

Rev. 01 junio de 2025

Instrucciones de uso del QIAstat-Dx® Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

IVD

Para uso diagnóstico *in vitro*

Estas instrucciones de uso sirven para:



REF

Versión

QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

6

691612

Versión 1

 0197



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

Índice

Uso previsto	4
Usuario previsto	5
Descripción y principio	6
Información sobre el patógeno	6
Resumen y explicación	18
Principio del procedimiento	20
Materiales suministrados	24
Contenido del kit	24
Componentes del kit	24
Materiales necesarios pero no suministrados	25
Plataforma y software	25
Advertencias y precauciones	26
Información de seguridad	26
Precauciones relacionadas con la notificación de acontecimientos de salud pública	30
Eliminación	31
Almacenamiento y manipulación de los reactivos	32
Estabilidad en uso	32
Manipulación y almacenamiento de material de muestra	33
Recogida de muestras	33
Protocolo	34
Control de calidad	34
Información sobre el control externo	34
Procedimiento: muestras de líquido cefalorraquídeo	34
Interpretación de los resultados	48
Interpretación del control interno	48
Visualización de los resultados con el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0	49
Visualización de curvas de amplificación	53
Visualización de los detalles de la prueba	56
Búsqueda de resultados de pruebas anteriores	58

Interpretación de resultados de microrganismos patógenos	66
Limitaciones	67
Características del rendimiento	71
Rendimiento analítico	71
Rendimiento clínico	110
Resumen de seguridad y rendimiento	128
Referencias	129
Guía para la resolución de problemas	138
Símbolos	139
Información de contacto	142
Apéndices	143
Apéndice A: Instalación del archivo de definición del ensayo	143
Apéndice B: Glosario	147
Apéndice C: Exclusión de garantías	149
Información para pedidos	150
Historial de revisiones del documento	151

Uso previsto

El QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel es una prueba de diagnóstico in vitro basada en real-time PCR, ácido nucleico, múltiple y cualitativa destinada a utilizarse con el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y el QIAstat-Dx Analyzer 2.0. El 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.

Se identifican y diferencian los siguientes microrganismos* con el QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (encapsulado), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus del herpes humano 6, enterovirus, parechovirus humano, virus de la varicela zóster y *Cryptococcus neoformans/gattii**.

El 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 microrganismos no incluidos en el QIAstat-Dx ME Panel. Esta prueba no detecta todos los agentes de infección del SNC. El o los microrganismos detectados pueden no ser la causa definitiva de la enfermedad. Los resultados negativos no descartan la infección del sistema nervioso central (SNC).

**Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* no se diferencian.

El QIAstat-Dx ME Panel no está previsto para el análisis de muestras obtenidas de productos sanitarios internos del SNC.

El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado para utilizarse junto con procedimientos diagnósticos habituales (p. ej., cultivos para realizar la recuperación de microrganismos, la determinación del serotipo y la prueba de la susceptibilidad a los antibióticos).

El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado exclusivamente para su uso diagnóstico *in vitro* por parte de los profesionales del laboratorio.

Usuario previsto

El QIAstat-Dx ME Panel se ha diseñado exclusivamente para su uso diagnóstico *in vitro* por parte de los profesionales del laboratorio.

Descripción y principio

Información sobre el patógeno

La meningitis y la encefalitis son enfermedades potencialmente devastadoras y pueden estar relacionadas con tasas significativas de morbilidad y mortalidad¹. La meningitis se define como la inflamación de las meninges, la encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral y la meningoencefalitis, como la inflamación de ambas zonas. Todas estas condiciones pueden estar causadas por bacterias, virus u hongos, aunque la encefalitis suele estar más asociada a la etiología vírica². Las presentaciones clínicas suelen ser no específicas; debido a que los pacientes suelen sufrir dolores de cabeza, alteración del estado mental y, en el caso de la meningitis, rigidez de nuca. El diagnóstico precoz es vital, ya que los síntomas pueden aparecer repentinamente y escalar hasta causar daño cerebral, pérdida de audición y/o del habla, ceguera o incluso la muerte. Dado que el tratamiento varía según la causa de la enfermedad, es necesario identificar un agente patógeno específico para ajustar el tratamiento en consecuencia.

El QIAstat-Dx ME Panel Cartridge permite detectar 16 patógenos bacterianos, víricos y fúngicos diana que causan signos y/o síntomas de meningitis y/o encefalitis. La prueba requiere un volumen de muestra pequeño y un tiempo de manipulación mínimo; los resultados estarán disponibles en menos de 80 minutos.

Los patógenos que se pueden detectar e identificar con el QIAstat-Dx ME Panel se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Patógenos detectados con el QIAstat-Dx ME Panel

Patógeno	Clasificación (tipo de genoma)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bacteria (ADN)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bacteria (ADN)

Tabla 1. Patógenos detectados con el QIAstat-Dx ME Panel (continuación)

Patógeno	Clasificación (tipo de genoma)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bacteria (ADN)
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Bacteria (ADN)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bacteria (ADN)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacteria (ADN)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bacteria (ADN)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bacteria (ADN)
Citomegalovirus	Virus del herpes (ADN)
Virus del herpes simple tipo 1	Virus del herpes (ADN)
Virus del herpes simple tipo 2	Virus del herpes (ADN)
Virus del herpes humano 6	Virus del herpes (ADN)
Enterovirus	Picornavirus (ARN)
Parechovirus humano	Picornavirus (ARN)
Virus de la varicela-zóster	Virus del herpes (ADN)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Levadura (ADN)

Escherichia coli K1

E. coli, un bacilo gramnegativo del orden Enterobacteriales, es uno de los organismos más comunes del tubo gastrointestinal. La mayoría de cepas de *E. coli* son inofensivas; sin embargo, las que expresan el polisacárido capsular K1 pueden causar infecciones extraintestinales^{3,4}. Las cepas de *E. coli* que poseen la cápsula K1 son predominantes (~80 %) entre aislados de líquido cefalorraquídeo de neonatos con meningitis⁵, y son responsables de ~40 % de las septicemias y ~80 % de los casos de meningitis en esta población, en la que se asocian con una tasa de mortalidad del 10-15 % y secuelas neurológicas en el 30-50 % de los casos⁶. La patogénesis de *E. coli* K1 implica la colonización de la mucosa en el tubo

gastrointestinal y la invasión del espacio intravascular⁷. Después de alcanzar un nivel del umbral de bacteriemia, *E. coli* K1 penetra en la barrera hematoencefálica (BHE) e invade el sistema nervioso central (SNC)⁷. Una vez que las bacterias penetran en el SNC, inducen la liberación de compuestos proinflamatorios y tóxicos, lo que comporta una mayor permeabilidad de la BHE y pleocitosis, y da como resultado meningitis⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae es un cocobacilo gramnegativo que se puede separar en cepas encapsuladas, de las cuales hay seis serotipos diferentes (de a a f), cada uno de los cuales expresa una cápsula de polisacárido única, así como cepas no encapsuladas o no tipificables⁹. La transmisión de *H. influenzae* se produce comúnmente a través de gotitas respiratorias¹⁰. Históricamente, el serotipo b de *H. influenzae* (Hib) ha sido la principal causa de meningitis bacteriana entre niños menores de 5 años. Sin embargo, en países con vacunas conjugadas contra Hib en los programas nacionales de inmunización, la incidencia ha disminuido más del 90 %¹¹⁻¹⁴. Tras la implementación de la vacunación contra Hib, el *H. influenzae* no tipificable causa actualmente la mayoría de las enfermedades invasivas en todos los grupos de edad¹⁰. *H. influenzae* no tipificable puede causar infecciones de oído en niños y bronquitis, pero también puede provocar una enfermedad invasiva¹⁰. El serotipo b es el más patógeno en seres humanos y puede provocar neumonía, bacteriemia, meningitis, epiglotitis, artritis séptica, celulitis, otitis media, pericarditis purulenta y, con menor frecuencia, endocarditis y osteomielitis¹⁰. Las infecciones con los serotipos restantes conducen a procesos patológicos similares¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes es una bacteria grampositiva, con forma de bastón y anaerobia facultativa¹⁵. De los 12 serotipos de *L. monocytogenes* identificados, más del 98 % de los aislados de listeriosis humana pertenecen a cuatro serotipos: 1/2a, 1/2b, 1/2c y 4b^{15,16}. La transmisión se produce principalmente a través de productos alimenticios contaminados, lo

que puede provocar grandes epidemias¹⁵, mientras que la transmisión de persona a persona puede ocurrir de madre a hijo en el útero o al nacer¹⁷. La listeriosis invasiva afecta predominantemente a mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas, ancianos y bebés, y puede causar enfermedades potencialmente mortales como septicemia y meningitis¹⁸. Aunque el número de infecciones por año es moderadamente bajo, aproximadamente 23 150 casos estimados a nivel mundial en 2010, la mortalidad entre los individuos infectados es alta, con 5463 muertes estimadas a nivel mundial en 2010, lo que representa el 26,6 % de todos los casos¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae es una pequeña bacteria de la clase Mollicutes que se caracteriza por la ausencia de una pared celular de peptidoglicano, lo que resulta en resistencia a muchas terapias antimicrobianas²⁰. *M. pneumoniae* es una causa importante de infecciones de las vías respiratorias y neumonía extrahospitalaria en todos los grupos de edad. Debido a sus síntomas leves, a menudo se la denomina “neumonía atípica”²⁰. Como las infecciones de *M. pneumoniae* están subdiagnosticadas, se calcula que el número de casos y fallecimientos asociados con *M. pneumoniae* son difíciles de identificar^{21,22}. Se calcula que el 25 % de los casos de *M. pneumoniae* implican afecciones extrarrespiratorias, siendo las enfermedades que atacan el sistema nervioso (tanto el periférico como el central) las más graves. Estos casos son una urgencia médica, ya que las neuropatías asociadas con *M. pneumoniae* del sistema nervioso central pueden provocar la muerte o problemas neurológicos persistentes con una repercusión significativa en la salud y una reducción no marginal de la calidad de vida²³. Desafortunadamente, *M. pneumoniae* es difícil de diagnosticar porque el cultivo es complicado y lento, y las pruebas serológicas solo son eficaces para la identificación cuando se dispone de suero para la fase aguda y la de convalecencia²³.

