.** The 'Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.

26. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* **4**:288-295.
27. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* **36**:3122-3126.
28. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
29. **Moncada, J., et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-1662.
30. **Papp, JR., Schachter, J., Gaydos, C.A., et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
31. **Peterson, E. M., V. Darrow, J., Blanding, S., Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, *J. Clin. Microbiol.* **35**:957-959.
32. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
33. **Roberts, D.J., et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
34. **Schachter, J.,** 1985. *Chlamydiae* (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. In E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
35. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
36. **Schachter, J.,** 1978. Medical progress: Chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
37. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123**:753-757.
38. **Sexton, M.E., et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J. Fam. Pract.* Feb 62(2):70-78.
39. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2666-2670.
40. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2356-2358.
41. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. *J. Clin. Microbiol.* **34**:3072-3074.
42. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J. Clin. Microbiol.* **3**:74-80.
43. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect. Immun.* **57**:1040-1049.
44. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.
45. **Unemo, M., et al.** Letter to the editor: *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
46. **Unemo, M., et al.** Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
47. **Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.** 2007. *Guidance for Industry and FDA Staff: Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests.*

## Información de contacto e historial de revisiones



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



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

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

Para obtener las direcciones de correo y los números de teléfono de la asistencia técnica y la atención al cliente específicos de cada país, visite [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

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

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

TECAN es una marca comercial de Tecan Group AG.

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

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

©2001-2026 Hologic, Inc. Todos los derechos reservados.

AW-27745-002 Rev. 002  
2026-03

| Historial de revisiones | Fecha              | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AW-27745 Rev. 001       | Septiembre de 2023 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Creada una nueva IFU del ensayo Aptima Combo 2 AW-27745 Rev. 001 para el cumplimiento normativo con el IVDR que sustituirá al AW-19693.</li> <li>• Se ha actualizado la sección Uso indicado eliminando la referencia para el uso en el sistema Tigris DTS.</li> <li>• Añadido Resumen de seguridad y rendimiento.</li> <li>• Actualizada la información sobre riesgos en la UE.</li> <li>• Actualizadas las secciones: Advertencias y precauciones, Recogida y almacenamiento de muestras, Material necesario que deba adquirirse por separado, Sistema Panther, Interpretación de la prueba — Resultados de control de calidad y del paciente, Limitaciones, Rendimiento clínico, Rendimiento analítico y Bibliografía.</li> <li>• Actualización de la información de contacto, incluyendo: información sobre el representante de la Unión Europea, el marcado CE, el representante de Australia y la asistencia técnica.</li> <li>• Varias actualizaciones de estilo y formato.</li> </ul> |

| Historial de revisiones | Fecha         | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AW-27745-301 Rev. 002   | Marzo de 2026 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se ha actualizado la cantidad permitida de alícuotas separadas por muestra y tubo.</li><li>• Se ha añadido una notificación relativa al impacto de una pérdida o evaporación de los medios.</li><li>• Se ha actualizado la sección de SDS de acuerdo con las últimas SDS publicadas.</li><li>• Se ha aclarado en todo el texto.</li><li>• Se ha añadido un kit de control de pruebas aplicable a la sección Control de contaminación del laboratorio.</li><li>• Se ha eliminado la sección Estudios de estabilidad de las muestras. Para mayor claridad, consulte la sección Obtención y almacenamiento de las muestras.</li><li>• Se implementaron actualizaciones administrativas rutinarias.</li></ul> |