

QIAstat-Dx[®] Resumen de seguridad y rendimiento del panel de Meningitis/Encephalitis (ME)



Versión 1



Para uso en diagnóstico *in vitro*

Para uso con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y QIAstat-Dx Analyzer 2.0



691612



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ALEMANIA

R1

Resumen de seguridad y rendimiento

Este resumen de seguridad y rendimiento (Summary of Safety and Performance, SSP) tiene como objetivo proporcionar acceso público a un resumen actualizado de los principales aspectos de la seguridad y el rendimiento del producto.

El objetivo del SSP no es sustituir a las instrucciones de uso como documento principal para garantizar un uso seguro del producto ni proporcionar sugerencias diagnósticas o terapéuticas a los usuarios previstos.

La siguiente información está destinada a usuarios profesionales.

Revisión del documento: 01

Fecha de emisión: Julio de 2025

Número de referencia del fabricante en el SSP: HB-3697-SPR

1. Identificación del producto e información general	
1.1 Nombre comercial del producto	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
1.2 Nombre y dirección del fabricante	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemania
1.3 Número único de registro (SRN) del fabricante	DE-MF-000004949
1.4 UDI-DI básico	4053228RMEQSTA000000001ML
1.5 Descripción/texto de la Nomenclatura Europea de Productos Sanitarios (EMDN)	W0105070505 Infecciones por meningitis/encefalitis: Reactivos Multiplex NA
1.6 Clase de riesgo del producto	Clase C
1.7 Año en el que se emitió el primer certificado conforme al Reglamento (UE) 2017/746 que cubre el producto	2025
1.8 Representante autorizado si corresponde; nombre y SRN	No aplicable
1.9 Organismo notificado y número de identificación único (Single Identification Number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystrasse 2 90431 Nürnberg, (ALEMANIA) 0197
2. Finalidad prevista y otras indicaciones	
2.1 Finalidad prevista	El panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel es una prueba de diagnóstico <i>in vitro</i> basada en real-time PCR de ácido nucleico, múltiple y cualitativa destinada a utilizarse con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y QIAstat-Dx Analyzer 2.0. El panel QIAstat-Dx ME Panel permite la detección y la identificación simultáneas de múltiples ácidos nucleicos de bacterias, virus y levaduras de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidos mediante una punción lumbar de individuos con signos y/o síntomas de meningitis y/o encefalitis.

	<p>Se han identificado y diferenciado* los organismos siguientes utilizando el QIAstat-Dx ME Panel: <i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, citomegalovirus, virus del herpes simple tipo 1, virus del herpes simple tipo 2, virus del herpes humano tipo 6, enterovirus, parechovirus humano, virus de la varicela-zóster virus y <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>.*</p> <p>El instrumento QIAstat-Dx ME Panel está indicado como ayuda en el diagnóstico de agentes específicos de la meningitis y/o la encefalitis y los resultados deben utilizarse junto con otros datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Los resultados del QIAstat-Dx ME Panel no están pensados para utilizarse como el único fundamento en el que sustentar el diagnóstico, el tratamiento u otras decisiones de atención médica al paciente. La obtención de unos resultados positivos no descarta la infección conjunta por otros microorganismos no incluidos en el QIAstat-Dx ME Panel. Este ensayo no detecta todos los agentes de infección del SNC. El o los microorganismos detectados pueden no ser la causa definitiva de la enfermedad. Los resultados negativos no descartan la infección del sistema nervioso central (SNC).</p> <p>El QIAstat-Dx ME Panel no está previsto para el análisis de muestras obtenidas de productos sanitarios internos del SNC.</p> <p>El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado para utilizarse junto con procedimientos diagnósticos habituales (p. ej., cultivos para realizar la recuperación de microorganismos, la determinación del serotipo y la prueba de la susceptibilidad a los antibióticos).</p> <p>El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado exclusivamente para su uso en diagnóstico <i>in vitro</i> por parte de los profesionales del laboratorio.</p> <p>* <i>Cryptococcus neoformans</i> y <i>Cryptococcus gattii</i> no se diferencian.</p>
--	--

2.2 Indicaciones y poblaciones objetivo	<p>El QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel es una prueba de real-time PCR destinada a la detección de múltiples ácidos nucleicos de bacterias, virus y levaduras de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidos mediante una punción lumbar de individuos con signos y/o síntomas de meningitis y/o encefalitis. El panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) es para uso en diagnóstico <i>in vitro</i>.</p>
2.3 Indicación de si se trata de un producto para pruebas en presencia del paciente y/o para pruebas diagnósticas complementarias	<p>El dispositivo no está destinado a realizar pruebas en presencia del paciente. El dispositivo no es un diagnóstico complementario.</p>
2.4 Limitaciones y/o contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados del QIAstat-Dx ME Panel no están pensados para utilizarse como el único fundamento en el que sustentar el diagnóstico, el tratamiento u otras decisiones de atención médica al paciente. • La obtención de unos resultados positivos no descarta la infección conjunta por otros microorganismos no incluidos en el QIAstat-Dx ME Panel. El o los microorganismos detectados pueden no ser la causa definitiva de la enfermedad. • Este ensayo no detecta todos los agentes relacionados con una infección del SNC y la sensibilidad en algunos ámbitos clínicos puede diferir de la descrita en el prospecto del envase. • El QIAstat-Dx ME Panel no está previsto para el análisis de muestras obtenidas de productos sanitarios internos del SNC. • La obtención de un resultado negativo con el panel QIAstat-Dx ME Panel no excluye el carácter infeccioso del síndrome. La obtención de resultados negativos en el ensayo puede deberse a varios factores o a su combinación, como errores de manipulación de muestras, variabilidad de las secuencias del ácido nucleico a las que está dirigido el ensayo, infección por microorganismos no incluidos en el ensayo, niveles de microorganismos incluidos que están por debajo del límite de detección del ensayo y uso de ciertos medicamentos, terapias o sustancias.

	<ul style="list-style-type: none"> • El panel QIAstat-Dx ME Panel no se ha diseñado para analizar muestras distintas de las descritas en estas instrucciones de uso. Las características del rendimiento de la prueba solo se han determinado con LCR. • El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado para utilizarse junto con procedimientos diagnósticos habituales (p. ej., cultivos para realizar la recuperación de microorganismos, la determinación del serotipo y la prueba de la susceptibilidad a los antibióticos). Un profesional sanitario formado debe interpretar los resultados obtenidos con el QIAstat-Dx ME Panel dentro del contexto de todos los hallazgos clínicos, de laboratorio y epidemiológicos pertinentes. • QIAstat-Dx ME Panel solo se puede usar con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.* * Los instrumentos de DiagCORE Analyzer que funcionan con la versión 1.4 o 1.5 del software del QIAstat-Dx se pueden utilizar como alternativa al QIAstat-Dx Analyzer 1.0. • El QIAstat-Dx ME Panel es un ensayo cualitativo, por lo que no proporciona un valor cuantitativo sobre los microorganismos detectados. • Los ácidos nucleicos bacterianos, víricos y fúngicos pueden persistir <i>in vivo</i>, incluso si el microorganismo no es viable o infeccioso. La detección de un marcador diana no implica que el microorganismo correspondiente sea el microbio causante de la infección ni de los síntomas clínicos. • La detección de ácidos nucleicos bacterianos, víricos y fúngicos depende de que se efectúe una obtención, una manipulación, un transporte, un almacenamiento y una carga de la muestra en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge correctos. Si se efectúa incorrectamente cualquiera de los procesos citados, se pueden generar resultados incorrectos, incluidos resultados falsos positivos o falsos negativos. • La sensibilidad y especificidad del ensayo, con respecto a los microorganismos específicos y a todos los microorganismos combinados, son parámetros de rendimiento intrínsecos de un ensayo cualquiera y no difieren según la prevalencia. Por el contrario, los valores predictivos positivos y negativos de un resultado de la prueba dependen de la prevalencia de la
--	---

	<p>enfermedad o el microorganismo. Cabe destacar que una mayor prevalencia favorece el valor predictivo positivo de un resultado, mientras que una prevalencia menor favorece el valor predictivo negativo de un resultado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La contaminación accidental de la muestra de LCR con <i>Propionibacterium acnes</i> (un microorganismo habitual de la microflora comensal de la piel) puede generar una señal inesperada (positiva baja) para la diana <i>Mycoplasma pneumoniae</i> en el QIAstat-Dx ME Panel. El manejo estándar de muestras de LCR deben evitar esta potencial contaminación. • Los resultados obtenidos durante el estudio de infecciones concomitantes en la verificación analítica muestran una posible inhibición de la detección del VHS-1 cuando <i>S. pneumoniae</i> está presente en la misma muestra. Dado que este efecto se observó incluso con concentraciones bajas de <i>S. pneumoniae</i>, los resultados negativos para VHS-1 en muestras positivas para <i>S. pneumoniae</i> deben interpretarse con precaución. No se observó el efecto contrario (inhibición de <i>S. pneumoniae</i> cuando el VSH-1 está presente en la misma muestra) en la concentración más alta analizada de VHS-1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml). • Debido a la naturaleza sensible de la detección de microorganismos patógenos a través del QIAstat-Dx ME panel, y a fin de evitar la contaminación de la muestra, es clave seguir las prácticas estándar de los laboratorios microbiológicos. El personal del laboratorio clínico podría ser la fuente de microorganismos patógenos (p. ej, <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, etc.) que se pueden detectar con el panel QIAstat-Dx ME Panel. • La muestra podría contaminarse durante la recogida, el transporte o el análisis de la muestra. Se recomienda cumplir con los procedimientos recomendados de manipulación y análisis de las muestras para reducir al mínimo el riesgo de contaminación que podría dar lugar a resultados falsos positivos. Las precauciones adicionales pueden incluir equipo de protección individual (EPI) adicional, como máscaras faciales, especialmente al experimentar signos o síntomas de infección respiratoria.
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Solo se detectarán cepas de <i>E. coli</i> que posean el antígeno capsular K1. No se detectarán todas las demás cepas o serotipos de <i>E. coli</i>.• Solo se detectarán cepas encapsuladas de <i>N. meningitidis</i>. No se detectará <i>N. meningitidis</i> no encapsulada.
3. Descripción del producto	
3.1 Descripción del producto, incluidas sus condiciones de uso	<p>a) Descripción general del producto, incluidos su finalidad y usuarios previstos</p> <p>El QIAstat-Dx ME Panel Cartridge es un dispositivo plástico desechable que permite realizar ensayos moleculares totalmente automatizados para detectar e identificar ácidos nucleicos de varios agentes, directamente de las muestras de LCR. Las principales características del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge incluyen la compatibilidad con un tipo de muestra líquida, la contención hermética de los reactivos precargados necesarios para la prueba y un verdadero funcionamiento sin necesidad de supervisión. Todos los pasos de preparación de las muestras y de realización del ensayo se realizan dentro del cartucho.</p> <p>Todos los reactivos necesarios para la realización completa de una ejecución de prueba están precargados y funcionan de forma autónoma dentro del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. No es necesario que el usuario toque ni manipule ninguno de los reactivos. Durante la prueba, los reactivos se manipulan dentro del cartucho en el módulo analítico del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 mediante un sistema de microfluidos que funciona de forma neumática y no entra en contacto directo con los actuadores del analizador. El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 cuentan con filtros de aire tanto para la entrada como para la salida de este, lo que proporciona una protección adicional para el entorno. Después de la prueba, el cartucho se mantiene cerrado herméticamente en todo momento, lo que aumenta en gran medida su eliminación segura.</p> <p>Dentro del cartucho, se llevan a cabo automáticamente varios pasos secuenciales mediante presión neumática para transferir las muestras y los fluidos a través de la cámara de transferencia hasta los destinos previstos.</p>