Neisseria meningitidis (encapsulado)

N. meningitidis, o meningococo, es un diplococo aeróbico gramnegativo y un importante patógeno causante de la meningitis bacteriana²⁴. Se han identificado trece serogrupos según la antigenicidad de la cápsula de polisacárido; los serogrupos A, B, C, W, Y y X son la causa de la mayoría de los casos de enfermedad invasiva²⁵. Por lo general, las cepas más invasivas de *N. meningitidis* están encapsuladas, ya que la cápsula proporciona resistencia a los anticuerpos del huésped y evita la fagocitosis^{24,26}. *N. meningitidis* de transporta de forma asintomática en la mucosa nasofaríngea en aproximadamente el 10 % de los individuos sanos y la transmisión se produce por gotitas de aerosol o secreciones de las personas colonizadas²⁷. Las infecciones causadas por esta bacteria pueden afectar a las personas de cualquier edad, pero la mayor incidencia se encuentra en bebés y adolescentes²⁸. La tasa de letalidad por caso de la enfermedad meningocócica es del 10-15 %, incluso con una terapia antibiótica adecuada²⁷. Con la introducción de las vacunas, las tasas de enfermedad meningocócica han ido disminuyendo en algunos países, como Estados Unidos y los Países Bajos^{29,30}, pero todavía se dan casos tanto esporádicos como epidémicos de *N. meningitidis* en países en los que aún no se ha introducido la vacunación meningocócica multivalente³¹.

Streptococcus agalactiae

Group B *Streptococcus* (estreptococo del grupo B, GBS) es un coco grampositivo. Se han identificado diez serotipos basados en polisacáridos y el 97 % de los casos se atribuyen a cinco serotipos (Ia, Ib, II, III y V)^{32,33}. El GBS puede provocar infecciones potencialmente mortales en neonatos y adultos inmunodeprimidos. En neonatos, pueden manifestarse enfermedades de aparición temprana (<7 días) y tardía (7-90 días) como bacteriemia, septicemia, neumonía y meningitis³⁴. En adultos, pueden manifestarse infecciones graves como bacteriemia e infecciones de tejidos blandos^{35,36}, pero el GBS es una causa poco común de meningitis bacteriana, que se presenta principalmente en personas con afecciones subyacentes, como un estado inmunodeprimido, pérdida de LCR y endocarditis³⁷. Es habitual que se transporte asintomáticamente el GBS en el tubo gastrointestinal y el aparato genital³⁴.

Dado que esta bacteria es una de las principales causas de consecuencias adversas maternas y neonatales en todo el mundo³⁸, la OMS recomienda la administración intraparto de antibióticos a las mujeres colonizadas por GBS durante el embarazo³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae es un diplococo grampositivo encapsulado con más de 90 serotipos conocidos identificados en función de las diferencias antigenicas en el polisacárido capsular⁴⁰. *S. pneumoniae* es una bacteria comensal nasal habitual que está presente en alrededor del 20-40 % de los niños y el 5-10 % de los adultos, pero también es una causa importante tanto de enfermedades de las mucosas como de enfermedades invasivas^{40,41} y una de las principales causas de meningitis bacteriana^{40,42}. La OMS calcula que alrededor de un millón de niños mueren cada año por enfermedad neumocócica⁴³. Si bien la introducción de vacunas conjugadas neumocócicas ha reducido drásticamente la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva, incluida la meningitis^{44,45,46}, los casos de meningitis neumocócica por serotipos que no se pueden vacunar están aumentando, lo que contrarresta el efecto general de la vacunación^{46,47,48}. Es preocupante que se hayan observado aumentos significativos en la prevalencia de resistencia a los antibióticos en serotipos que no se pueden vacunar, incluida la resistencia a la penicilina y la eritromicina⁴⁸. Actualmente, hay dos tipos de vacunas disponibles para *Streptococcus pneumoniae*: la vacuna conjugada antineumocócica 13 y la vacuna polisacárida antineumocócica 23, recomendadas para niños ≤2 y adultos ≥65 años, respectivamente. Además, se recomiendan las vacunas para las poblaciones de alto riesgo⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes es una bacteria grampositiva, también conocida como Group A *Streptococcus* (GAS), que se asocia con enfermedades graves que dan como resultado alta morbilidad y mortalidad⁴⁹. La infección por *S. pyogenes* puede ocurrir a través de la transmisión de persona a persona (saliva/secreciones nasales, contacto con la piel) o directamente del

medio ambiente a través de una barrera comprometida, como una lesión en la piel⁵⁰. Las infecciones por *S. pyogenes* del sistema nervioso central son relativamente poco frecuentes⁵¹, con estudios que informan de tasas de alrededor del 1 % de todos los casos de meningitis bacteriana causados por *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, pero se asocian con una mortalidad y morbilidad elevadas⁵⁴. En un estudio realizado en los Países Bajos entre 2006 y 2013, el GAS causó meningitis en 26 de 1322 pacientes con meningitis bacteriana extrahospitalaria. De esos 26 pacientes, 5 (19 %) murieron y 11 (52 %) de los 21 pacientes sobrevivientes sufrieron secuelas neurológicas⁵⁴. De manera similar, en un estudio brasileño se notificó una baja incidencia de meningitis por GAS entre la población pediátrica, pero una tasa de letalidad del 43 % entre 2003 y 2011⁵⁵. La infección por *S. pyogenes* puede causar tanto enfermedades localizadas no invasivas, tales como faringitis e impétigo, como enfermedades invasivas, como fascitis necrosante y síndrome de choque tóxico^{49,50}. Un tratamiento antibiótico inadecuado de *S. pyogenes* puede conllevar el desarrollo de fiebre reumática aguda⁵⁰. La prevalencia de la infección es mayor en niños que en adultos, pero la enfermedad en neonatos es poco común⁵⁶. Actualmente, no existe una vacuna para *S. pyogenes*, pero su desarrollo ha sido identificado como una prioridad por la WHO Initiative for Vaccine Research (Iniciativa de la OMS para la investigación de vacunas)⁵⁷.

Citomegalovirus

El CMV, también conocido como virus del herpes humano tipo 5, es un virus de ADN con envoltura, lineal y bicatenario que pertenece a la subfamilia beta de Herpesviridae^{58,59}. El CMV es un patógeno humano común que infecta al menos al 50-80 % de los adultos antes de los 40 años y que se transmite por contacto directo con fluidos corporales infecciosos⁶⁰. Por lo general, la infección por CMV es asintomática en individuos sanos o se manifiesta con síntomas que incluyen fiebre, dolor de garganta, fatiga, inflamación de los ganglios y, ocasionalmente, mononucleosis o hepatitis⁶⁰. Sin embargo, en individuos inmunodeprimidos y neonatos, la infección por CMV puede provocar una enfermedad sistémica con complicaciones⁵⁹. El CMV es la causa más común de infección congénita y puede causar una morbilidad significativa^{60,61}. Tras la infección primaria, el CMV establece un estado de

latencia principalmente en las células mieloídes, desde donde puede reactivarse por diversos estímulos, incluida la inmunosupresión debida a terapias o enfermedades^{58,59}. Si bien el CMV es una causa poco común de infección del SNC^{62,63}, los pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, pacientes con VIH con recuentos bajos de CD4 o receptores de trasplantes) tienen una mayor susceptibilidad al CMV invasivo, tanto por infección primaria como por reactivación de la enfermedad latente⁶³.

Virus del herpes simple 1/Virus del herpes simple 2

VHS-1 y VHS-2 son virus de ADN con envoltura, lineales y bicatenarios que pertenecen a la subfamilia alphaherpesviridae⁶⁴ y que comparten aproximadamente un 50 % de homología de secuencia⁶⁵. El VHS-1 y el VHS-2 pueden infectar los mismos tejidos y causar enfermedades similares, pero cada uno tiene predilección por zonas y enfermedades específicos. El VHS-1 se asocia predominantemente, pero no de manera exclusiva, con infecciones orales, mientras que el VHS-2 lo hace principalmente con lesiones genitales⁶⁶. En 2020, se calcula que 3800 millones de personas tenían infección por VHS-1 en cualquier zona, y que 519,5 millones de personas se vieron afectadas por el VHS-2 genital, lo que representa alrededor del 64,2 % de la población mundial menor de 50 años y el 13,3 % de las personas de entre 15 y 49 años, respectivamente⁶⁶.

En individuos inmunodeprimidos, la infección por VHS puede provocar complicaciones graves como encefalitis, meningitis y meningoencefalitis^{66,67}. Se calcula que el VHS causa entre el 11-22 % de las encefalitis víricas⁶⁷ y es una de las causas más comunes de encefalitis mortal en todo el mundo. La incidencia estimada de encefalitis por VHS es de 2,3 casos/millón de personas al año, y el VHS-1 es el responsable del 95 % de todos los casos⁶⁸. El VHS puede causar infección durante la infección primaria o por reactivación del virus latente dentro del sistema nervioso central^{64,69}. El VHS-2 también puede causar episodios recurrentes de meningitis, llamados meningitis de Mollaret⁶⁹. En ocasiones poco frecuentes, el VHS-1 y el VHS-2 pueden transmitirse de madre a hijo durante el parto y causar herpes neonatal⁶⁶.

Dada la gravedad de la encefalitis por VHS y las infecciones neonatales por VHS, las directrices indican que los resultados negativos de PCR deben evaluarse junto con todo los datos clínicos, incluidos los resultados de otras pruebas, y no deben usarse por sí solos para excluir la enfermedad por herpes invasivo e interrumpir la terapia^{70,71}.

Virus del herpes humano 6

El VHH-6A y VHH-6B son virus lineales y bicatenarios pertenecientes al género Roseolovirus de la subfamilia β -herpesvirus^{72,73}. El VHH-6 está omnipresente: más del 95 % de la población mundial adquiere seropositividad para VHH-6A, VHH-6B o ambas variantes en la edad adulta⁷⁴. Las infecciones por VHH-6B suelen ocurrir durante la infancia, típicamente antes de los tres años, y provocan síntomas generalmente leves, como fiebre, irritabilidad, diarrea, sarpullido y roséola^{72,75,76}. El VHH-6A está poco caracterizado epidemiológicamente, pero en general se cree que causa infecciones más tarde en la vida, con informes que lo vinculan tanto con infecciones asintomáticas como sintomáticas, y con una seroprevalencia variable en todo el mundo⁷⁴.

Como todos los herpesvirus, el VHH-6 establece una infección latente de por vida en sus huéspedes. A diferencia de otros virus del herpes humano, el VHH-6 puede integrarse en los cromosomas y transmitirse a través de la herencia mendeliana, lo que da como resultado ADN del virus en cada célula nucleada del cuerpo. Aproximadamente el 1 % de la población es portadora del VHH-6 cromosómicamente integrado (VHHci-6)⁷⁷.

El VHH-6 puede reactivarse, más comúnmente en individuos inmunodeprimidos, y está relacionado con enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, encefalitis), hepatitis, neumonitis y rechazo de órganos^{78,79}. Sin embargo, la detección del VHH-6 en el LCR puede suponer un desafío diagnóstico, ya que se ha observado con frecuencia la detección de latencia, reactivación subclínica o VHH-6 cromosómicamente integrado⁸⁰. No obstante, la identificación de laboratorio del VHH-6 en individuos inmunodeprimidos, pacientes que se someten a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o

niños inmunocompetentes con presentaciones o complicaciones atípicas puede ayudar a llegar a un diagnóstico final, siempre que los resultados del diagnóstico se interpreten dentro del contexto clínico del paciente^{81, 82}.