	<p>El panel QIAstat-Dx ME Panel está destinado al uso con LCR. Todas las muestras deben tratarse como potencialmente peligrosas. La muestra de LCR debe obtenerse a través de una punción lumbar y no debe centrifugarse ni diluirse. Las muestras de LCR se deben extraer y manipular según los procedimientos recomendados.</p> <p>El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado exclusivamente para su uso en diagnóstico <i>in vitro</i> por parte de los profesionales del laboratorio.</p> <p>b) Descripción del principio del método de ensayo o de los principios de funcionamiento del equipo</p> <p>Después de introducir el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge que contiene la muestra en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0, los siguientes pasos del ensayo se realizan de forma automática:</p> <ul style="list-style-type: none">• resuspensión del control interno;• lisis celular mediante medios mecánicos o químicos;• purificación de ácidos nucleicos basada en membranas;• mezcla del ácido nucleico purificado con mezcla maestra de reactivos liofilizados;• transferencia de alícuotas definidas de eluido o mezcla maestra a diferentes cámaras de reacción;• realización del análisis de real-time RT-PCR múltiple dentro de cada cámara de reacción. <p>Nota: El aumento en la fluorescencia, que indica la detección del analito diana, se detecta directamente dentro de cada cámara de reacción.</p>
<p>3.2 En caso de que el producto sea un kit, descripción de los componentes (incluido el estado regulatorio de los componentes, por ejemplo, IVD, productos sanitarios y UDI-DI básico)</p>	<p>El kit contiene:</p> <ul style="list-style-type: none">• Seis (6) cartuchos empaquetados por separado que contienen todos los reactivos necesarios para la preparación de las muestras y la RT-PCR en tiempo real múltiple más control interno.• Seis (6) pipetas de transferencia empaquetadas por separado para dispensar la muestra líquida en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

	<p>El contenido del kit no se vende por separado.</p> <p>QIAstat-Dx ME Panel cumple con la definición de dispositivo de diagnóstico <i>in vitro</i> (artículo 2(2) del IVDR) ya que está destinado a la detección e identificación de patógenos asociados con la meningitis y la encefalitis y, por lo tanto, proporciona información sobre el estado fisiológico.</p> <p>Clase de riesgo C (Regla 3 (c) del Anexo VIII)</p>			
<p>3.3 Referencia a las generaciones anteriores o a variantes del producto, si las hubiere, y descripción de las diferencias</p>	<p>Las diferencias entre el dispositivo en cuestión, QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) y la versión anterior: QIAstat-Dx ME Panel se enumeran en la siguiente tabla.</p>			
		<p>QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (Cat. 691612</p>	<p>Panel QIAstat-Dx ME (IVDD) (Cat. 691611</p>	
	<p>Manipulación y almacenamiento de las muestras</p>	<p>Si no es posible hacer la prueba de forma inmediata, las condiciones de almacenamiento recomendadas del LCR son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente (15-25 °C) hasta 24 horas • Refrigerado (2-8 °C) hasta 7 días 	<p>Las condiciones de conservación recomendadas para el LCR son a temperatura ambiente (15-25 °C) durante un máximo de 12 horas.</p>	
	<p>Diferenciación de dianas</p>	<p>El panel detecta y notifica la presencia de citomegalovirus (CMV).</p>	<p>El panel no notifica la presencia de citomegalovirus (CMV).</p>	

	<p>Inclusividad</p> <p>Se ha mejorado la inclusividad de algunas dianas para cubrir una gama más amplia de variabilidad genética.</p> <p>Se detectaron todas las cepas analizadas.</p> <p>La inclusividad de algunas dianas fue limitada debido al menor número de cepas cubiertas.</p> <p>Se notificaron cinco cepas que no fueron detectadas.</p>
3.4 Descripción de los accesorios que deben usarse en combinación con el producto	No aplicable.
3.5 Descripción de otros productos y artículos que deben usarse en combinación con el producto	<p>El QIAstat-Dx ME Panel está diseñado para su uso con el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.</p> <p>Tenga en cuenta que las instrucciones de uso del kit QIAGEN y el archivo de definición del ensayo (ADF) del panel QIAstat-Dx ME Panel están disponibles en www.qiagen.com.</p>
4. Referencia a cualquier norma armonizada y de aplicación de EC	
4 Normas armonizadas y aplicación de especificaciones comunes (EC)	<p>Normas armonizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 - Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 Productos sanitarios. Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios • ISO 15223-1:2021 – Productos sanitarios. Símbolos a utilizar en las etiquetas, el etiquetado y la información a suministrar. Parte 1: Requisitos generales • ISO 20916:2024 - Productos sanitarios para diagnóstico <i>in vitro</i>. Estudios de rendimiento clínico con muestras de seres humanos. Buenas prácticas de estudio (ISO 20916:2019) <p>No existen especificaciones comunes establecidas por la Comisión Europea que se puedan aplicar al panel de meningitis/encefalitis QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.</p>

5. Riesgos y advertencias	
5.1 Riesgos residuales y efectos no deseados	<p>Los riesgos se han mitigado en la medida de lo posible y se han considerado aceptables; el uso del producto se considera seguro. No hay efectos no deseados.</p>
5.2 Advertencias y precauciones	<p>Tenga en cuenta que puede ser necesario que tenga que consultar las normativas locales para notificar incidentes graves que hayan ocurrido en relación con el producto al fabricante y a la autoridad sanitaria del país en el que resida el usuario y/o el paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado exclusivamente para su uso en diagnóstico <i>in vitro</i>. • QIAstat-Dx ME Panel está diseñado para que lo utilicen profesionales de laboratorio que hayan recibido formación en el uso de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. <p>Información de seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Siempre que trabaje con productos químicos, utilice una bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección adecuados. Si desea obtener más información, consulte las hojas de datos sobre seguridad (Safety Data Sheets, SDS) correspondientes. Están disponibles en línea en un práctico y compacto formato PDF en www.qiagen.com/safety, donde puede encontrar, ver e imprimir la SDS de cada kit QIAGEN y componente del kit. • Respete los procedimientos estándares de laboratorio para mantener el área de trabajo limpia y sin contaminación. Las directrices se describen en publicaciones como <i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i> (Bioseguridad en los laboratorios microbiológicos y biomédicos) de los Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).

	<ul style="list-style-type: none"> • Los materiales de muestra y las muestras son potencialmente infecciosos. Siga los procedimientos de seguridad para la gestión de las muestras biológicas. Deseche los residuos de muestras y ensayos conforme a los procedimientos de seguridad local. • Utilice siempre un equipo de protección personal adecuado y siga los procedimientos de seguridad para la gestión de las muestras biológicas. Manipule todas las muestras, los cartuchos y las pipetas de transferencia como si pudieran transmitir agentes infecciosos. • Manipule todas las muestras, los cartuchos y las pipetas de transferencia como si pudieran transmitir agentes infecciosos. Respete siempre las precauciones de seguridad que se describen en las directrices pertinentes, como <i>Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline (M29)</i> (Directriz aprobada [M29] sobre protección de los trabajadores de laboratorio contra infecciones adquiridas en el ámbito laboral) del Clinical and Laboratory Standards Institute® (Instituto de normas clínicas y de laboratorio de EE. UU. o CLSI) u otros documentos pertinentes suministrados por las autoridades locales. • QIAstat-Dx ME Panel Cartridge es un dispositivo cerrado de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para la preparación de las muestras y la real-time RT-PCR múltiple dentro del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y el QIAstat-Dx Analyzer 2.0. No utilice un QIAstat-Dx ME Panel Cartridge con una fecha de caducidad vencida, que parezca dañado o que presente fugas de líquido.
--	--

- Deseche las muestras, los cartuchos usados o dañados y las pipetas de transferencia de acuerdo con todas las normativas y leyes en materia de salud y de seguridad nacionales, estatales y locales.

Información de emergencia

CHEMTREC

Fuera de EE. UU. y Canadá +1 703-527-3887

Las siguientes frases relativas a los riesgos y a las medidas de precaución se aplican a los componentes del QIAstat-Dx ME Panel.



Contiene: etanol, clorhidrato de guanidina, tiocianato de guanidina, isopropanol, proteinasa K y t-octilfenoxipoli-etoxietanol. ¡Peligro! Líquido y vapor fácilmente inflamables. Nocivo en caso de ingestión o inhalación. Puede ser nocivo en contacto con la piel. Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares. Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación. Puede provocar somnolencia y vértigo. Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos a largo plazo. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. Corrosivo para las vías respiratorias. Conservar alejado del calor, chispas, llamas abiertas y superficies calientes. No fumar. Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. Usar guantes protectores/indumentaria protectora y protección para los ojos/la cara. Llevar equipo de protección respiratoria. EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Llame inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico. Enjuague la boca. NO inducir el vómito. Transportar a la víctima al exterior y mantenerla en reposo en una posición cómoda para respirar.

	<p>Lavar la ropa contaminada antes de volver a utilizarla. Conservar en lugar bien ventilado. Mantener el recipiente bien cerrado. Eliminar el contenido o el recipiente en un centro autorizado conforme a las normativas locales, federales, estatales e internacionales.</p> <p>Precauciones de laboratorio</p> <p>Para evitar la posible contaminación de las muestras y del área de trabajo, se deben seguir procedimientos de seguridad y limpieza del laboratorio estándar y deben tomarse las siguientes precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• Las muestras deben procesarse en una cabina de seguridad biológica o superficie limpia similar que garantice la protección del usuario. Si no se utiliza una cabina de seguridad biológica, se debe usar una caja de aire muerto (p. ej., AirClean PCR workstation), una protección contra salpicaduras (p. ej., Bel-Art Scienceware Splash Shields) o un protector facial al preparar las muestras.• La cabina de seguridad biológica que se utilice para realizar los análisis de patógenos (p. ej., cultivo) no debe utilizarse para preparar muestras o cargar cartuchos.• Antes de procesar las muestras, limpie a fondo el área de trabajo con un limpiador adecuado como lejía al 10 % recién preparada o un desinfectante similar. Para evitar la acumulación de residuos y el posible daño de la muestra o la interferencia de los desinfectantes, limpie las superficies desinfectadas con agua.• Las muestras y los cartuchos se deben manipular uno a la vez.• Use guantes limpios para retirar los materiales de las bolsas de envasado a granel y vuelva a cerrarlas cuando no las use.• Cámbiese los guantes y limpie el área de trabajo entre una muestra y otra.
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Deseche los cartuchos usados de inmediato en un recipiente para materiales de peligro biológico adecuado una vez que haya finalizado el análisis.• Evite la manipulación excesiva de los cartuchos tras las series analíticas.• Evite que se dañen los cartuchos (consulte la información de seguridad relativa al manejo de los cartuchos dañados).• Use guantes limpios para retirar los materiales de las cajas de envasado a granel y ciérrelas cuando no las use. <p>Debido a la naturaleza sensible de la detección de microorganismos patógenos a través del QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel, y a fin de evitar la contaminación de la muestra, es fundamental seguir las prácticas estándar de los laboratorios microbiológicos. El personal del laboratorio clínico podría ser la fuente de microorganismos patógenos(p. ej, <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, VHS-1, etc.) que se pueden detectar con el QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. La muestra podría contaminarse durante la recogida, el transporte o el análisis de la muestra. Se recomienda cumplir con los procedimientos recomendados de manipulación y análisis de las muestras para reducir al mínimo el riesgo de contaminación que podría dar lugar a resultados falsos positivos. Las precauciones adicionales pueden incluir equipo de protección individual (EPI) adicional, como máscaras faciales, especialmente al experimentar signos o síntomas de infección respiratoria o una úlcera herpética o herpes labial activos.</p> <p>Precauciones en torno a la notificación de problemas de salud pública</p> <p>Los organismos sanitarios públicos locales y estatales han publicado directrices para la notificación de las enfermedades observables en sus jurisdicciones, (p. ej., según <i>Official Journal of the European Union</i> 6.7.2018 L 170/1, en la lista se recogen la enfermedad de <i>Listeriosis</i>, así como la enfermedad invasiva causada por <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>) a fin de determinar las medidas necesarias para verificar los resultados e identificar y hacer el seguimiento de los brotes y de cara a las investigaciones</p>
--	--

	epidemiológicas. Los laboratorios son responsables de cumplir las normativas estatales o locales referentes al envío de material clínico o aislados en muestras positivas a sus laboratorios estatales de salud pública.
5.3 Otros aspectos importantes de seguridad, como el resumen de cualquier medida correctiva de seguridad en campo (FSCA, incluido FSN), si corresponde	No aplicable.
6. Resumen de la evaluación de rendimiento y seguimiento del rendimiento posterior a la comercialización	
6.1 Resumen de la validez científica del producto	<p>Las infecciones del sistema nervioso central (SNC), que se manifiestan como meningitis o encefalitis, son afecciones médicas críticas que tienen consecuencias potencialmente graves. La meningitis conlleva la inflamación de las meninges que rodean el cerebro y la médula espinal, mientras que la encefalitis se caracteriza por la inflamación del parénquima cerebral, a menudo acompañada de un estado mental alterado y otros síntomas neurológicos.</p> <p>La meningitis infecciosa conlleva altas tasas de mortalidad y complicaciones a largo plazo, como los déficits neurológicos y el deterioro cognitivo. Aunque pueden producirse meningitis parasitarias y no infecciosas, las causas más comunes de esta enfermedad son las bacterias, los virus y los hongos. En general, las principales etiologías bacterianas son <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i> y <i>S. agalactiae</i>. En los neonatos también se observan con frecuencia <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. agalactiae</i> y <i>E. coli</i>. La meningitis viral tiene un cuadro clínico similar a la meningitis bacteriana y síntomas comunes, como la fiebre, la rigidez en el cuello, el dolor de cabeza, la fotofobia y un estado mental alterado. Sin embargo, la meningitis viral tiene una tasa de mortalidad significativamente menor en comparación con otros tipos de meningitis, sin secuelas en pacientes inmunocompetentes, y el tratamiento se limita a medidas de soporte en la mayoría de los casos. Las causas más comunes de la</p>

	<p>meningitis viral son los enterovirus, VHS-1, VHS-2 y VZV, aunque puede haber otros orígenes virales, como el virus de las paperas, el virus del Nilo Occidental, el CMV y el VIH. La causa subyacente dominante de la meningitis fúngica es <i>Cryptococcus</i>, seguido de <i>Coccidioides</i>, <i>Histoplasma</i> y <i>Candida</i>. <i>C. neoformans</i>. Las infecciones del SNC afectan principalmente a individuos inmunodeprimidos, mientras que la infección por <i>C. gattii</i> también se da en individuos aparentemente inmunocompetentes. La meningitis se puede clasificar en aguda (<5 días), subaguda (5-30 días) o crónica (>30 días). La meningitis bacteriana a menudo presenta un cuadro clínico agudo con inicio rápido de los síntomas, en cuyo caso es esencial recibir atención médica urgente. La meningitis subaguda o crónica generalmente se debe a los virus, los hongos o las micobacterias.</p> <p>En cuanto a la encefalitis, los virus representan la causa más común, aunque la enfermedad también puede asociarse con la meningitis bacteriana o fúngica con características encefalíticas secundarias o con causas no infecciosas (p. ej., una enfermedad autoinmune o una encefalitis de origen desconocido). De los más de 40 virus que se asocian a la encefalitis, el VHS (VHS-1 y VHS-2), el VZV, el enterovirus y la encefalitis transmitida por garrapatas son las causas más comunes. Entre otros herpesvirus que pueden ser responsables de la encefalitis figuran VHH-6, CMV, EBV y, en contadas ocasiones, VHH-7 o VHH-8. Entre los patógenos poco comunes que provocan encefalitis se encuentran ciertos hongos (p. ej., <i>C. neoformans</i>, <i>Candida</i> spp.) y parásitos (p. ej., <i>Plasmodium</i> spp.).</p> <p>Debido a la alta mortalidad de ciertos tipos de meningitis y encefalitis, es importante iniciar el tratamiento y llevar a cabo los pasos del diagnóstico simultáneamente. Es importante distinguir entre causas bacterianas, virales u otras para garantizar que se hagan los ajustes necesarios en el tratamiento y evitar el uso innecesario de antibióticos. El diagnóstico de un médico debe basarse en la información del historial (p. ej., la duración de los síntomas, los viajes y el país de origen), así como en un conocimiento de las pruebas diagnósticas adecuadas según la causa subyacente que sea más probable.</p>
--	--

	<p>La extracción de muestras de LCR mediante punción lumbar desempeña un papel central en el diagnóstico de la meningitis y puede servir para evaluar parámetros físicos, citológicos, bioquímicos, microbiológicos e inmunológicos. Las características básicas del LCR, como el aspecto, la presión de apertura, el recuento de glóbulos blancos y los niveles de proteínas y glucosa, ofrecen información sobre si la meningitis del paciente tiene un origen bacteriano, viral o fúngico. Se puede determinar una etiología más precisa con un cultivo de LCR, mediante tinción de Gram (para bacterias), pruebas de antígenos o con herramientas moleculares, así como pruebas más específicas (p. ej., tinción con tinta china, prueba de anticuerpos de Burgdorferi). Las herramientas moleculares que atacan el material genético de los patógenos, como la PCR, han demostrado ser rápidas, baratas y eficientes a la hora de identificar diferentes causas de la meningitis infecciosa, como las bacterias, los virus o los hongos. La PCR en LCR es la mejor opción para ciertos virus, como el VHS-2, los enterovirus, el HPeV, el VZV y el CMV, mientras que la serología en LCR es la opción preferida para otros (p. ej., el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis de La Crosse y el virus de las paperas). Como sucede con la meningitis, la evaluación molecular de muestras de LCR es una herramienta central en el diagnóstico etiológico de la encefalitis. El análisis de PCR en la detección de VHS, el VZV y el enterovirus es obligatorio y es posible que sean necesarios ciertos estudios virológicos adicionales según el contexto epidémico, la región geográfica, la estación y las características del paciente (p. ej., inmunosupresión). En pacientes inmunodeprimidos, puede observarse únicamente una pleocitosis mínima del LCR, lo que hace que otros métodos de diagnóstico, como la PCR, sean especialmente importantes. Las pruebas sindrómicas (es decir, pruebas para varios patógenos simultáneamente) son posibles gracias a la introducción de paneles de PCR múltiples, que se han comercializado y pueden detectar fuentes comunes de infecciones del SNC. El panel QIAstat-Dx ME Panel, el dispositivo asociado a este informe, es capaz de detectar 16 patógenos: 7 virus [CMV, VHS [VHS-1 y VHS-2], VHH-6, enterovirus, HPeV y VZV], 8 bacterias (<i>E. coli</i> K1, <i>H. influenzae</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>,</p>
--	--

	<p><i>S. pyogenes</i>) y 1 hongo (<i>C. neoformans/gattii</i>). Todos tienen funciones muy bien establecidas como agentes causales de infecciones del SNC y representan algunas de las causas más prevalentes de meningitis y encefalitis.</p> <p>En conclusión, la meningitis y la encefalitis infecciosas son enfermedades graves que, a menudo, requieren la identificación de la causa subyacente para garantizar que se brinde el tratamiento adecuado al paciente. El panel QIAstat-Dx ME Panel se centra en 16 patógenos que pueden provocar el desarrollo de meningitis o encefalitis.</p>
6.2 Resumen de los datos de rendimiento del producto equivalente, si corresponde	No aplicable
6.3 Resumen de los datos de rendimiento de los estudios realizados sobre el producto antes del marcado CE	Consulte el Apéndice 01 (Analítico), Apéndice 02 (Clínico) que se han extraído de las Instrucciones de uso
6.4 Resumen de los datos de rendimiento de otras fuentes, si corresponde	No aplicable
6.5 Resumen general del rendimiento y la seguridad	<p>El rendimiento general y la seguridad de QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) se basan en:</p> <p>Validez científica</p> <p>La evaluación de la validez científica de una revisión sistemática del conjunto de publicaciones y la evaluación de los datos disponibles, recuperados y nuevos pertinentes para el panel QIAstat-Dx ME Panel y su finalidad prevista demostraron la validez científica del QIAstat-Dx ME Panel para su uso previsto.</p>

	<p>Rendimiento analítico</p> <p>La evaluación de estos estudios ha mostrado que el rendimiento analítico de QIAstat-Dx ME Panel es adecuado para su uso previsto.</p> <p>Rendimiento clínico</p> <p>El rendimiento clínico se demostró con base en un estudio con indicadores de rendimiento clínico [Porcentaje de concordancia positiva (PPA), Porcentaje de concordancia negativa (NPA)]. Se llevó a cabo una evaluación del conjunto de publicaciones con el objetivo de identificar las que evaluaran el rendimiento clínico del dispositivo y que confirmaran el rendimiento satisfactorio de QIAstat-Dx ME Panel para su uso previsto en comparación con los productos de última generación en medicina.</p> <p>La evaluación de la validez científica, el rendimiento analítico y el rendimiento clínico permite constituir la evidencia clínica de QIAstat-Dx ME Panel.</p> <p>La evaluación beneficio-riesgo con base en la revisión sistemática del conjunto de publicaciones y de las bases de datos, así como de las actividades de evaluación de riesgos (evaluación de riesgos médicos y evaluación de riesgos del producto y del proceso de fabricación), las actividades de vigilancia llevadas a cabo y la experiencia obtenida de pruebas diagnósticas de rutina han respaldado una relación beneficio-riesgo favorable para QIAstat-Dx ME Panel.</p>
<p>6.6 Seguimiento continuo o planificado del desempeño posterior a la comercialización</p>	<p>Con base en la evidencia recopilada, se ha llegado a la conclusión de que QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel es seguro y eficaz para el uso previsto y no hay riesgos residuales inaceptables. Sin embargo, se llevará a cabo un estudio de vida útil adicional para poner a prueba el límite superior (25 ± 2 °C) de la declaración en cuanto al almacenamiento a temperatura ambiente prevista (15–25 °C) y para respaldar la declaración de vida útil actual de 9 meses.</p>