Enterovirus

Los enterovirus son un género de virus de ARN monocatenario de sentido positivo asociados con múltiples enfermedades humanas⁸³. El enterovirus puede transmitirse a través de la secreción nasofaríngea⁸⁴, y causan una amplia gama de enfermedades en los humanos, incluidas enfermedades respiratorias, gastrointestinales y del sistema nervioso central^{84,85}. Los síntomas suelen ser leves y pueden incluir fiebre, secreción nasal, tos, estornudos y dolores musculares⁸⁴. Sin embargo, las personas inmunodeprimidas y los niños con asma corren el riesgo de presentar síntomas graves por infecciones por enterovirus^{84,85}. Se calcula que los enterovirus causan el 1-4 % de los casos de encefalitis vírica⁸⁶, y son la causa más importante de meningitis vírica infantil, con estudios que indican que los enterovirus pueden ser responsables de hasta el 90 % de todos los casos en los que se identifica un agente etiológico⁸⁷. El enterovirus D68 y el enterovirus A71 (a veces denominado enterovirus no polio) se ha observado que están relacionados con secuelas neurológicas secundarias graves de la infección, incluidas meningitis aséptica, encefalitis, parálisis flácida aguda y mielitis flácida aguda⁸⁸. En 2014, una epidemia nacional de enterovirus D68 en Estados Unidos, en su mayoría en niños, provocó más de 1300 casos de infección grave confirmados por laboratorio⁸⁴. Durante esta epidemia, alrededor de 100 pacientes fueron diagnosticados con mielitis flácida aguda⁸⁶, y muchos de estos pacientes no se recuperaron completamente⁸⁹.

Parechovirus humano

El parechovirus humano (HPeV) es un pequeño virus de ARN sin envoltura de la familia Picornaviridae. Se han identificado diecinueve genotipos^{90,91}, con estudios serológicos que muestran que >90 % de los niños han sido infectados con al menos un tipo de HPeV a la edad de dos años⁹². El genotipo 1 del HPeV es el tipo más frecuente y, por lo general, causa

enfermedades gastrointestinales y respiratorias leves⁹³, mientras que el genotipo 3 se asocia habitualmente con presentaciones más graves, como enfermedades similares a la septicemia y meningitis, particularmente en niños menores de tres meses de edad^{91,93}. El HPeV es uno de los principales agentes etiológicos identificados de meningitis vírica en lactantes y, si bien suele tener buenas tasas de supervivencia, se informa de que está asociado con un posible deterioro del desarrollo neurológico, lo cual justifica una evaluación de seguimiento⁹⁴. La transmisión se produce por vía fecal-oral tanto en individuos infectados asintomáticos como sintomáticos⁹¹. Las infecciones por HPeV son poco frecuentes en niños mayores y adultos⁹³.

Virus de la varicela-zóster

El virus de la varicela zóster (VZV), también conocido como virus del herpes humano tipo 3, es un virus de ADN con envoltura, lineal y bicatenario que pertenece a la subfamilia alphaherpesviridae^{95,96}. La infección primaria causa varicela, durante la cual el VZV establece una infección latente en las neuronas ganglionares^{96,97}. En niños sanos, la varicela suele ser leve, autolimitante y sin complicaciones, y se caracteriza por fiebre, malestar y erupción pruriginosa que evoluciona de lesiones maculares a vesiculares⁹⁷. Los lactantes, adolescentes, adultos, personas inmunodeprimidas y mujeres embarazadas corren el riesgo de desarrollar una enfermedad más grave y tienen una mayor incidencia de complicaciones, como neumonía, encefalitis y varicela diseminada progresiva^{96,98}. La reactivación y replicación del VZV como resultado del aumento de la edad o la inmunosupresión causa herpes zóster (HZ; culebrilla) en los tejidos inervados por las neuronas implicadas. El HZ se caracteriza por dolor y erupción cutánea unilateral⁹⁵⁻⁹⁷, siendo la neuralgia posherpética la complicación más común. Otras complicaciones incluyen afectación oftálmica, sobreinfección bacteriana de lesiones, parálisis de nervios craneales/periféricos y afectación visceral, como meningoencefalitis, neumonitis, hepatitis y necrosis retiniana aguda⁹⁵⁻⁹⁷.

El VZV puede causar una amplia gama de diferentes manifestaciones del SNC, incluidas encefalitis, meningitis, cerebelitis, mielitis y síndrome de Ramsay Hunt⁹⁸. Se calcula que el VZV causa entre el 4-14 % de las encefalitis víricas y es la segunda causa más habitual de

meningitis vírica después del enterovirus en los países desarrollados⁹⁹. El VZV es muy contagioso y se transmite por gotitas respiratorias, aerosoles o contacto directo.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans y *Cryptococcus gattii* son hongos ambientales, y los dos agentes etiológicos de cryptococcosis¹⁰⁰. La infección es causada por la inhalación de células de levadura disecadas en el aire o posiblemente por basidiosporas producidas sexualmente¹⁰¹⁻¹⁰³. *C. neoformans* tiene distribución global y se encuentra por lo general en el suelo, en madera en descomposición, en huecos de árboles o en guano de aves^{101,102}. En individuos inmunocompetentes, las infecciones son mínimamente sintomáticas y se eliminan con rapidez^{101,104}. En individuos inmunodeprimidos, *C. neoformans* puede diseminarse desde los pulmones, atravesar la barrera hematoencefálica y provocar meningoencefalitis criptocócica¹⁰¹. Los síntomas de la meningitis criptocócica incluyen dolor de cabeza, fiebre, dolor de cuello, náuseas, vómitos, fotofobia y confusión o cambios en el comportamiento¹⁰³. *C. neoformans* es el patógeno fúngico oportunista del sistema nervioso central más común observado en pacientes VIH positivos, y la meningitis criptocócica se considera un indicador de enfermedad en el cumplimiento del SIDA¹⁰⁴. En pacientes que viven con VIH, se calcula que se producen anualmente 220.000 casos de meningitis criptocócica, que originan 181.000 muertes, principalmente en el África subsahariana¹⁰⁵.

C. gattii vive en el suelo y en ciertos árboles, principalmente en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo, pero también se ha encontrado en la Columbia Británica continental, la isla de Vancouver, el noroeste del Pacífico de EE. UU. (Oregón y Washington) y California¹⁰³. En estudios realizados en Australia, Papúa Nueva Guinea, Columbia Británica, Canadá y el noroeste del Pacífico de Estados Unidos, la tasa de mortalidad entre pacientes con infecciones por *C. gattii* varía entre el 13 % y el 33 %¹⁰⁶. Las infecciones por *C. gattii* pueden afectar tanto a huéspedes inmunodeprimidos como inmunocompetentes, con diversos factores de riesgo asociados identificados en diferentes regiones del mundo¹⁰⁷.

Resumen y explicación

Descripción del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

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.

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 el 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 y el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 cuentan con filtros de aire tanto para la entrada como para la salida de aire, 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.

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.

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:

- 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

Nota: El aumento en la fluorescencia, que indica la detección del analito diana, se detecta directamente dentro de cada cámara de reacción.

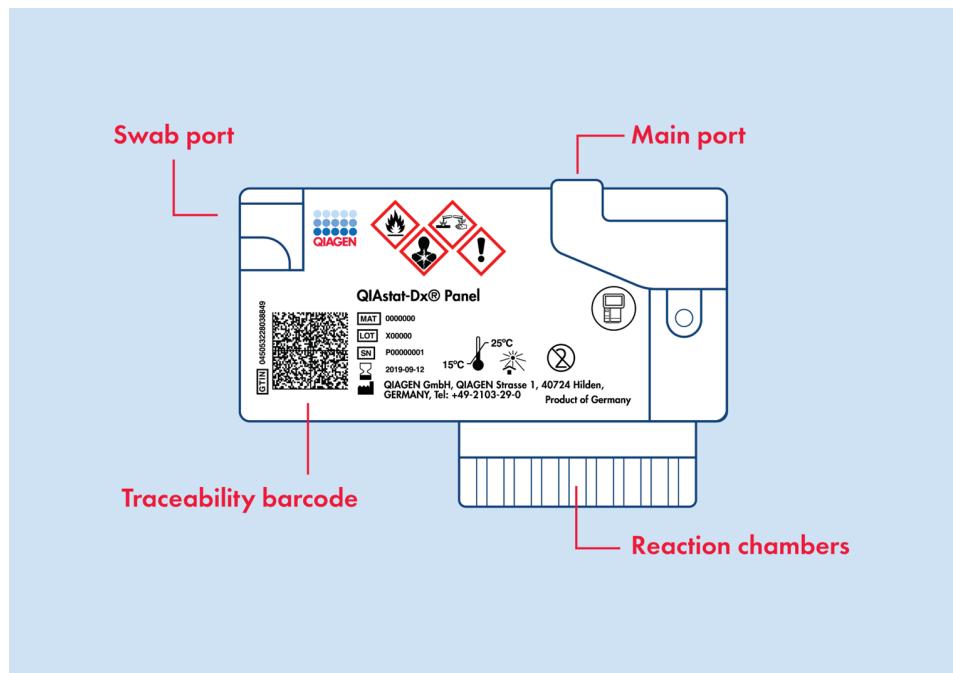


Figura 1. Diseño del QIAstat-Dx Panel Cartridge y sus características.

Nota: El puerto para hisopo no se utiliza para el ensayo del QIAstat-Dx ME Panel.

Principio del procedimiento

Descripción del proceso

Las pruebas de diagnóstico con el QIAstat-Dx ME Panel se realizan en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y QIAstat-Dx Analyzer 2.0 realizan automáticamente todos los pasos de preparación y análisis de las muestras. Las muestras se recogen y se cargan de forma manual en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Se utiliza una pipeta de transferencia para transferir la muestra al puerto principal (Figura 2).

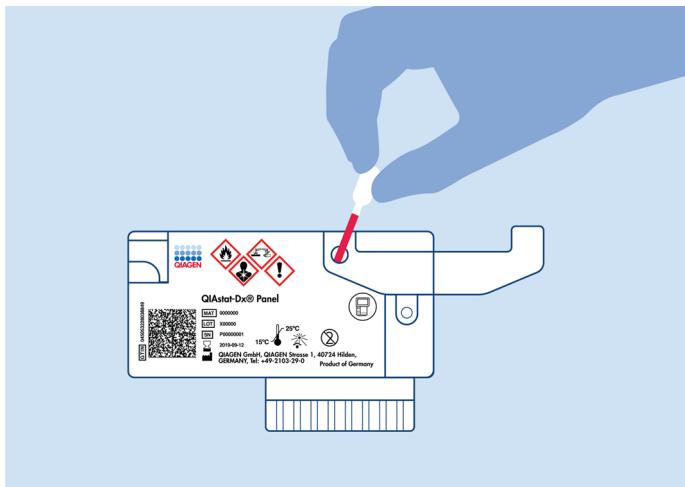


Figura 2. Dispensación de la muestra en el puerto principal.