7. Trazabilidad metrológica de los valores asignados	
7.1 Explicación de la unidad de medida, si corresponde	No aplicable.
7.2 Identificación de los materiales de referencia aplicados y/o procedimientos de medición de referencia de orden superior utilizados por el fabricante para la calibración del producto	No aplicable.
8. Perfil y formación sugeridos para los usuarios	
8.1 Perfil y formación sugeridos para los usuarios	<p>El panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel es una prueba de diagnóstico <i>in vitro</i> basada en real-time PCR de ácido nucleico, múltiple y cualitativa destinada a utilizarse con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y QIAstat-Dx Analyzer 2.0. El panel QIAstat-Dx ME Panel permite la detección y la identificación simultáneas de múltiples ácidos nucleicos de bacterias, virus y levaduras de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidos mediante una punción lumbar de individuos con signos y/o síntomas de meningitis y/o encefalitis.</p> <p>El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado exclusivamente para su uso en diagnóstico <i>in vitro</i> por parte de los profesionales del laboratorio.</p>

Historial de revisiones

Número de revisión de SSP	Fecha de emisión	Descripción del cambio	Revisión validada por el Organismo Notificado
01	Julio de 2025	1.º revisión	<div><input type="checkbox"/> Sí</div> <div>Idioma de validación: Español</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> No (solo es válido para la clase C [IVDR, Artículo 48 (7)] para la cual el SSP aún no ha sido validado por el ON)</div>

Apéndice

Apéndice 1: Rendimiento analítico

El rendimiento analítico que aparece a continuación se demostró con QIAstat-Dx Analyzer 1.0. El QIAstat-Dx Analyzer 2.0 usa los mismos módulos analíticos que el QIAstat-Dx Analyzer 1.0; por tanto, el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 no afecta al rendimiento.

Límite de detección

El límite de detección (Limit of Detection, LoD) se define como la concentración mínima en la que ≥ 95 % de las muestras analizadas generan un resultado positivo.

Se evaluó el LoD de cada microorganismo patógeno del panel QIAstat-Dx ME Panel analizando las diluciones de muestras analíticas preparadas a partir de soluciones de partida obtenidas de proveedores comerciales (ZeptoMetrix® y ATCC®).

La concentración del LoD se determinó con un total de 40 cepas de patógenos. El LoD del QIAstat-Dx ME Panel se determinó por analito usando cepas seleccionadas que representan cada uno de los patógenos que pueden detectarse con el QIAstat-Dx ME Panel. Todas las diluciones de muestras se prepararon con LCR artificial. Para confirmar la concentración del LoD establecida, la tasa de detección necesaria de todas las réplicas fue ≥ 95 %. Se llevaron a cabo pruebas adicionales de muestras preparadas a partir de muestra de LCR clínica negativa para evaluar la equivalencia.

Se utilizaron como mínimo cuatro lotes de cartuchos diferentes y al menos tres QIAstat-Dx Analyzers diferentes en la determinación del LoD de cada microorganismo patógeno.

En la Tabla 1 se muestran los valores de LoD de cada una de las dianas del QIAstat-Dx ME Panel.

Tabla 1. Resultados del límite de detección

Patógeno	Cepa	Proveedor	Concentración de LoD*	Unidades	Tasa de detección
VHS-1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	UFC/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	UFC/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	tipo b (encapsulado)	ATCC	3,16E+02	UFC/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	UFC/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	UFC/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC	2,10E+04**	UFC/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo B. M2092	ATCC	8,28E-02	UFC/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	UFC/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	UFC/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupo B	ATCC	3,38E+03	UFC/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	UFC/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	UFC/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	UFC/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno CIP 104226	ATCC	9,10E+01	UFC/ml	31/31

Patógeno	Cepa	Proveedor	Concentración de LoD*	Unidades	Tasa de detección
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	UFC/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Citomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus A	Virus Coxsackie A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, especie A. Cepa Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Virus Coxsackie B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Virus Coxsackie A9, especie B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Virus Coxsackie A17, especie C. Cepa G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Virus Coxsackie A24 Cepa DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, especie D, cepa J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHH-6	VHH-6A. (Cepa: GS) Lisado	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
VHH-6	VHH-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotipo 1. Cepa Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotipo 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo D, cepa WM629, tipo VNIV	ATCC	2,21E+03	UFC/ml	31/31

Patógeno	Cepa	Proveedor	Concentración de LoD*	Unidades	Tasa de detección
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	UFC/ml	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC	1,32E+04	UFC/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	UFC/ml	29/29

* Se informa el LoD más alto.
** El LoD más alto se obtuvo en LCR artificial.

Inclusividad (reactividad analítica)

El estudio de inclusividad (reactividad analítica) amplió la lista de cepas patógenas analizadas durante el estudio de límite de detección (Limit of Detection, LoD) del QIAstat-Dx ME Panel para confirmar la reactividad del sistema de detección en presencia de diferentes cepas de los mismos microorganismos en una concentración cercana o superior al respectivo límite de detección.

Se incluyeron en el estudio diversas cepas relevantes clínicamente de cada organismo diana del QIAstat-Dx ME Panel (cepas de inclusividad) que representan los subtipos, cepas y serotipos de los organismos con diferente diversidad temporal y geográfica de cada analito. La reactividad analítica (inclusividad) se realizó en dos pasos:

- **Análisis *in vitro*:** se evaluaron muestras analíticas de cada diana incluida en el QIAstat-Dx ME Panel para determina la reactividad del ensayo. En el estudio se incluyó un conjunto de 187 muestras representativas de cepas, subtipos, serotipos y genotipos relevantes para los distintos microorganismos (p. ej., una variedad de diferentes cepas de meningitis/encefalitis aisladas de distintas partes del mundo y en diferentes años calendario) (Tabla 2). Todas las cepas de inclusividad analizadas como parte del estudio fueron detectadas por el panel.

- **Análisis informático:** se efectuó un análisis informático para realizar predicciones de la reactividad del ensayo de todas las secuencias de oligonucleótidos de cebadores-sondas incluidas en el panel frente a las bases de datos de secuencias disponibles públicamente para detectar cualquier posible reacción cruzada o detección inesperada de cualquier conjunto de cebadores. Además, las cepas no disponibles para las pruebas *in vitro* se incluyeron en el análisis informático para confirmar la inclusividad prevista de las diferentes cepas de los mismos organismos (Tabla 3). El análisis informático confirmó la inclusividad (ningún patrón crítico que cause un impacto negativo) de todas las cepas que existen de los objetivos del panel QIAstat-Dx ME, incluidos todos los subtipos relevantes definidos por el organismo en el panel.

Sobre la base del análisis *in vitro* y el análisis informático, los cebadores y sondas del QIAstat-Dx ME son inclusivos para cepas relevantes y con prevalencia clínica de cada patógeno. Todas las cepas de inclusividad analizadas como parte del estudio fueron detectadas por el panel. El análisis informático confirmó la inclusividad (ningún patrón crítico que cause un impacto negativo) de todas las cepas que existen de los objetivos del panel QIAstat-Dx ME.

Tabla 2. Resultados de la prueba de inclusividad *in vitro* para todos los patógenos probados con el ensayo del panel QIAstat-Dx ME. Las cepas en negrita se probaron en los estudios de LoD

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1×
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1×
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 O2:K1:H6	ATCC	11101	1×
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Serotipo O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3×
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1×
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1×
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3×

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	O,1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	tipo b (encapsulado)	ATCC	10211	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	No tipificable [cepa Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	No tipificable [cepa 180-a]	ATCC	11116	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo a [cepa AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo d [cepa AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo f [cepa GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo c [cepa C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cepa Rab	ATCC	31512	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC	19115	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Serotipo 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2a. Cepa 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotipo 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotipo 1/2a	ATCC	19111	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Serotipo 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	79 Eur. Serogrupo B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serogrupo C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	secuencia con variante del gen ctrA	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	W135	ATCC	43744	0,1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serogrupo A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupo B	ATCC	13 813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotipo III.	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotipo V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotipo III. Cepa de tipificación D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotipo IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Cepa de tipificación H36B – tipo Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Grupo B de Lancefield Tipo III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tipo 1c	ATCC	27 591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Suecia 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; tipo 3. Cepa [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 19A. Hungría 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 11A. Tipo 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Serotipo 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	ZeptoMetrix	0804351	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 -Tipo 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo α, tipo 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo α, tipo 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; serotipo M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo A / C203 S de Lancefield	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo α, tipo 12. Cepa de tipificación T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Tipo 6 con brillo)	ATCC	12203	0,1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotipo M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa FH de agente Eaton [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
Enterovirus	A6, especie A. Cepa Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Virus Coxsackie A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 - Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Especie A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Especie A, Serotipo EV-A71 (cepa aislada en 2003)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Cepa H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 - 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	Virus Coxsackie A9, especie B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Virus Coxsackie B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Especie B, virus ECHO 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Especie B, Serotipo CV-B1, Cepa Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Especie B, virus ECHO 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Especie B, virus de Coxsackie B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Enterovirus	Virus ECHO 18 Cepa H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Virus Coxsackie B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Especie B, Serotipo E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Especie B, Serotipo CV-B2. Cepa Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Virus Coxsackie A17, especie C. Cepa G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Especie C, virus de Coxsackie A24. Cepa DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Especie C, virus de Coxsackie A21. Cepa Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Especie C, A11-Bélgica-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Especie C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Especie C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Especie C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Especie C, CV-A21. Cepa H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Especie C, CV-A21. Cepa H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Especie C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Especie D, enterovirus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, especie D, cepa J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovirus	Especie D, enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Enterovirus	Especie D, D68. Cepa F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Especie D, tipo 68. Cepa aislada en 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Especie D, enterovirus D68. Cepa US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x

Resumen de seguridad y rendimiento del panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel 07/2025

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Enterovirus	Especie D, enterovirus D68. Cepa Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Especie D, tipo 68, grupo principal (cepa 2 aislada en 09/2014)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Especie D, enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Especie D, enterovirus D68. Cepa US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo C cepa WM779, tipo VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B cepa WM161, tipo VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B cepa WM179, tipo VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
Cryptococcus neoformans	Serotipo D, cepa WM629, tipo VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
Cryptococcus neoformans	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	variedad Grubii.Cepa D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo AD cepa WM628, tipo VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A	ZeptoMetrix	0801803	0,1×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	cepa, CBS 132	ATCC	32045	0,3×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A cepa WM148, tipo VNI	ATCC	MYA-4564	0,1×
Virus del herpes simple tipo 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1×
Virus del herpes simple tipo 1	HF	ATCC	VR-260	1×
Virus del herpes simple tipo 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3×
Virus del herpes simple tipo 1	KOS	ATCC	VR-1493	1×
Virus del herpes simple tipo 1	Cepa aislada 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3×
Virus del herpes simple tipo 1	F	ATCC	VR-733	1×
Virus del herpes simple tipo 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1×
Virus del herpes simple tipo 1	P6	NCTC	1806147v	3×
Virus del herpes simple tipo 1	17+	NCTC	0104151v	1×
Virus del herpes simple tipo 1	P5A	NCTC	1806145v	1×
Virus del herpes simple tipo 2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1×
Virus del herpes simple tipo 2	G	ATCC	VR-734	1×

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Virus del herpes simple tipo 2	Cepa aislada 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Virus del herpes simple tipo 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Virus del herpes simple tipo 2	Cepa aislada 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Virus del herpes simple tipo 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Virus del herpes simple tipo 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Virus del herpes simple tipo 2	Cepa aislada 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Virus del herpes simple tipo 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Virus del herpes simple tipo 2	Cepa aislada 1	ZeptoMetrix	0810006CF N	0,3x
Citomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Citomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Citomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Citomegalovirus	Merlín	ATCC	VR-1590	0,1x
Virus del herpes humano tipo 6	VHH-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Virus del herpes humano tipo 6	VHH-6A. (Cepa: GS) Lisado	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Virus del herpes humano tipo 6	6a. Cepa U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Virus del herpes humano tipo 6	6B - cepa SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Virus del herpes humano tipo 6	6B - cepa HST	NCTC	0006111v	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Virus del herpes humano tipo 6	Virus linfotrópico β humano, cepa GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Parechovirus humano	Serotipo 1. Cepa Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Parechovirus humano	Serotipo 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Parechovirus humano	Serotipo 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Parechovirus humano	Serotipo 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Parechovirus humano	tipo 3. Cepa US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Parechovirus humano	Parechovirus A3. Cepa US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Parechovirus humano	Serotipo 2. Cepa Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Parechovirus humano	Serotipo 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Virus de la varicela-zóster	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Virus de la varicela-zóster	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Virus de la varicela-zóster	Webster	ATCC	VR-916	10x
Virus de la varicela-zóster	Cepa aislada A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Virus de la varicela-zóster	Cepa aislada B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Virus de la varicela-zóster	Cepa 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Virus de la varicela-zóster	Cepa 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Virus de la varicela-zóster	Cepa 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Virus de la varicela-zóster	Cepa 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Virus de la varicela-zóster	Cepa aislada D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabla 3. Resultados del análisis informático de inclusividad.

Patógeno	Cepas/subtipos clínicamente relevantes detectados
<i>S. pneumoniae</i>	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos
VHS-1	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos
<i>M. pneumoniae</i>	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos
<i>N. meningitidis</i>	Serotipos encapsulados (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotipo A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotipo D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotipos B y C (<i>C. gattii</i> incluidos todos los tipos moleculares VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos
CMV	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos
HPeV	Todas las cepas de parechovirus A humano con secuencia 5'-UTR disponible (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 y 19), incluidos el virus ECHO 22 (HPeV 1) y el virus ECHO 23 (HPeV 2). Aunque había secuencias de poliproteínas para las cepas 9, 10, 11, 12, 13 y 15 de HPeV A, no había secuencias 5'-UTR disponibles.
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipos 1/2a,1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
VHH-6	VHH-6a y VHH-6b
<i>H. influenzae</i>	Todos los serotipos encapsulados (a, b, c, d, e, f) y las cepas no encapsuladas (no tipificables, NTHi) incluyendo var. <i>H. aegyptius</i>
VHS-2	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos

Patógeno	Cepas/subtipos clínicamente relevantes detectados
VHE	Virus Coxsackie A (de CV-A1 a CV-A24), virus Coxsackie B (de CV-B1 a CV-B6), virus Echo (de E-1 a E-33), Enterovirus A (EV-A71, EV-A76, de EV-A89 a EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovirus B (EV-B69, de EV-B73 a EV-B75, EV-B79, de EV-B80 a EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, de EV-C116 a EV-C118), Enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), virus de la poliomielitis (de PV-1 a PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos
<i>E. coli</i> K1	Cepas K1
VZV	Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos Sin subclasificación biológica: se detectaron todas las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos

Exclusividad (especificidad analítica)

El estudio de especificidad analítica se llevó a cabo mediante pruebas *in vitro* y un análisis informático para evaluar la posible reactividad cruzada y la exclusividad de QIAstat-Dx ME Panel. Se analizaron los microorganismos incluidos en el panel para evaluar el potencial de reactividad cruzada intrapanel y los microorganismos no incluidos en el panel se analizaron para evaluar la reactividad cruzada con microorganismos no incluidos en el panel (exclusividad del panel). Los organismos que no aparecen en el panel se han seleccionado por ser clínicamente relevantes (colonizan el sistema nervioso central o causan síntomas de meningitis o de encefalitis), son flora cutánea común o contaminantes de laboratorio, son genéticamente similares a los analitos del panel o son microorganismos que han podido infectar a gran parte de la población.

Resultados del análisis informático

El resultado del análisis informático realizado para todos los diseños de cebador/sonda incluidos en el QIAstat-Dx ME Panel apuntaban a 6 posibles reacciones cruzadas con dianas fuera del panel (enumeradas en la Tabla 4).

Tabla 4. Posibles reacciones cruzadas del análisis informático.

Microrganismo fuera del panel	Señal en el panel
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amylolentus</i>	
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* El riesgo de reactividad cruzada del análisis informático no se confirmó mediante pruebas *in vitro*.

Resultados del análisis *in vitro*

A fin de demostrar el rendimiento de especificidad analítica del QIAstat-Dx ME Panel en los patógenos que podrían estar presentes en la muestra clínica pero que no están cubiertos por el contenido del panel, se analizó una selección de patógenos con posible reactividad cruzada (análisis fuera del panel). Además, la especificidad y la ausencia de reactividad cruzada con patógenos que forman parte del QIAstat-Dx ME Panel se han evaluado en títulos más altos (prueba en el panel).

Las muestras (20 cepas del panel y 109 no incluidas en él) se prepararon inoculando microorganismos que pueden causar reactividad cruzada a una matriz de LCR artificial en 10⁵ TCID₅₀/ml en el caso de las dianas víricas, en 10⁵ UFC/ml en el de las dianas fúngicas y 10⁶ UFC/ml en el de las dianas bacterianas, o la concentración más alta posible con base en la solución de partida del microorganismo.

En la Tabla 5a y en la Tabla 5b se detallan todas las cepas sometidas a análisis de exclusividad.

Tabla 5a. Lista de patógenos analizados en panel con especificidad analítica (exclusividad)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
Bacterias	<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC 19115

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	Zeptomatrix 0804351
	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, especie A. Cepa Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Virus Coxsackie B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Virus Coxsackie A17, especie C. Cepa G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
Virus	Virus del herpes simple tipo 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Virus del herpes simple tipo 2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Virus del herpes humano tipo 6	VHH-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Parechovirus humano	Serotipo 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Virus de la varicela-zóster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Hongos (levaduras)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabla 5b. Lista de patógenos analizados no incluidos en el panel con especificidad analítica (exclusividad)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
Bacterias	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [cepa Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (no K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Suecia 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82,33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA cepa PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Cepa de agrupación C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Cepa aislada en la clínica	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
Virus	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoide 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Poliomavirus BK	N/A	ATCC VR-837
	Coronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavirus NL63	NL63 (Ámsterdam I)	BEI Resources NR-470
	Coronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Virus del dengue (tipo 2)*	Guinea C nueva	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Virus de Epstein-Barr	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Virus de la hepatitis B (VHB)*	N/A	ZeptoMetrix 0810031C
	Virus de la hepatitis C (VHC)*	N/A	ZeptoMetrix 0810032C
	Virus del herpes humano tipo 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Virus del herpes humano tipo 8	N/A	ZeptoMetrix 0810104CF
	Virus de la inmunodeficiencia humana*	ARN cuantitativo sintético del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)	ATCC VR-3245SD
	Rinovirus humano A1b	2060	ATCC VR-1559
	Rinovirus humano A16	11757	ATCC VR-283
	Rinovirus humano B3	FEB	ATCC VR-483
	Rinovirus humano B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Gripe A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Gripe A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Gripe A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	Gripe B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavirus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Virus del sarampión	Edmonston	ATCC VR-24
	Virus de la parotiditis	Jones	ATCC VR-1438
	Virus del Nilo Occidental*	1986	ATCC VR-3274SD
	Virus paragripal 2	Greer	ATCC VR-92
	Virus paragripal 4	N/A	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Virus respiratorio sincicial	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (rotavirus Rhesus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Virus de la rubéola	N/A	ZeptoMetrix 0810048CF
	Virus de la encefalitis de San Luis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
Hongos (levaduras)	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N/A	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Criptococcus laurentii</i> var. fl avescens (Saito) Lodder et Kr egervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Hongos	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
	<i>Naegleria fowleri</i> *	ADN genómico de <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
Parásito	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupo 2	ATCC 50611

* Se recurrió a ADN sintético cuantitativo o material inactivado debido a la clasificación del patógeno en el grupo de peligro III.

** Máxima concentración posible debido a restricciones de stock.

Todos los microorganismos patógenos del panel dieron como resultado una detección específica, y todos los microorganismos patógenos no incluidos en él que se analizaron mostraron un resultado negativo y no se observó reactividad cruzada en el QIAstat-Dx ME Panel, salvo en el caso de los patógenos que se recogen en la tabla que aparece a continuación (Tabla 6). Los microorganismos patógenos que presentan reactividad cruzada con el panel y la concentración más baja en la que se detecta reactividad cruzada se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6. Muestras que presentan reactividad cruzada con el panel QIAstat-Dx ME

Diana de QIAstat-Dx ME Panel	Microrganismos con posible reactividad cruzada	Concentración de reacción cruzada reclamada en las instrucciones de uso
Mycoplasma pneumoniae	Propionibacterium acnes	≥1,00E+04 UFC/ml
	Mycoplasma genitalium	≥1,00E+06 UFC/ml
Haemophilus influenzae	Haemophilus haemolyticus	≥1,00E+03 UFC/ml
Cryptococcus neoformans/gattii	Cryptococcus wingfieldii = Tsuchiyaea wingfieldii	≥1,00E+01 UFC/ml
	Cryptococcus flavescens = Papiliotrema flavescens	≥4,00E+03 UFC/ml
	Cryptococcus amyloletus	≥1,00E+01 UFC/ml

Infecciones concomitantes

Se analizaron muestras combinadas que contenían una mezcla de dos dianas distintas añadidas en concentraciones altas y bajas a LCR artificial. La selección de bacterias, virus y levaduras patógenas y las combinaciones de dianas analizadas se basó en la relevancia clínica. Se analizaron tres réplicas por muestra.

El análisis de infecciones concomitantes demostró que cuando hay al menos dos microorganismos patógenos del QIAstat-Dx ME Panel de diferentes concentraciones en una muestra, el ensayo puede detectar todas las dianas. En la Tabla 7 se muestra un resumen de las mezclas finales de infecciones concomitantes en las que el analito positivo alto no inhibe al analito positivo bajo.

Tabla 7. Mezclas de infecciones concomitantes analizadas en las que la concentración del analito positivo alto no inhibe al analito positivo bajo.