Recogida de muestras y carga del cartucho

Las tareas de recolección de las muestras y su posterior carga en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge debe realizarlas personal formado en la manipulación segura de muestras biológicas.

Los pasos que debe llevar a cabo el usuario son los siguientes:

1. Recoger una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR).
 2. Escribir la información de la muestra manualmente o pegar una etiqueta de la muestra en la parte superior de un QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
 3. Cargar la muestra de LCR de forma manual en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Se transfieren 200 μ l de la muestra al puerto principal del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge con una de las pipetas de transferencia incluidas. Use pipetas estériles y graduadas alternativas en caso de que se hayan usado las seis pipetas incluidas en el kit.

Nota: Al cargar una muestra de LCR, el usuario realiza una comprobación visual a través de la ventana de inspección de muestras (consulte la imagen siguiente) para confirmar que la muestra líquida se ha cargado (Figura 3).

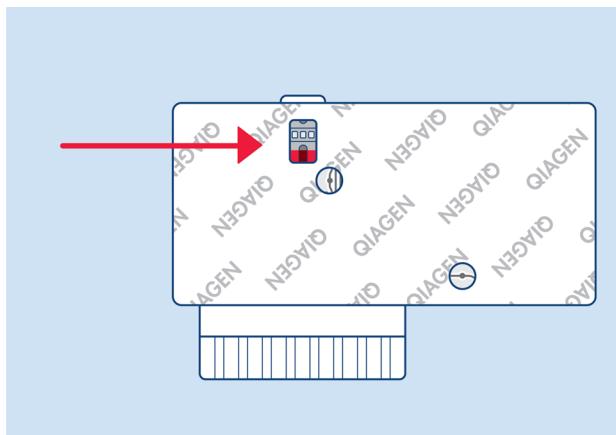


Figura 3. Ventana de inspección de muestras (flecha roja).

4. Escanear el código de barras de la muestra y el código QR del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
- Importante:** No escanee el código de barras del paquete del cartucho.
5. El QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se introduce en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Se inicia la prueba en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Preparación de las muestras y amplificación y detección de ácidos nucleicos

El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 realizan automáticamente la extracción, la amplificación y la detección de los ácidos nucleicos de la muestra.

1. La muestra se homogeniza y las células se lisan en la cámara de lisis del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, que incluye un rotor que gira a gran velocidad.
2. Los ácidos nucleicos se purifican a partir de la muestra lisada uniéndose a una membrana de sílice en la cámara de purificación del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en presencia de sales caótropas y alcohol.
3. Los ácidos nucleicos purificados se eluyen desde la membrana de la cámara de purificación y se mezclan con los productos químicos liofilizados de la PCR en la cámara química en seco del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. La mezcla de la muestra y los reactivos de la PCR se dispensa en las cámaras de PCR del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge que contienen los cebadores y las sondas liofilizados específicos del ensayo.
5. El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 generan los perfiles de temperatura óptimos para llevar a cabo una real-time RT-PCR múltiple eficaz y realizan las mediciones de fluorescencia en tiempo real para generar las curvas de amplificación.
6. El software del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpretan los datos obtenidos y los controles del proceso y generan un informe de la prueba.

Materiales suministrados

Contenido del kit

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

N.º de catálogo	691612
Número de pruebas	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Pipetas de transferencia)†	6

* Seis (6) cartuchos empaquetados por separado que contienen todos los reactivos necesarios para la preparación de las muestras y la real-time RT-PCR múltiple más control interno.

† Seis (6) pipetas de transferencia empaquetadas por separado para dispensar la muestra líquida en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Componentes del kit

A continuación se explican los principales componentes del kit:

Tabla 2. Principios activos

Reactivos	Principio activo	Concentración (% p/p)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge:	Control interno	40.000-60.000 UFC/cartucho
	Proteinasa K	≥0,1 %-<1 %
	Transcriptasa inversa	20-100 U/cartucho
	dNTP	1-5 mM
	ADN polimerasa	10-100 U/cartucho
	Cebadores específicos de la diana	100-1000 µM
	Sonda de detección marcada con fluoróforo específico de la diana	100-1000 µM

Materiales necesarios pero no suministrados

Plataforma y software

Importante: Antes de usar el producto, asegúrese de que los instrumentos se hayan verificado y calibrado siguiendo las recomendaciones del fabricante.

El QIAstat-Dx ME Panel está diseñado para su uso con el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o con el QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Antes de comenzar una prueba, asegúrese de contar con lo siguiente:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (al menos un módulo operativo y un módulo analítico) con la versión 1.4 o 1.5 del software * O BIEN el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (al menos un módulo operativo PRO y un módulo analítico) con la versión 1.6 o superior del software
- *Manual del usuario* del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (para uso con la versión 1.4 o 1.5 del software) O BIEN del *manual del usuario* del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (para uso con la versión 1.6 o posterior del software)
- Software del archivo de definición del ensayo del QIAstat-Dx más reciente para el QIAstat-Dx ME Panel instalado en el módulo operativo o en el módulo operativo PRO

Nota: La versión 1.6 o posterior del software de aplicación no se puede instalar en QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Los instrumentos del DiagCORE® Analyzer que funcionan con la versión 1.4 o 1.5 del software del QIAstat-Dx se pueden utilizar como alternativa a los instrumentos del QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Advertencias y precauciones

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.

- El QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se ha diseñado para su uso diagnóstico *in vitro*.
- El QIAstat-Dx ME Panel Cartridge está diseñado para que lo utilicen profesionales de laboratorio que hayan recibido formación en el uso del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Información de seguridad

- 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 Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (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-and-laboratory-networks/erlinet-biosafety).

- Los materiales de muestra y las muestras son potencialmente infecciosos. Siga los procedimientos de seguridad de su institución para manipular muestras biológicas. Deseche los residuos de muestras y ensayos conforme a los procedimientos de seguridad local.
- Lleve siempre el equipo de protección individual pertinente 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 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guidelines (M29) (Directrices aprobadas [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.
- El 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 transfiera las pipetas de acuerdo con todas las normativas y leyes en materia de salud y de seguridad nacionales, estatales y locales.

Información para emergencias

CHEMTREC

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

Precauciones

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-octilfenoxipolietoxietanol. ¡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. 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.

Precauciones de laboratorio

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:

- 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.
- 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 dañar el cartucho (consulte la “Información de seguridad” en la página 26 para obtener información sobre la manipulación de cartuchos dañados).

- Use guantes limpios para retirar los materiales de las cajas de envasado a granel y ciérrelas cuando no las use.

Debido a la naturaleza sensible de la detección de microrganismos 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 microrganismos patógenos (p. ej., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, 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.

Precauciones relacionadas con la notificación de acontecimientos de salud pública

Los organismos sanitarios públicos locales y estatales han publicado directrices para la notificación de las enfermedades observables en sus jurisdicciones, (p. ej., según Official Journal of the European Union 6.7.2018 L 170/1, en la lista se recogen la enfermedad de listeriosis, así como enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*) con el fin de determinar las medidas necesarias para la verificación de los resultados para identificar y rastrear brotes, así como de cara a su uso en las investigaciones 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.

Eliminación

Elimine los residuos peligrosos de conformidad con las normativas locales y nacionales. Esto también se aplica a los productos no utilizados. En caso de que el cartucho esté dañado, consulte la “Información de seguridad” en la página 26.

Siga las recomendaciones de la Hoja de datos sobre seguridad (SDS).

Almacenamiento y manipulación de los reactivos

Guarde los QIAstat-Dx ME Panel Cartridges en un lugar de almacenamiento limpio y seco a temperatura ambiente (15-25 °C). No retire los QIAstat-Dx ME Panel Cartridges ni las pipetas de transferencia de sus envases individuales hasta que vaya a utilizarlos. Una vez que se extrae el cartucho de la bolsa, debe protegerse de la luz solar. En estas condiciones, los QIAstat-Dx ME Panel Cartridges se pueden guardar hasta la fecha de caducidad impresa en el envase individual. La fecha de caducidad también se indica en el código de barras del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge y el ME Panel la lee cuando se introduce un cartucho en el instrumento para comenzar una prueba.

Debe prestar especial atención a las fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento impresas en las cajas y etiquetas de todos los componentes. No utilice componentes caducados o mal almacenados.

En caso de daños en el cartucho, consulte la sección “Información de seguridad” en la página 26.

Estabilidad en uso

Una vez abierto el envase del cartucho, la muestra se debe introducir dentro del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en el plazo de 30 minutos. Los cartuchos cargados con muestras deben cargarse en el QIAstat-Dx Analyzer en el plazo de 90 minutos.

No lo utilice si se ha conservado fuera de los valores especificados, si el embalaje se ha dañado o si se ven otros signos de deterioro o fallo de funcionamiento.

Manipulación y almacenamiento de material de muestra

El QIAstat-Dx ME Panel está diseñado para usarse 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 deben obtenerse y manipularse de acuerdo con los procedimientos recomendados. Utilice muestras de LCR recién recogido. Si no es posible realizar la prueba de manera inmediata, las condiciones de almacenamiento recomendadas para las muestras del LCR se enumeran a continuación:

- Temperatura ambiente (15-25 °C) hasta 24 horas
- Refrigeradas (2-8 °C) hasta 7 días

Recogida de muestras

La muestra de LCR debe obtenerse a través de una punción lumbar y no debe centrifugarse.

Protocolo

Control de calidad

En cumplimiento del sistema de gestión de calidad con certificación ISO de QIAGEN, cada lote del QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel se ha probado con las especificaciones predeterminadas para garantizar la uniformidad de la calidad de los productos.

Información sobre el control externo

Todos los requisitos y las pruebas externas de control de calidad deben realizarse en cumplimiento de las normativas locales, regionales y nacionales, o de las organizaciones acreditativas, y deben seguir los procedimientos del protocolo de calidad estándar del laboratorio del usuario.

Los controles en blanco no son aplicables al dispositivo porque es un cartucho desechable para una sola prueba. La empresa recomienda realizar pruebas periódicas de controles externos negativos y positivos, pero no se proporcionan controles con el QIAstat-Dx ME Panel.

Procedimiento: muestras de líquido cefalorraquídeo

Cuestiones importantes antes de comenzar

- Asegúrese de que todos los materiales requeridos, pero no proporcionados, estén disponibles.

- Seleccione el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (n.º de cat. 691612). La identificación del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se facilita mediante una barra de color gris en la etiqueta y un ícono que hace referencia al cerebro (consulte “Símbolos” en la página 139).

Manipulación de los reactivos

- Las pipetas de transferencia proporcionadas en el kit son de un solo uso. En caso de que las pipetas de transferencia se caigan o se contaminen debido a un error del usuario, utilice cualquier otra pipeta disponible en el mercado con un volumen mínimo de 200 µl.