Analito positivo bajo		Analito positivo alto	
Patógeno	Concentración	Patógeno	Concentración
Escherichia coli K1	3,30E+02 UFC/ml	Haemophilus influenzae	1,00E+06 UFC/ml
Haemophilus influenzae	9,48E+02 UFC/ml	Escherichia coli K1	1,00E+06 UFC/ml
Mycoplasma pneumoniae	2,84E+02 UFC/ml	VHS-1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml

Analito positivo bajo		Analito positivo alto	
Patógeno	Concentración	Patógeno	Concentración
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 UFC/ml	VHS-2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
VHS-2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml
VHH-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 UFC/ml	VHH-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 UFC/ml	VHS-1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 UFC/ml	Citomegalovirus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 UFC/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 UFC/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 UFC/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 UFC/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 UFC/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 UFC/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 UFP/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 UFC/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 UFC/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/ml
VZV	1,62E+02 cop/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 UFC/ml	VZV	1,00E+06 cop/ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 UFC/ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Citomegalovirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml

Analito positivo bajo		Analito positivo alto	
Patógeno	Concentración	Patógeno	Concentración
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHH-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	VHS-1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	VHH-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 UFC/ml	VHS-2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 UFC/ml

Reproducibilidad

Para evaluar la reproducibilidad se siguió un esquema multicéntrico consistente en el análisis de muestras negativas y positivas en tres centros de estudio diferentes con distintas variables del flujo de trabajo, como los centros, los días, los instrumentos, los operadores y los lotes de cartucho, que podrían repercutir en la precisión del sistema. Las muestras negativas fueron de LCR artificial. Las muestras positivas combinadas consistieron en LCR artificial enriquecido con un panel representativo de patógenos que cubría todos los tipos detectados por el QIAstat-Dx ME Panel (es decir, virus ARN, bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y levaduras) en el límite de detección (1 × LoD) y en una concentración de 3 × LoD. Por cada centro, se realizaron análisis en 5 días no consecutivos por mezcla con 6 duplicados por día por mezcla (lo que significa un total de 90 muestras por diana, concentración y centro), un mínimo de 9 analizadores QIAstat-Dx Analyzer diferentes por centro y como mínimo 3 operadores en cada día de análisis.

El análisis de la reproducibilidad se diseñó para evaluar las variables críticas que pueden influir en el rendimiento del QIAstat-Dx ME Panel en el contexto de su rutina y uso previsto.

La Tabla 8 resume los resultados en concentraciones de 3 x LoD y 1 x LoD donde se observa que la tasa de detección de todos los objetivos fue del 100 % y ≥98 %, respectivamente. Todas las muestras negativas arrojaron un resultado negativo el 100 % de las veces.

Tabla 8. Proporción de resultados de reproducibilidad positivos verdaderos a 1 x LoD y 3 x LoD.

Variable(s) de agrupamiento		Proporción			Límite de confianza del 95 % bilateral	
Diana	Concentración	Centro	Fracción	Porcentaje	Inferior	Superior
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Enterovirus	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Escherichia coli K1</i>	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Virus del herpes simple tipo 2	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %

Variable(s) de agrupamiento	Concentración	Centro	Proporción		Límite de confianza del 95 % bilateral	
			Fracción	Porcentaje	Inferior	Superior
Diana		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 × LoD	1	29/30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	1 × LoD	1	29/30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todo	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Repetibilidad

En el estudio de repetibilidad se analizó el mismo panel de muestras de acuerdo con un esquema en un solo centro. El análisis de la repetibilidad estaba diseñado para evaluar la precisión de un QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en condiciones similares (intralaboratorio). El estudio de repetibilidad se evaluó con las mismas muestras que se utilizaron para las pruebas de reproducibilidad en el centro 1.

La Tabla 9 resume los resultados en concentraciones de 3 × LoD y 1 × LoD donde se observa que la tasa de detección de todos los objetivos fue ≥98 % y ≥93 %, respectivamente. Todas las muestras negativas arrojaron un resultado negativo el 100 % de las veces.

Tabla 9. Proporción de resultados de repetibilidad positivos verdaderos a 3 × LoD y 1 × LoD.

Variable(s) de agrupamiento	Concentración	Proporción		Límite de confianza del 95 % bilateral	
		Fracción	Porcentaje	Inferior	Superior
Diana					
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Enterovirus	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
<i>Escherichia coli K1</i>	1 × LoD	56/60	93,33 %	83,80 %	98,15 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Virus del herpes simple tipo 2	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Contaminación por arrastre

Se efectuó un estudio de contaminación por arrastre para evaluar la posible aparición de contaminación cruzada entre series consecutivas al usar el QIAstat-Dx ME Panel en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Se analizaron muestras patógenas de LCR, alternando muestras positivas altas (10^4 – 10^6 microorganismo/ml) y muestras negativas, en dos instrumentos QIAstat-Dx Analyzer 1.0. No se observó arrastre entre las muestras en el QIAstat-Dx ME Panel, lo que mostró que el diseño del sistema y las prácticas recomendadas de manipulación y análisis de las muestras son eficaces a la hora de evitar resultados inesperados a causa de arrastre o contaminación cruzada entre las muestras.

Sustancias interferentes (especificidad analítica)

Se evaluó el efecto de las posibles sustancias interferentes en la detectabilidad de los microorganismos del QIAstat-Dx ME Panel. Las sustancias analizadas en el estudio incluían tanto sustancias endógenas como exógenas que suelen encontrarse o introducirse en las muestras de LCR durante la recogida de la muestra.

Todos los organismos diana del QIAstat-Dx ME Panel se analizaron a $3 \times \text{LoD}$ en una matriz de LCR artificial y el análisis se realizó por triplicado. Las posibles sustancias interferentes se añadieron a las muestras en un nivel que se estimó superior a la concentración de la sustancia que probablemente se encontraría en una muestra de LCR.

Todas las posibles sustancias interferentes endógenas y exógenas se han evaluado y se ha confirmado que no interfieren con ninguno de los ensayos diana del panel a las concentraciones posiblemente presentes en las muestras clínicas. Esto se cumple excepto para la lejía y el ADNg, para los que se observaron interferencias y, por tanto, se ha determinado la concentración más baja de las sustancias que causa interferencias.

En la Tabla 10 se proporcionan los resultados del análisis de las sustancias interferentes.

Tabla 10. Resumen de los resultados de los análisis de sustancias interferentes.

Sustancia analizada	Concentración analizada	Resultado
Sustancias endógenas		
Sangre humana	10 % (v/v)	Sin interferencia
ADNg	20 µg/ml	Interferencia
	2,0 µg/ml	Sin interferencia
D(+)-glucosa	10 mg/ml	Sin interferencia
L-lactato (Na)	2,2 mg/ml	Sin interferencia
Inmunoglobulina G (humana)	20 mg/ml	Sin interferencia
Albúmina (humana)	30 mg/ml	Sin interferencia
Células mononucleares de sangre periférica	10 000 células/µl	Sin interferencia
Sustancias exógenas		
Clorhexidina	0,4 % (p/v)	Sin interferencia
Etanol	7 % (v/v)	Sin interferencia
Lejía	1 % (v/v)	Interferencia
	0,1 % (v/v)	Interferencia
	0,01 % (v/v)	Sin interferencia
Aciclovir	69 µg/ml	Sin interferencia
Anfotericina B	5,1 µg/ml	Sin interferencia
Ampicilina	210 µg/ml	Sin interferencia
Ceftriaxona	840 µg/ml	Sin interferencia
Cefotaxima	645 µg/ml	Sin interferencia
Ganciclovir	25 µg/ml	Sin interferencia
Gentamicina	30 µg/ml	Sin interferencia
Meropenem	339 µg/ml	Sin interferencia
Vancomicina	180 µg/ml	Sin interferencia
Voriconazol	11 µg/ml	Sin interferencia
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Sin interferencia
Microrganismos no diana		
Virus de Epstein-Barr	1,00E+05 cp/ml	Sin interferencia

Sustancia analizada	Concentración analizada		Resultado
Gripe A H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Sin interferencia
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06	UFC/ml	Sin interferencia
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06	UFC/ml	Sin interferencia
<i>Escherichia coli</i> (no K1)	1,00E+06	UFC/ml	Sin interferencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06	UFC/ml	Sin interferencia
Virus del sarampión	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Sin interferencia

Nota: También se analizó la posible interferencia de todos los disolventes o tampones utilizados en la preparación de sustancias interferentes, y no se detectó ninguna.

Apéndice 2: Rendimiento clínico

El rendimiento clínico que se muestra a continuación se demostró con el instrumento QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 emplea los mismos módulos analíticos que QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Por lo tanto, el rendimiento no se ve afectado por el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Las características de rendimiento del panel QIAstat-Dx ME Panel se evaluaron mediante un estudio de rendimiento clínico, observacional, prospectivo y retrospectivo, multicéntrico, en el que se analizaron muestras residuales de líquido cefalorraquídeo (LCR) frescas y congeladas obtenidas mediante punción lumbar de pacientes con signos y síntomas de meningitis o encefalitis. El estudio se llevó a cabo en 13 centros de estudio geográficamente diversos: diez (10) centros en EE. UU. y tres (3) centros europeos.

Entre marzo de 2022 y marzo de 2023, se inscribieron un total de 1737 muestras prospectivas de LCR residual en el estudio clínico. De ellos, 205 tuvieron que retirarse. La razón más común por la que se retiraron las muestras fue no cumplir con los criterios de idoneidad. Además, algunas muestras prospectivas no pudieron incluirse en el análisis de concordancia debido a la falta de datos. El conjunto de datos final consistió en 1526 muestras prospectivas, de las cuales 553 (36,2 %) se congelaron antes de la prueba y 973 (63,8 %) se analizaron frescas (Tabla 11).

Tabla 11. Resumen demográfico de muestras prospectivas en la evaluación clínica del panel QIAstat-Dx ME

Grupo de muestras	Variable	Subgrupo	N	%
Prospectivas (frescas)	Grupo de edad	<1 año	136	14,0
		De 1 a 17 años	87	8,9
		De 18 a 44 años	284	29,2
		De 45 a 64 años	267	27,4
		De 65 a 84 años	187	19,2
		≥85 años	11	1,1
		Desconocido	1	0,1
	Sexo	Femenino	498	51,2
		Masculino	475	48,8
Prospectivas (congeladas)	Grupo de edad	<1 año	27	4,9
		De 1 a 17 años	41	7,4
		De 18 a 44 años	133	24,1
		De 45 a 64 años	175	31,6
		De 65 a 84 años	156	28,2
		≥85 años	20	3,6
		Desconocido	1	0,2
	Sexo	Femenino	271	49,0
		Masculino	281	50,8
		No disponible	1	0,2

Las muestras de LCR residuales se analizaron con el panel QIAstat-Dx ME Panel y dos tipos de métodos de comparación (una comparación molecular autorizada por la FDA y con marcado CE y dos PCR de punto final validadas seguidas de una secuenciación bidireccional (BDS) de dianas seleccionadas). Todas las dianas se compararon con el método molecular aprobado por la FDA/con marcado CE, excepto *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma pneumoniae*, que se compararon con dos PCR de punto final validadas seguidas de una secuenciación bidireccional de las dianas seleccionadas (Tabla 12). La atención estándar del análisis varió en todos los centros, pero contenía un cultivo bacteriano, una PCR, métodos moleculares y con marcado CE aprobados por la FDA y detección y cultivo de

antígenos de *Cryptococcus*. Se recopilaron los resultados del cultivo de tratamiento estándar para que se pudiera llevar a cabo una evaluación de la sensibilidad y la especificidad clínicas y se investigaron en casos de resultados discordantes. También se hicieron análisis de discordancia con ensayos de PCR únicos desarrollados en laboratorio seguidos de una secuenciación bidireccional de las dianas seleccionadas.