Carga de una muestra en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

1. Limpie a fondo el área de trabajo con lejía al 10 % recién preparada (o un desinfectante adecuado) y luego, enjuague con agua.
2. Abra el envase de un QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tirando de las muescas para abrir situadas en los costados del embalaje (Figura 4).

Importante: Una vez abierto el envase, la muestra se debe introducir dentro del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en el plazo de 30 minutos. Los cartuchos con las muestras deben cargarse en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 en el plazo de 90 minutos.

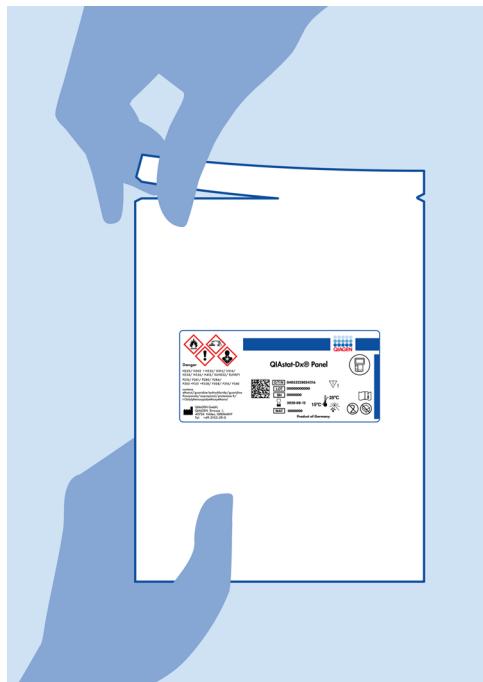


Figura 4. Apertura del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Retire el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge del envase y colóquelo con el código de barras de la etiqueta mirando hacia usted.
4. Escriba a mano los datos de la muestra, o coloque una etiqueta con los datos de la muestra, en la parte superior del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Asegúrese de que la etiqueta esté bien colocada y no impida abrir la tapa (Figura 5).

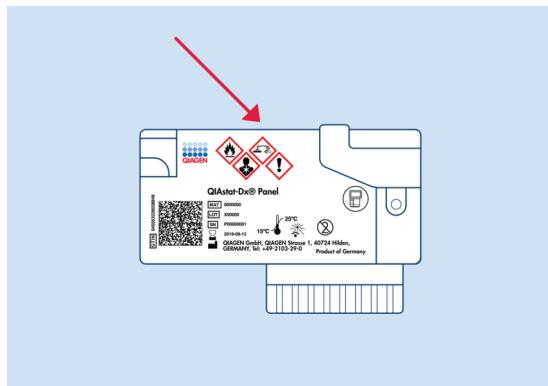


Figura 5. Colocación de los datos de la muestra en la parte superior del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

5. Abra la tapa de la muestra del puerto principal en la parte frontal del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figura 6).

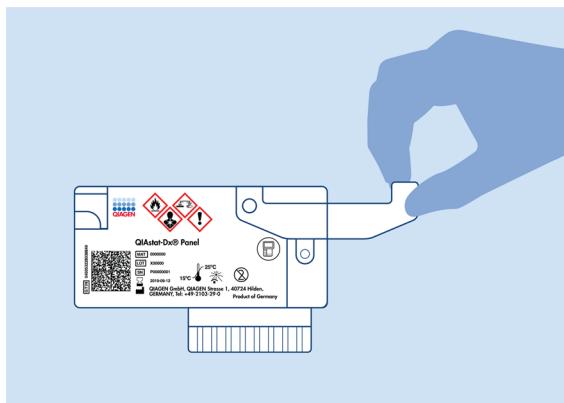


Figura 6. Apertura de la tapa de la muestra del puerto principal.

6. Abra el tubo con la muestra que se va a procesar. Utilice la pipeta de transferencia suministrada para extraer líquido hasta la segunda línea de llenado de la pipeta (es decir, 200 μ l; Figura 7).

Importante: No deje que entre aire en la pipeta. Si sucede, expulse con cuidado el líquido de la muestra que está en la pipeta de nuevo en el tubo de muestras y vuelva a extraer líquido.

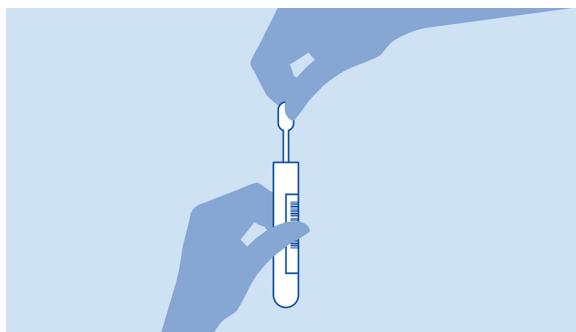


Figura 7. Extracción de la muestra a la pipeta de transferencia suministrada.

7. Transfiera con cuidado 200 μ l de la muestra en el puerto principal del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mediante la pipeta de transferencia suministrada de un solo uso (Figura 8).

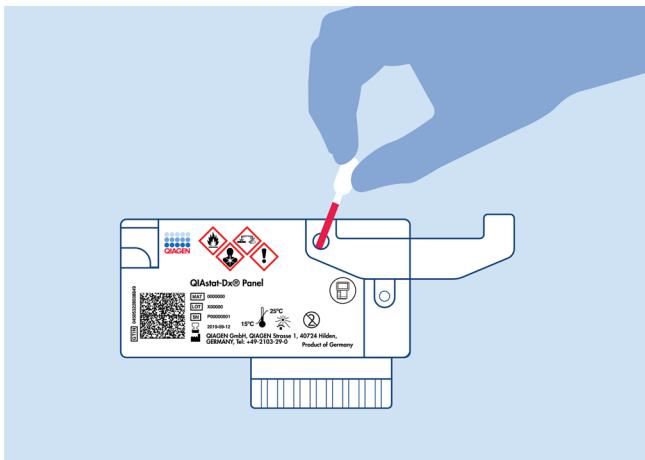


Figura 8. Transferencia de la muestra en el puerto principal del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

8. Cierre bien la tapa del puerto principal hasta que haga clic (Figura 9).

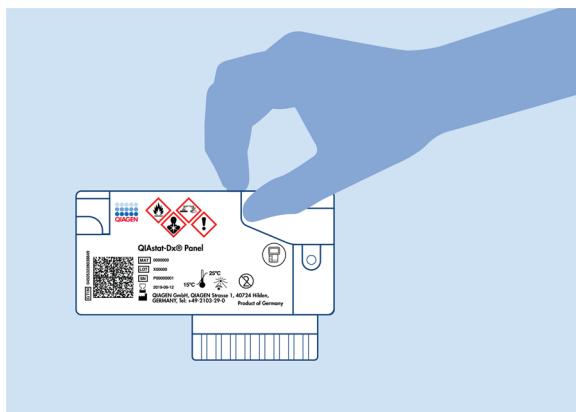


Figura 9. Cierre de la tapa del puerto principal.

9. Revise la ventana de inspección de muestras del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge para confirmar visualmente que la muestra se ha cargado (Figura 10).

Importante: Una vez colocada la muestra dentro del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, el cartucho debe cargarse en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 en un plazo de 90 minutos.

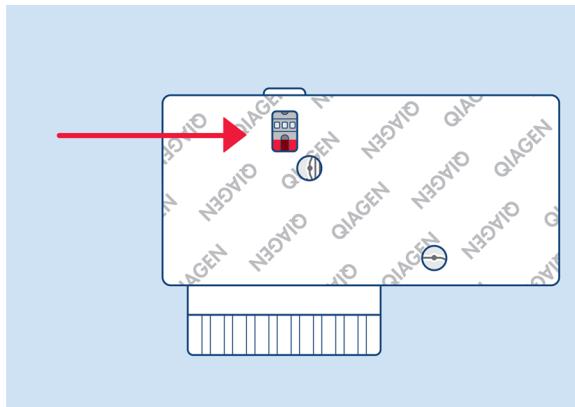


Figura 10. Ventana de inspección de muestras (flecha roja).

Inicio del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Encienda el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 con el botón **On/Off** (Encendido/apagado) situado en la parte delantera del instrumento.

Nota: El interruptor de alimentación situado en la parte posterior del módulo analítico debe estar en la posición "I". Los indicadores de estado del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 se iluminarán en azul.
2. Espere hasta que aparezca la pantalla Main (Principal) y los indicadores de estado del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 se iluminen en verde y dejen de parpadear.

3. Introduzca el nombre de usuario y la contraseña para iniciar sesión.

Nota: Si la función **User Access Control** (Control de acceso de usuarios) está activada, aparecerá la pantalla Login (Iniciar sesión). Si la función **User Access Control** (Control de acceso de usuarios) está desactivada, no será necesario introducir el nombre de usuario ni la contraseña y aparecerá la pantalla Main (Principal).

4. Si el software del archivo de definición de ensayos no se ha instalado en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0, siga las instrucciones de instalación antes de realizar la prueba ("Apéndice A: Instalación del archivo de definición del ensayo" en la página 143, para obtener información adicional).

Realización de una prueba

1. Pulse el botón **Run Test** (Realizar prueba) situado en la esquina superior derecha de la pantalla táctil del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Cuando se le indique, escanee el código de barras del identificador del tubo de LCR que contiene la muestra o escanee el código de barras con los datos del material de muestra situado en la parte superior del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (consulte el paso 3); para ello, utilice el lector de códigos de barras delantero que está integrado en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Figura 11).

Nota: También puede introducir el identificador de la muestra con el teclado virtual de la pantalla táctil; para ello, debe seleccionar el campo **Sample ID** (Identificador de muestra).

Nota: En función de la configuración del sistema seleccionada, también puede ser necesario introducir el identificador del paciente en este punto.

Nota: Las instrucciones del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 aparecen en la barra de instrucciones situada en la parte inferior de la pantalla táctil.

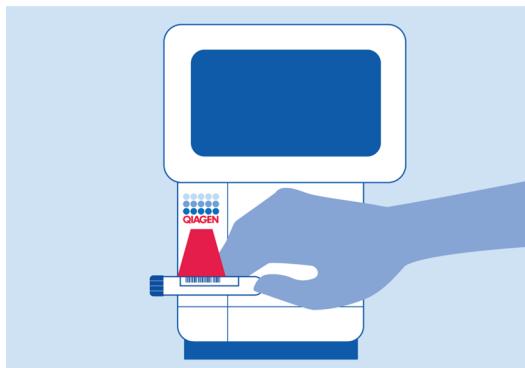


Figura 11. Escaneo del código de barras del identificador de muestra.

3. Cuando se le indique, escanee el código de barras del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge que se debe utilizar (Figura 12). El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 reconocen automáticamente el ensayo que se debe realizar en función del código de barras del cartucho.

Nota: El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 no aceptará QIAstat-Dx ME Panel Cartridges con una fecha de caducidad vencida, cartuchos utilizados anteriormente ni cartuchos para ensayos que no se hayan instalado en la unidad. En estos casos, aparecerá un mensaje de error y el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se rechazará. Para obtener información adicional sobre la instalación de ensayos, consulte el *manual del usuario* del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el del QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

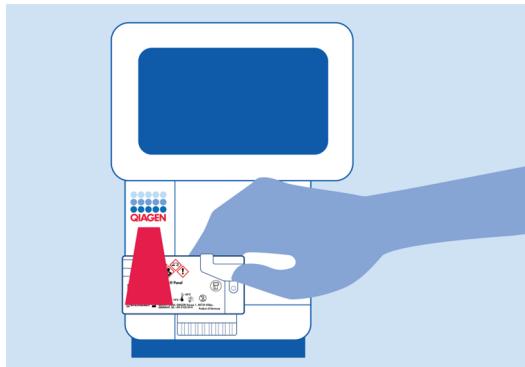


Figura 12. Escaneo del código de barras del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. En la pantalla Confirm (Confirmar), revise los datos introducidos y realice los cambios necesarios; para ello, seleccione los campos correspondientes en la pantalla táctil y modifique la información.
5. Pulse **Confirm** (Confirmar) si todos los datos que se muestren son correctos. Si es necesario, seleccione el campo que corresponda para modificar su contenido o pulse **Cancel** (Cancelar) para cancelar la prueba (Figura 13).

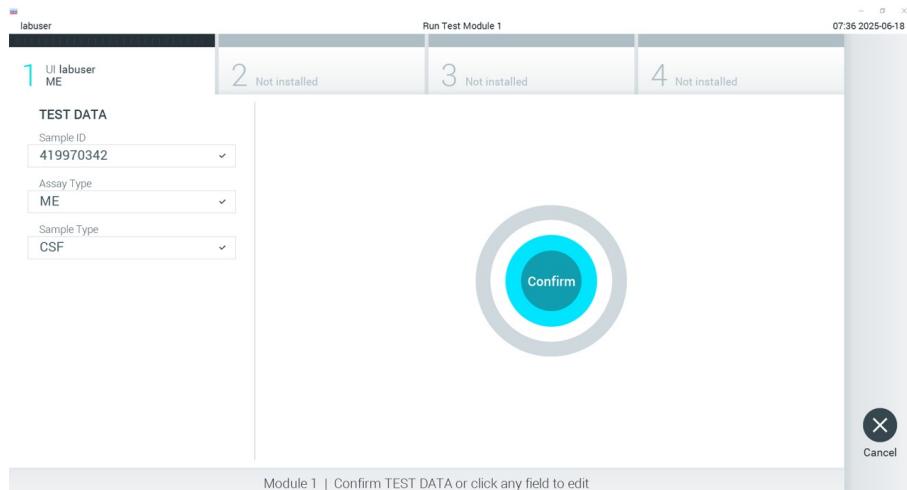


Figura 13. Confirmación de introducción de datos.

6. Asegúrese de que ambas tapas de la muestra del puerto para hisopo y el puerto principal del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge estén bien cerradas. Cuando el puerto de entrada del cartucho, ubicado en la parte superior del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 se abra automáticamente, introduzca el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge con el código de barras mirando hacia la izquierda y las cámaras de reacción mirando hacia abajo (Figura 14).

Nota: No presione el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en el instrumento QIAstat-Dx Analyzer. Colóquelo correctamente en el puerto de entrada del cartucho y el instrumento QIAstat-Dx Analyzer 1.0 lo desplazará automáticamente hacia el interior del módulo analítico.

Nota: El puerto para hisopo no se utiliza para el ensayo del QIAstat-Dx ME Panel.

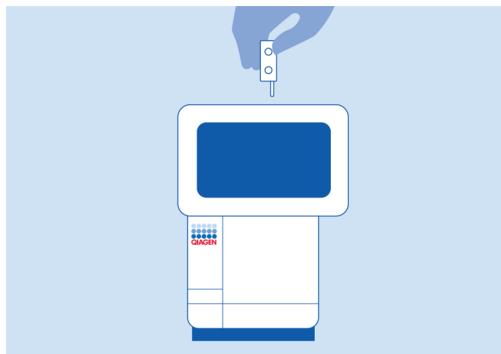


Figura 14. Introducción del QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Una vez que detecte el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 cerrará automáticamente la tapa del puerto de entrada del cartucho y comenzará la realización de la prueba. El operador no tendrá que realizar ninguna otra acción para iniciar la serie.

Nota: El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 no aceptarán un QIAstat-Dx ME Panel Cartridge que no sea el que se ha utilizado y escaneado durante la configuración de la prueba. Si se introduce un cartucho distinto del que se ha escaneado, se generará un error y el cartucho se expulsará automáticamente.

Nota: Hasta este momento, puede cancelar la ejecución de la prueba; para ello, se debe seleccionar el botón **Cancel** (Cancelar) en la esquina inferior derecha de la pantalla táctil.

Nota: En función de la configuración del sistema, es posible que se solicite al operador que vuelva a introducir su contraseña de usuario para poner en marcha la prueba.

Nota: La tapa del puerto de entrada del cartucho se cerrará automáticamente después de 30 segundos si no se coloca un QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en el puerto. Si esto sucede, repita el procedimiento desde el paso 1.

8. Mientras se está realizando la prueba, el tiempo restante de la serie se muestra en la pantalla táctil.
9. Una vez finalizada la prueba, aparecerá la pantalla Eject (Expulsar) (Figura 15) y la **barra de Estado del módulo** mostrará el resultado de la prueba como una de las siguientes opciones:
 - **TEST COMPLETED** (Prueba finalizada): La prueba ha finalizado satisfactoriamente.
 - **TEST FAILED** (Error en la prueba): Se ha producido un error durante la prueba.
 - **TEST CANCELED** (Prueba cancelada): El usuario ha cancelado la prueba.

Importante: Si la prueba falla, póngase en contacto con el servicio técnico de QIAGEN.

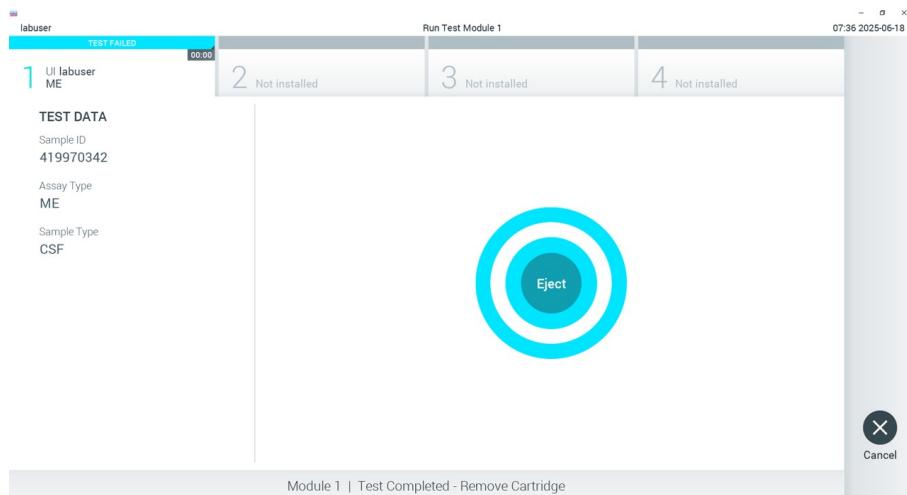


Figura 15. Visualización de la pantalla Eject (Expulsar).

10. Pulse  **Eject** (Expulsar) en la pantalla táctil para retirar el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge y desecharlo como residuo biopeligroso de acuerdo con todas las normativas y leyes en materia de salud y de seguridad nacionales, estatales y locales. El QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se debe extraer cuando se abra el puerto de entrada del cartucho y se expulse el cartucho. Si el cartucho no se retira después de 30 segundos, se volverá a introducir automáticamente en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 y se cerrará la tapa del puerto de entrada del cartucho. Si esto sucede, pulse **Eject** (Expulsar) para volver a abrir la tapa del puerto de entrada del cartucho y, a continuación, retire el cartucho.

Importante: Los QIAstat-Dx ME Panel Cartridges utilizados se deben desechar. No es posible reutilizar cartuchos para pruebas que se han iniciado, pero que posteriormente haya cancelado el operador, o para pruebas en las que se ha detectado un error.

11. Una vez que se ha expulsado el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, aparecerá la pantalla de resultados Summary (Resumen). Para comenzar el proceso de realización de otra prueba, pulse **Run Test** (Realizar prueba).

Nota: Para obtener más información referente al uso del QIAstat-Dx Analyzer 1.0, consulte el *manual del usuario* del QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Para obtener más información referente al uso del QIAstat-Dx Analyzer 2.0, consulte el *manual del usuario* del QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Interpretación de los resultados

Interpretación del control interno

El QIAstat-Dx ME Panel Cartridge incluye un control interno de proceso completo, cuyo título es *Schizosaccharomyces pombe*, una levadura (hongo) que se incluye en el cartucho en su forma seca y se rehidrata al cargar la muestra. Este material de control interno comprueba todos los pasos del proceso de análisis, incluida la homogeneización de la muestra, lisis de estructuras celulares y víricas (mediante disruptión química y mecánica), purificación de ácidos nucleicos, transcripción inversa y real-time PCR.

Una señal positiva en el control interno indica que todos los pasos del procesamiento que ha realizado el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se han completado correctamente.

Una señal negativa del control interno no descarta ningún resultado positivo de las dianas detectadas e identificadas, pero sí invalida todos los resultados negativos del análisis. Por lo tanto, la prueba se debe repetir si la señal del control interno es negativa.

Los resultados del control interno se interpretarán de conformidad con la Tabla 3.

Tabla 3. Interpretación de los resultados del control interno

Resultado de los controles	Explicación	Acción
Passed (Resultado satisfactorio)	El control interno se ha amplificado correctamente	La serie se ha completado satisfactoriamente. Todos los resultados son válidos y se pueden notificar. Los patógenos detectados se notifican como positive (positivos) y los no detectados se informan como negative (negativos).
Failed (Error)	Se ha producido un error en el control interno	Se notifican los patógenos detectados positivamente, pero todos los resultados negativos (patógenos analizados, pero no detectados) son inválidos. Repita la prueba con un QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge nuevo.

Nota: Las imágenes de la pantalla del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 de esta sección se proporcionan solo a modo de ejemplo y posiblemente no representen resultados de patógenos específicos suministrados para el QIAstat-Dx ME Panel.

Visualización de los resultados con el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0

El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpretan y guardan automáticamente los resultados de la prueba. Después de expulsar el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, aparece de forma automática la pantalla de resultados Summary (Resumen) (Figura 16).