Todas las muestras se probaron en comparación con el método molecular aprobado por la FDA/con marcado CE; sin embargo, la cantidad de muestras analizadas en comparación con cada conjunto de dos PCR de punto final validadas seguidas de una secuenciación bidireccional de las dianas seleccionadas fue menor debido a las restricciones del volumen del LCR. Se evaluaron un total de 1524 muestras extraídas prospectivamente frente a un comparador molecular aprobado por la FDA. Se evaluaron un total de 1372 muestras extraídas prospectivamente frente a dos PCR de punto final validadas de *Mycoplasma pneumoniae* seguidas de una secuenciación bidireccional. Se evaluaron un total de 1373 muestras extraídas prospectivamente frente a dos PCR de punto final validadas de *Streptococcus pneumoniae* seguidas de una secuenciación bidireccional. Se evaluaron un total de 1291 muestras extraídas prospectivamente frente a dos PCR de punto final validadas de *Streptococcus pyogenes* seguidas de una secuenciación bidireccional.

Tabla 12. Métodos de comparación de la evaluación clínica de QIAstat-Dx ME Panel

Dianas	Método de comparación
<i>Escherichia coli</i> K1	Análisis molecular autorizado por la FDA y con marcado CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Dos PCR de punto final validadas seguidas de secuenciación bidireccional
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Virus del herpes humano tipo 6	Análisis molecular autorizado por la FDA y con marcado CE
Enterovirus	
Parechovirus humano	

Dianas

Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans (no diferenciado)
Citomegalovirus
Virus del herpes simple tipo 1
Virus del herpes simple tipo 2
Virus de la varicela-zóster

Método de comparación

Algunos de los analitos de QIAstat-Dx ME Panel tenían una prevalencia baja y no se encontraron en cantidades suficientemente altas durante el primer estudio prospectivo para demostrar adecuadamente el rendimiento clínico. Para complementar los resultados del estudio clínico prospectivo, se llevó a cabo una evaluación de muestras retrospectivas archivadas congeladas positivas. Las muestras seleccionadas para la prueba habían dado positivo previamente para una de las siguientes dianas de QIAstat-Dx ME Panel en el laboratorio clínico mediante el método de atención estándar: Las pruebas de muestras archivadas se combinaron con las de muestras prospectivas en los centros clínicos para garantizar el método ciego. Se incluyeron en el estudio un total de 195 muestras archivadas retrospectivas. Se excluyeron del análisis cincuenta y cinco (55) muestras archivadas. Se utilizaron un total de 140 muestras archivadas evaluables en el análisis para respaldar la evaluación del rendimiento del panel QIAstat-Dx ME Panel y en la Tabla 13 se facilita un resumen de la información demográfica de las muestras archivadas.

Tabla 13. Resumen demográfico de muestras archivadas evaluables para la evaluación clínica del panel QIAstat-Dx ME

Grupo de muestras	Variable	Subgrupo	N	%
Archivado	Grupo de edad	<1 año	13	9,3
		De 1 a 17 años	14	10,0
		De 18 a 44 años	34	24,3
		De 45 a 64 años	32	22,9
		De 65 a 84 años	39	27,9
		≥85 años	8	5,7
	Sexo	Femenino	78	55,7
		Masculino	62	44,3

En total, se evaluaron 1666 muestras (1526 recogidas prospectivamente y 140 muestras de archivo preseleccionadas) en el estudio clínico.

Se calcularon la sensibilidad o el porcentaje de concordancia positiva (PCP) y la especificidad o el porcentaje de concordancia negativa (PCN) de los estudios clínicos prospectivos y retrospectivos combinados.

La sensibilidad clínica o el porcentaje de concordancia positiva (PCP) se calculó como $100 \% \times (PV/[PV + NF])$. Verdadero positivo (VP) indica que tanto el panel QIAstat-Dx ME Panel como el método de comparación arrojaron un resultado positivo en el patógeno específico. Falso negativo (FN) indica que el resultado de QIAstat-Dx fue negativo mientras que el del método de comparación fue positivo en el patógeno específico. La especificidad o porcentaje de concordancia negativa (PCN) se calculó como $100 \% \times (VN/[VN + FP])$. Verdadero negativo (VN) indica que tanto el panel QIAstat-Dx Panel como el método de comparación arrojaron resultados negativos en el patógeno específico. Falso positivo (FP) indica que el resultado del panel QIAstat-Dx Panel fue positivo en el patógeno específico, pero el resultado del método de comparación fue negativo. Se calcularon los intervalos de confianza del 95 % bilaterales.

El porcentaje de concordancia positiva y el porcentaje de concordancia negativa del panel QIAstat-Dx ME Panel frente a los métodos de comparación en muestras clínicas (prospectivas y archivadas) se recogen por analito en la Tabla 14.

Tabla 14. Rendimiento clínico de las muestras del panel QIAstat-Dx ME Panel

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
Global						
Global	222/260	85,4 %	80,6 % 89,2 %	25712/25736	99,9 %	99,9 % 99,9 %
Bacterias						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7 %	30,0 % 90,3 %	1658/1658	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9 %	62,3 %- 98,4 %	1650/1653	99,8 %	99,5 %- 99,9 %

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 %- 96,4 %	1659/ 1659	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1482/ 1482	100,0 %	99,7 %- 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	4/4	100,0 %	51,0 %- 100,0 %	1659/ 1660	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %- 100,0 %	1652/ 1652	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %- 100,0 %	1463/ 1469	99,6 %	99,1 %- 99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/A	N/A	1401/ 1401	100,0 %	99,7 %- 100,0 %
Bacterias, global	46/50	92,0 %	81,2 %- 96,8 %	12624/ 12634	99,9 %	99,9 %- 100,0 %
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/5	60,0 %	23,1 %- 88,2 %	1656/ 1659	99,8 %	99,5 %- 99,9 %
Enterovirus (EV)	31/33	93,9 %	80,4 %- 98,3 %	1630/ 1631	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Virus del herpes simple 1 (VHS-1)	10/12	83,3 %	55,2 %- 95,3 %	1652/ 1652	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
Virus del herpes simple 2 (VHS-2)	29/36	80,6 %	65,0 %- 90,2 %	1627/ 1628	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Parechovirus humano (HPeV)	4/8	50,0 %	21,5 %- 78,5 %	1655/ 1656	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6)	25/30	83,3 %	66,4 %- 92,7 %	1628/ 1634	99,6 %	99,2 %- 99,8 %
Virus de la varicela-zóster	62/71	87,3 %	77,6 %- 93,2 %	1593/ 1593	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
Virus, global	164/195	84,1 %	78,3 %- 88,6 %	11441/ 11453	99,9 %	99,8 %- 99,9 %

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
Hongos y levaduras						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (no diferenciado)	12/15	80,0 %	54,8 %- 93,0 %	1647/ 1649	99,9 %	99,6 %- 100,0 %
Hongos y levaduras en general	12/15	80,0 %	54,8 %- 93,0 %	1647/ 1649	99,9 %	99,6 %- 100,0 %

Se llevaron a cabo análisis de resolución en muestras donde había discordancia entre los resultados del QIAstat-Dx ME Panel y del método de comparación si quedaba suficiente volumen de las muestras. El método de resolución fue la comparación con los resultados de la atención estándar del análisis o el uso de ensayos de PCR únicos desarrollados en laboratorio seguidos de secuenciación bidireccional para objetivos seleccionados.

El porcentaje de concordancia positiva y el porcentaje de concordancia negativa del panel QIAstat-Dx ME Panel con respecto al método de comparación después de la resolución de la discrepancia se presentan por analito en la Tabla 15.

Tabla 15. Rendimiento clínico de las muestras del panel QIAstat-Dx ME Panel después de la resolución de la discrepancia.

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
Bacterias						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0 %	51,0 %- 100,0 %	1660/ 1660	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0 %	72,2 %- 100,0 %	1651/ 1654	99,8 %	99,5 %- 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 %- 96,4 %	1659/ 1659	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1482/ 1482	100,0 %	99,7 %- 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	4/4	100,0 %	51,0 %- 100,0 %	1659/ 1660	99,9 %	99,7 %- 100,0 %

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %- 100,0 %	1652/ 1652	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %- 100,0 %	1463/ 1469	99,6 %	99,1 %- 99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/A	N/A	1401/ 1401	100,0 %	99,7 %- 100,0 %

Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/3	100,0 %	43,9 %- 100,0 %	1658/ 1661	99,8 %	99,5 %- 99,9 %
Enterovirus (EV)	31/31	100,0 %	89,0 %- 100,0 %	1632/ 1633	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Virus del herpes simple 1 (VHS-1)	10/10	100,0 %	72,2 %- 100,0 %	1654/ 1654	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
Virus del herpes simple 2 (VHS-2)	29/31	93,5 %	79,3 %- 98,2 %	1632/ 1633	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Parechovirus humano (HPeV)	4/6	66,7 %	30,0 % 90,3 %	1657/ 1658	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6)	26/28	92,9 %	77,4 %- 98,0 %	1631/ 1636	99,7 %	99,3 %- 99,9 %
Virus de la varicela-zóster	62/66	93,9 %	85,4 %- 97,6 %	1598/ 1598	100,0 %	99,8 %- 100,0 %

Hongos y levaduras						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (no diferenciado)	12/12	100,0 %	75,8 %- 100,0 %	1650/ 1652	99,9 %	99,6 %- 100,0 %
Global	223/ 234	95,3 %	91,8 %- 97,4 %	25739/ 25762	99,9 %	99,9 %- 99,9 %

Sensibilidad y especificidad clínica determinadas mediante cultivo

La medición del rendimiento de la sensibilidad y especificidad se calculó solo en analitos bacterianos y fúngicos en los que se encontraban disponibles los resultados del cultivo de LCR estándar en el estándar de atención de las muestras clínicas prospectivas y archivadas. Estos datos se emplearon en los cálculos de rendimiento adicionales que se describen en la Tabla 16.

Tabla 16. Comparación de cultivos bacterianos o fúngicos en cuanto a la sensibilidad y especificidad diagnósticas de todas las muestras clínicas.