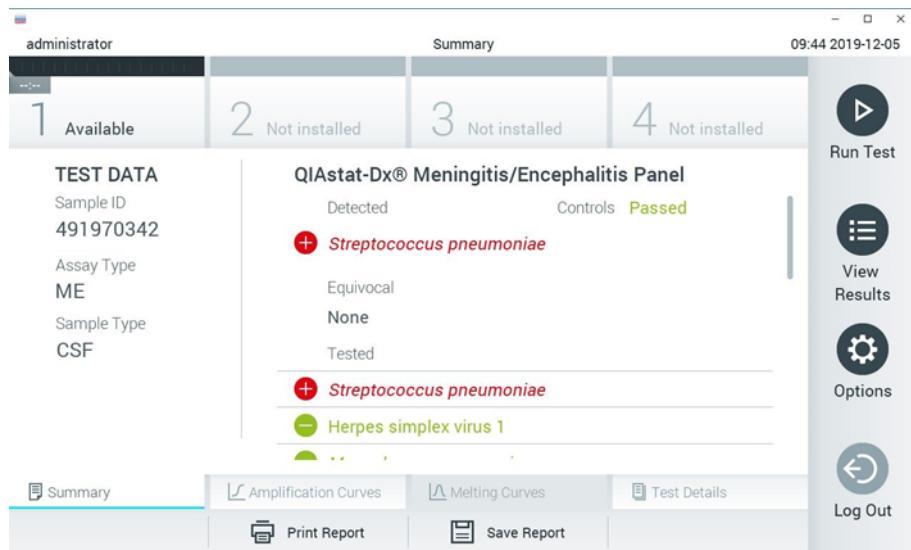


Figura 16. Ejemplo de pantalla de resultados Summary (Resumen) que muestra Test Data (Datos de la prueba) en el panel izquierdo y Summary (Resumen) de la prueba en el panel principal del QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

En esta pantalla hay otras pestañas con más información disponibles. Estas pestañas se explican en las siguientes secciones:

- **Curvas de amplificación** (“Visualización de curvas de amplificación” en la página 53)
- **Curvas de fusión** (esta pestaña está deshabilitada para QIAstat-Dx ME Panel)
- **Detalles de la prueba** (“Visualización de los detalles de la prueba” en la página 56)

La Figura 17 muestra la pantalla del QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

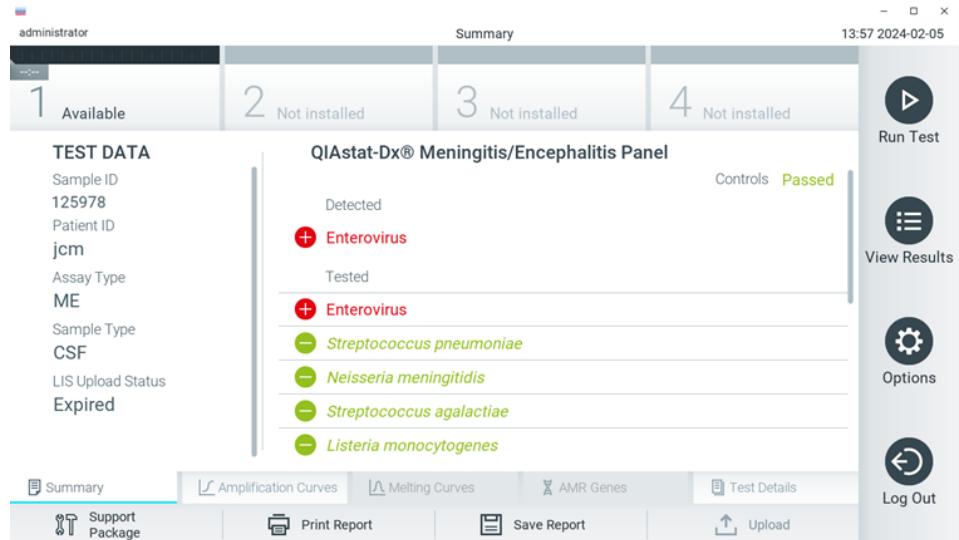


Figura 17. Ejemplo de pantalla de resultados Summary (Resumen) que muestra Test Data (Datos de la prueba) en el panel izquierdo y Summary (Resumen) de la prueba en el panel principal del QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0 incluye una pestaña adicional:

- **Genes AMR:** esta pestaña está deshabilitada para QIAstat-Dx ME Panel.

Nota: A partir de este punto, se utilizarán capturas de pantalla cuando se haga referencia al QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y/o al QIAstat-Dx Analyzer 2.0 en caso de que las funciones que se expliquen sean las mismas.

La parte principal de la pantalla muestra las listas siguientes y utiliza símbolos y códigos con colores para indicar los resultados:

- La primera lista, en el encabezado **Detected** (Detectados), incluye todos los microrganismos patógenos detectados e identificados en la muestra, los cuales van precedidos de un signo  y aparecen en color rojo.
- La segunda lista, en el encabezado **Equivocal** (Equívocos), no se utiliza. Los resultados Equívocal (Equívocos) no se aplican al QIAstat-Dx ME Panel; por lo tanto, la lista **Equivocal** (Equívocos) siempre estará vacía.
- La tercera lista, en el encabezado **Tested** (Analizados), incluye todos los microrganismos patógenos analizados en la muestra. Los microrganismos patógenos detectados e identificados en la muestra van precedidos de un signo  y aparecen en color rojo. Los microrganismos patógenos analizados, pero que no se han detectado, van precedidos de un signo  y aparecen en color verde. Los patógenos no válidos también se muestran en esta lista.

Nota: Los microrganismos patógenos detectados e identificados en la muestra aparecen en ambas listas: **Detected** (Detectados) y **Tested** (Analizados).

Si no se ha podido completar la prueba satisfactoriamente, aparecerá el mensaje **Failed** (Con error), seguido del código de error específico.

Los siguientes Test Data (Datos de la prueba) aparecen en el lado izquierdo de la pantalla:

- Sample ID (Id. de muestra)
- Patient ID (Id. de paciente) (si está disponible)
- Assay Type (Tipo de ensayo)
- Sample Type (Tipo de muestra)

En función de los derechos de acceso del operador, existen otros datos sobre el ensayo disponibles a través de las pestañas que aparecen en la parte inferior de la pantalla (p. ej., gráficos de amplificación y detalles de la prueba).

Se puede exportar un informe con los datos del ensayo a un dispositivo de almacenamiento externo USB. Introduzca la unidad de almacenamiento USB en uno de los puertos USB del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0, y pulse **Save Report** (Guardar informe) en la barra inferior de la pantalla. Este informe se puede exportar en cualquier momento posterior; para ello, deberá seleccionar la prueba de la lista **View Results** (Ver resultados).

También puede imprimir el informe con tan solo pulsar **Print Report** (Imprimir informe) en la barra inferior de la pantalla.

Visualización de curvas de amplificación

Para ver las curvas de amplificación de la prueba de los patógenos detectados, pulse la pestaña  **Amplification Curves** (Curvas de amplificación) (Figura 18).



Figura 18. Pantalla Amplification Curves (Curvas de amplificación), (pestaña PATHOGENS [Patógenos]).

Los datos sobre los patógenos analizados y los controles se muestran a la izquierda; las curvas de amplificación se muestran en el centro.

Nota: Si la función User Access Control (Control de acceso de usuarios) está activada en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0, la pantalla **Amplification Curves** (Curvas de amplificación) solo estará disponible para los operadores que cuenten con derechos de acceso.

Pulse la pestaña **PATHOGENS** (Patógenos), situada en el lado izquierdo, para mostrar los gráficos correspondientes a los patógenos analizados. Pulse sobre el nombre del patógeno para seleccionar los patógenos que desea que se muestren en el gráfico de amplificación. Puede seleccionar un solo patógeno, varios o ninguno. A cada microrganismo patógeno que figure en la lista seleccionada, se le asignará un color correspondiente a la curva de

amplificación asociada a dicho microrganismo patógeno. Los patógenos no seleccionados aparecerán en color gris.

Los valores correspondientes de C_T y fluorescencia de punto final (Endpoint Fluorescence, EP) aparecen debajo del nombre de cada patógeno.

Pulse la pestaña **CONTROLS** (Controles), situada a la izquierda, para ver los controles en el gráfico de amplificación. Pulse el círculo que está junto al nombre del control para seleccionarlo o anular su selección (Figura 19).



Figura 19. Pantalla Amplification Curves (Curvas de amplificación), (pestaña CONTROLS [Controles]).

El gráfico de amplificación muestra la curva de datos de los patógenos o controles seleccionados. Para alternar entre escalas logarítmicas o lineales en el eje de ordenadas, pulse el botón Lin (Lineal) o Log (Logarítmica) en la esquina inferior izquierda del gráfico.

La escala del eje de abscisas y del eje de ordenadas se puede ajustar con los selectores de color  azul que hay en cada eje. Mantenga pulsado un selector azul y, a continuación, muévalo hasta la ubicación deseada en el eje. Mueva un selector azul hasta el origen del eje para regresar a los valores predeterminados.

Visualización de los detalles de la prueba

Pulse  **Test Details** (Detalles de la prueba) en la barra del menú de pestañas en la parte inferior de la pantalla táctil para revisar los resultados de forma más detallada. Desplácese hacia abajo para ver el informe completo.

La siguiente información se muestra en la sección Test Details (Detalles de la prueba) en el centro de la pantalla (Figura 20):

- User ID (Id. de usuario)
- Cartridge SN (SN de cartucho [número de serie])
- Cartridge Expiration Date (Fecha de caducidad del cartucho)
- Module SN (NS del módulo)
- Test Status (Estado de la prueba: Completed [Finalizada], Failed [Con error] o Canceled [Cancelada] por el operador)
- Error Code (Código de error) (si procede)

- Test Start Date and Time (Fecha y hora de inicio de la prueba)
- Test Execution Time (Hora de ejecución de la prueba)
- Assay Name (Nombre del ensayo)
- Test ID (Id. de la prueba)
- Test Result (Resultado de la prueba)
 - **Positive** (Positivo) (si se ha detectado o identificado al menos un microrganismo patógeno de la meningitis/encefalitis)
 - **Negative** (Negativo) (si no se ha detectado ningún microrganismo patógeno de la meningitis/encefalitis)
 - **Failed** (Con error) (se ha producido un error o el usuario ha cancelado la prueba)
- Lista de analitos probados en el ensayo, con los valores de C_T y fluorescencia de punto final en caso de una señal positiva
- Control interno, con los valores de C_T y fluorescencia de punto final

The screenshot shows the QIAstat-Dx software interface. At the top, there is a header with the user 'administrator', the date '09:33 2024-12-05', and standard window control buttons. The main area is divided into two main sections: 'TEST DATA' on the left and 'TEST DETAILS' on the right. The 'TEST DATA' section contains the following data:

1 Available	2 Not installed	3 Not installed	4 Not installed
Sample ID 10099111025001250	Patient ID m1	Assay Type ME	Sample Type CSF
LIS Upload Status Pending			

The 'TEST DETAILS' section contains the following data:

User ID administrator	Cartridge SN P00000007
Cartridge Expiration Date 2022-12-30 00:00	Module SN 1350
Test Status Completed	Test Start Date and Time 2024-12-04 15:21
Test Execution Time 79 min 14 sec	Assay Name ME
Test ID 202412041520280513	Test Result pos

At the bottom of the main area, there are several buttons: 'Summary', 'Amplification Curves', 'Melting Curves', 'Test Details' (which is highlighted in blue), 'Support Package', 'Print Report', 'Save Report', and 'Upload'.