Patógeno	Sensibilidad (en comparación con el cultivo)			Especificidad (en comparación con el cultivo)		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
Bacterias						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7 %	20,8 %- 93,9 %	1125/ 1126	99,9 %	99,5 %- 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0 %	51,0 %- 100,0 %	1122/ 1125	99,7 %	99,2 %- 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0 %	30,1 %- 95,4 %	1125/ 1125	100,0 %	99,7 %- 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1129/ 1129	100,0 %	99,7 %- 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado) ^d	2/2	100,0 %	34,2 %- 100,0 %	1124/ 1127	99,7 %	99,2 %- 99,9 %
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0 %	34,2 %- 100,0 %	1126/ 1127	99,9 %	99,5 %- 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0 %	43,9 %- 100,0 %	1118/ 1126	99,3 %	98,6 %- 99,6 %
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	N/A	N/A	1128/ 1129	99,9 %	99,5 %- 100,0 %
Hongos y levaduras						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (no diferenciado) ^h	3/3	100,0 %	43,9 %- 100,0 %	155/157	98,7 %	95,5 %- 99,6 %

^a También se analizó una muestra de *Escherichia coli* K1 con resultado falso negativo mediante un ensayo molecular autorizado por la FDA y con marcado CE, y también arrojó un resultado negativo. No quedó volumen para seguir probando la muestra con la PCR validada y la secuenciación bidireccional. Se notificó que una muestra de *Escherichia coli* K1 con resultado falso positivo resultó positiva mediante un ensayo molecular autorizado por la FDA y con marcado CE.

^b Hubo tres resultados falsos positivos de *Haemophilus influenzae*; dos muestras arrojaron resultados negativos con un ensayo molecular aprobado por la FDA y con marcado CE y con PCR y secuenciación bidireccional. Una muestra arrojó un resultado positivo con el ensayo molecular aprobado por la FDA y con marcado CE.

^c El único falso negativo de *Listeria monocytogenes* arrojó un resultado positivo cuando se probó con un ensayo SoC LDT, pero arrojó un resultado negativo con el ensayo con PCR validada y secuenciación bidireccional.

^d Hubo tres falsos positivos en muestras de *Neisseria meningitidis* [encapsulada] cuando se compararon con el cultivo; una arrojó un resultado negativo con un SoC LDT, un método molecular aprobado por la FDA y con marcado CE y con el ensayo de PCR validada y secuenciación bidireccional. Una arrojó un resultado positivo con un método molecular aprobado por la FDA y con marcado CE y un SoC LDT; sin embargo, no quedó volumen suficiente para completar el ensayo de PCR validada y secuenciación bidireccional. La muestra restante dio positivo en el cultivo bacteriano, pero solo se identificó como un diplococo gramnegativo; un método molecular aprobado por la FDA y con marcado CE notificó un resultado positivo en este patógeno; sin embargo, no quedó volumen suficiente para completar el ensayo de PCR validada y secuenciación bidireccional.

^e Hubo una muestra con falso positivo en comparación con el cultivo bacteriano, que arrojó un resultado positivo con un método molecular aprobado por la FDA y con marcado CE, por lo tanto, no se llevó a cabo el análisis de PCR y secuenciación bidireccional.

^f Hubo ocho resultados falsos positivos en comparación con el cultivo bacteriano. En dos muestras no había disponible ningún resultado de PCR y secuenciación bidireccional con el que hacer la comparación. El análisis de cinco muestras con el método de comparación de PCR validada y secuenciación bidireccional arrojó resultados negativos y una muestra fue positiva con el método de comparación de PCR validada y secuenciación bidireccional.

^g Hubo un resultado falso positivo cuando se hizo la comparación con el cultivo bacteriano; la muestra se analizó con el ensayo comparativo de PCR validada y secuenciación bidireccional, pero arrojó un resultado no concluyente.

^h Hubo dos muestras con resultados falsos positivos; una muestra, cuyo cultivo de hongos fue negativo, también se analizó con un ensayo molecular autorizado por la FDA y con marcado CE y arrojó un resultado positivo. No se llevó a cabo el análisis del antígeno criptococal en esta muestra en el momento de la extracción. La segunda muestra con resultado falso positivo arrojó un resultado negativo cuando se analizó con un ensayo molecular aprobado por la FDA y con marcado CE y su resultado también fue negativo con la prueba de antígeno criptocócico SoC.

Resumen de infecciones concomitantes

Entre las 1667 muestras que no se retiraron con un resultado QIAstat-Dx válido, 245 muestras (14,7 %) arrojaron resultados positivos en al menos un analito; mientras que las 1422 restantes (85,3 %) arrojaron resultados negativos. En total, 6 muestras positivas presentaron detecciones múltiples. Cada detección múltiple contenía dos microorganismos y se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17. Combinaciones de infecciones concomitantes según lo determinado por el panel QIAstat-Dx ME Panel.

Resultado de QIAstat-Dx ME	N.º de muestras
Virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) + Virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6)	2
Virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (no diferenciado)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + virus varicela zóster	1

Índice de éxito de las pruebas del panel QIAstat-Dx ME Panel

En total, 26 de 977 (2,7 %) muestras frescas prospectivas, 7 de 555 (1,3 %) muestras congeladas prospectivas y 3 de 176 (1,7 %) muestras archivadas no se consideraron aptas en los análisis iniciales. Se volvieron a analizar todas las muestras, salvo 5 (3 frescas prospectivas y 2 congeladas prospectivas), y el resultado fue apto tras el nuevo análisis, lo que arrojó un índice de éxito final del 99,7 % en las muestras frescas prospectivas, del 99,6 % en las muestras congeladas prospectivas y del 100,0 % en las muestras archivadas.

Pruebas de muestras artificiales

Se requirió una prueba de muestras artificiales para todas las dianas del panel, ya que no se obtuvieron suficientes muestras positivas en las labores de extracción prospectivas y de archivadas. Se prepararon muestras artificiales inoculando cinco cepas cuantificadas diferentes representativas de la diversidad genética de cada patógeno. En cada patógeno, la concentración se fabricó a $2 \times \text{LoD}$ (al menos 50 %) y se inoculó $5 \times \text{LoD}$ a muestras individuales y únicas examinadas de LCR negativo. Se analizaron las muestras artificiales junto con las muestras negativas con un método ciego. Los resultados se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18. Resumen del rendimiento de las muestras artificiales del panel QIAstat-Dx ME Panel.

Patógeno	Nivel de concentración	Frecuencia de resultados positivos	Proporción (%) de resultados positivos	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
<i>Escherichia coli</i> K1	2 × LoD	48/48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
	5 × LoD	37/37	100,0 %	90,6 %	100,0 %
	Total	85/85	100,0 %	95,7 %	100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 × LoD	57/57	100,0 %	93,7 %	100,0 %
	5 × LoD	36/36	100,0 %	90,4 %	100,0 %
	Total	93/93	100,0 %	96,0 %	100,0 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 × LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 × LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Total	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 × LoD	46/46	100,0 %	92,3 %	100,0 %
	5 × LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Total	85/86	98,8 %	93,7 %	99,8 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	2 × LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 × LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Total	85/88	96,6 %	90,5 %	98,8 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 × LoD	49/49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Total	88/88	100,0 %	95,8 %	100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 × LoD	55/57	96,5 %	88,1 %	99,0%
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Total	94/96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 × LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 × LoD	40/40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	Total	87/89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Citomegalovirus (CMV)	2 × LoD	46/50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %

Patógeno	Nivel de concentración	Frecuencia de resultados positivos	Proporción (%) de resultados positivos	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
Enterovirus (EV)	Total	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
	2 × LoD	48/49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Total	87/88	98,9 %	93,8 %	99,8 %
Virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1)	2 × LoD	50/52	96,2 %	87,0 %	98,9 %
	5 × LoD	45/47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	Total	95/99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Parechovirus humano (HPeV)	2 × LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Total	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (no diferenciado)	2 × LoD	41/41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5 × LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Total	79/79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

La proporción de resultados positivos fue ≥95 % en todas las muestras artificiales preparadas 2 × LoD y 5 × LoD en todos los analitos analizados.

Rendimiento del panel QIAstat-Dx ME Panel en todos los tipos de muestras

Los resultados en todos los patógenos diana obtenidos durante las pruebas de las muestras clínicas en los estudios prospectivos y retrospectivos, tras la resolución de las discordancias y la combinación del análisis de muestras artificiales, se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. Rendimiento del panel QIAstat-Dx ME Panel por analito en todos los tipos de muestras.

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
Panel general	1356/ 1388	97,7 %	96,8 % 98,4 %	42947/ 42997	99,9 %	99,8 %- 99,9 %
Bacterias						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0 %	95,9 %- 100,0 %	2720/ 2724	99,9 %	99,6 %- 99,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0 %	96,4 %- 100,0 %	2703/ 2710	99,7 %	99,5 %- 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7 %	90,8 %- 98,9 %	2722/ 2722	100,0 %	99,9 %- 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8 %	93,7 %- 99,8 %	2545/ 2545	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	89/92	96,7 %	90,8 %- 98,9 %	2720/ 2721	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0 %	96,3 %- 100,0 %	2710/ 2714	99,9 %	99,6 %- 99,9 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1 %	93,5 %- 99,5 %	2516/ 2522	99,8 %	99,5 %- 99,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8 %	92,2 %- 99,4 %	2461/ 2461	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
Bacterias, global	748/759	98,6 %	97,4 %- 99,2 %	21097/ 21119	99,9 %	99,8 %- 99,9 %
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	88/92	95,7 %	89,3 %- 98,3 %	2718/ 2721	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Enterovirus (EV)	118/119	99,2 %	95,4 %- 99,9 %	2690/ 2695	99,8 %	99,6 %- 99,9 %
Virus del herpes simple 1 (VHS-1)	105/109	96,3 %	90,9 %- 98,6 %	2703/ 2705	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Virus del herpes simple 2 (VHS-2)	29/31	93,5 %	79,3 %- 98,2 %	2780/ 2782	99,9 %	99,7 %- 100,0 %

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
Parechovirus humano (HPeV)	89/93	95,7 %	89,5 %- 98,3 %	2719/ 2720	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
Virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6)	26/28	92,9 %	77,4 %- 98,0 %	2773/ 2785	99,6 %	99,2 %- 99,8 %
Virus de la varicela-zóster	62/66	93,9 %	85,4 %- 97,6 %	2746/ 2747	100,0 %	99,8 %- 100,0 %
Virus, global	517/538	96,1 %	94,1 %- 97,4 %	19129/ 19155	99,9 %	99,8 %- 99,9 %
Hongos y levaduras						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (no diferenciado)	91/91	100,0 %	95,9 %- 100,0 %	2721/ 2723	99,9 %	99,7 %- 100,0 %
Hongos y levaduras en general	91/91	100,0 %	95,9 %- 100,0 %	2721/ 2723	99,9 %	99,7 %- 100,0 %

El PPA específico de la diana fue ≥ 95 % en todos los analitos del panel QIAstat-Dx ME Panel al evaluar el rendimiento en muestras prospectivas, retrospectivas archivadas y artificiales, salvo en el caso del PPA del virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2), el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) y el virus de la varicela zóster, que fueron del 93,5 %, 92,9 % y 93,9 %, respectivamente. El NPA fue $\geq 98,5$ % en todos los analitos del panel QIAstat-Dx ME Panel.

Conclusión

El panel QIAstat-Dx ME Panel demostró características de rendimiento clínico sólidas para ayudar en el diagnóstico de agentes específicos de meningitis o encefalitis. Los resultados deben utilizarse junto con otros datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.