On the right side, there is a vertical sidebar with icons and labels: 'Run Test', 'View Results', 'Options', and 'Log Out'.

Figura 20. Pantalla de ejemplo que muestra Test Data (Datos de la prueba) en el panel izquierdo y Test Details (Detalles de la prueba) en el panel principal.

Búsqueda de resultados de pruebas anteriores

Para ver resultados de pruebas anteriores guardados en el depósito de resultados, pulse **View Results** (Ver resultados) en la barra del menú principal (Figura 21).

administrator		Test Results				09-34 2024-12-05	
1	Available	2	Not installed	3	Not installed	4	Not installed
	✓ Sample ID	Assay	Operator ID	Mod	↑ Date/Time	Result	
	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:51	+ pos	
	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:49	+ pos	
	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:48	+ pos	
	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:20	- neg	
	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:19	- neg	
	542450826	ME	administrator	-	2024-12-04 13:17	- neg	

Figura 21. Ejemplo de la pantalla View Results (Ver resultados).

Se dispone de la siguiente información para cada una de las pruebas realizadas (figura 21):

- Sample ID (Id. de muestra)
- Assay (Ensayo) (nombre del ensayo de la prueba, en el que “ME” significa Meningitis/ Encephalitis Panel)
- Operator ID (Id. del operador)
- Mod (Módulo) (módulo analítico en el que se ha ejecutado la prueba)
- Date/Time (Fecha/hora) (fecha y hora en las que se ha finalizado la prueba)
- Result (Resultado) (resultado de la prueba: [pos] [positive (positivo)], [neg] [negative (negativo)], [fail] [failed (con error)] o [suc] [successful (correcto)])

Nota: Si la función User Access Control (Control de acceso de usuarios) está activa en el QlAstat-Dx Analyzer 1.0 y el QlAstat-Dx Analyzer 2.0, los datos para los cuales el usuario no posea derechos de acceso aparecerán ocultos con asteriscos.

Para seleccionar uno o más resultados de pruebas, pulse el círculo gris que está a la izquierda del Sample ID (Id. de muestra). Aparecerá una marca de verificación junto a los resultados seleccionados. Para anular la selección de los resultados de pruebas, pulse esta marca de verificación. La lista completa de resultados se puede seleccionar pulsando el círculo de la  **marca de verificación** de la fila superior (Figura 22).

Figura 22. Ejemplo de cómo seleccionar Test Results (Resultados de pruebas) en la pantalla View Results (Ver resultados).

Pulse en cualquier lugar de la fila de la prueba para ver el resultado de una prueba en concreto.

Pulse sobre un encabezado de columna (p. ej., Sample ID [Id. de muestra]) para clasificar la lista en orden ascendente o descendente según ese parámetro. La lista se puede ordenar según una única columna a la vez.

La columna Result (Resultado) muestra el resultado de cada prueba (Tabla 4).

Tabla 4. Descripciones de los resultados de la prueba en la pantalla View Results (Ver resultados)

Resultado	Resultado	Descripción	Acción
Positive (Positivo)	 pos	Al menos un patógeno arroja un resultado positivo	Para obtener información sobre resultados de microrganismos patógenos específicos, consulte la pantalla de resultados Summary (Resumen) o Result Printout (Impresión de resultados).
Positive with warning (Positivo con advertencia)	 !pos*	Al menos un microrganismo patógeno arroja un resultado positivo, pero el control interno resultó erróneo	Para obtener información sobre resultados de microrganismos patógenos específicos, consulte la pantalla de resultados Summary (Resumen) o Result Printout (Impresión de resultados).
Negative (Negativo)	 neg	No se han detectado analitos.	Para obtener información sobre resultados de microrganismos patógenos específicos, consulte la pantalla de resultados Summary (Resumen) o Result Printout (Impresión de resultados).
Failed (Error)	 fail (con error)	La prueba ha fallado, ya sea porque se ha producido un error, el usuario ha cancelado la prueba o no se detectaron microrganismos patógenos y se ha producido un error en el control interno.	Repita la prueba con un cartucho nuevo. Acepte los resultados de la segunda prueba. Si el error persiste, póngase en contacto con el servicio técnico de QIAGEN para recibir más instrucciones.
Successful (Correcto)	 Suc (Correcto)	La prueba ha arrojado un resultado positivo o negativo, pero el usuario no posee derechos de acceso para ver los resultados de la prueba.	Inicie sesión desde un perfil de usuario que tenga derechos para ver los resultados.

Pulse **Save Report** (Guardar informe) para guardar los informes de los resultados seleccionados en formato PDF en un dispositivo de almacenamiento externo USB.

Seleccione el tipo de informe: **List of Tests** (Lista de pruebas) o **Test Reports** (Informes de pruebas).

Pulse el botón **Search** (Buscar) si desea buscar los resultados de la prueba por Sample ID (Identificador de muestra), Assay (Ensayo) y Operator ID (Identificador del operador). Introduzca la cadena de búsqueda con el teclado virtual y pulse **Enter** (Intro) para iniciar la búsqueda. En los resultados de la búsqueda, solo se mostrarán los registros que contengan el texto de búsqueda.

Si se ha aplicado un filtro a la lista de resultados, la búsqueda solo se aplicará a la lista filtrada.

Mantenga pulsado un encabezado de columna para aplicar un filtro en función de dicho parámetro. En el caso de algunos parámetros, como Sample ID (Identificador de muestra), aparecerá el teclado virtual para poder introducir la cadena de búsqueda para el filtro.

En el caso de otros parámetros, como Assay (Ensayo), se abrirá un cuadro de diálogo con una lista de los ensayos almacenados en el depósito. Seleccione uno o más ensayos para filtrar únicamente las pruebas realizadas con los ensayos seleccionados.

El símbolo  a la izquierda de un encabezado de columna indica que el filtro de la columna está activo.

Para eliminar un filtro, pulse el botón Remove Filter (Eliminar filtro) en la barra del menú secundario.

Exportación de resultados a una unidad USB

Desde cualquier pestaña de la pantalla View Results (Ver resultados), seleccione **Save Report** (Guardar informe) para exportar y guardar una copia de los resultados de la prueba en formato PDF en una unidad USB (Figura 23 a Figura 24). El puerto USB se encuentra en la parte delantera del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 y del QIAstat-Dx Analyzer 2.0. La interpretación de los resultados en el archivo PDF se muestra en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Interpretación de los resultados de las pruebas que aparecen en los informes en PDF

Resultado	Símbolo	Descripción
Resultado de patógeno	Detected (Detectado) 	Patógeno detectado
	Not Detected (No detectado) Sin símbolo	Patógeno no detectado
	Invalid (No válido) Sin símbolo	El control interno ha fallado, no hay un resultado válido para esta diana y es preciso volver a analizar la muestra
Estado de la prueba	Completed (Finalizado) 	La prueba se completó y se detectaron el control interno y/o una o varias dianas.
	Failed (Error) 	La prueba ha fallado
Controles internos	Passed (Resultado satisfactorio) 	La comprobación del control interno es correcta
	Failed (Error) 	Se ha producido un error en el control interno



QIAstat-Dx® ME Panel

TEST REPORT			
Patient ID mix2	Sample ID 440300360	Test Time	2024-02-21 15:50
Detected <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Human parechovirus ⊕ <i>Escherichia coli</i> K1 ⊕ <i>Haemophilus influenzae</i> ⊕ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⊕ <i>Streptococcus pyogenes</i> ⊕ <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> 			
User administrator	Test Status	Completed	Internal Controls Passed
RESULT DETAILS		Ct / EP	
Viruses	Not detected	Cytomegalovirus	- / -
	Not detected	Enterovirus	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 1	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 2	- / -
	Not detected	Human herpesvirus 6	- / -
⊕	Detected	Human parechovirus	32.5 / 209,082
	Not detected	Varicella zoster virus	- / -
Bacteria	⊕ Detected	<i>Escherichia coli</i> K1	32.5 / 417,257
⊕	Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>	31.3 / 420,165
	Not detected	<i>Listeria monocytogenes</i>	- / -
	Not detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- / -
	Not detected	<i>Neisseria meningitidis</i>	- / -
	Not detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>	- / -
⊕	Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31.2 / 451,409
⊕	Detected	<i>Streptococcus pyogenes</i>	32.3 / 374,213
Fungi & Yeast	⊕ Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	26.8 / 309,019
Controls	⊕ Detected	IC	30.8 / 432,131

Figura 23. Informe del análisis de la muestra.

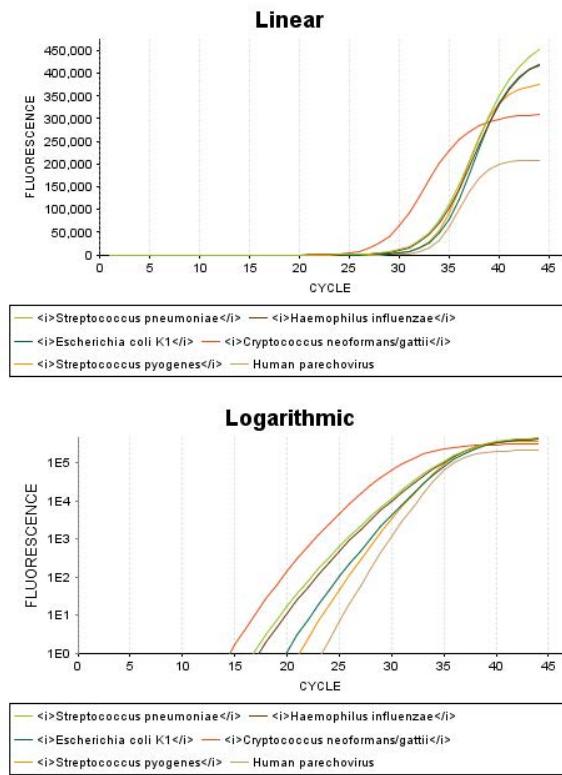


Figura 24. Informe del análisis de una muestra con los datos del ensayo.

Impresión de los resultados

Asegúrese de que haya una impresora conectada al QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o al QIAstat-Dx Analyzer 2.0, y de que esté instalado el controlador adecuado. Seleccione **Print Report** (Imprimir informe) para enviar una copia de los resultados de la prueba en PDF a la impresora.

Interpretación de resultados de microrganismos patógenos

Un resultado de un microrganismo de la meningitis/encefalitis se interpreta como **Positive** (Positivo) cuando el ensayo de PCR correspondiente es positivo.

Limitaciones

- 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 microrganismos no incluidos en el QIAstat-Dx ME Panel. El o los microrganismos 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 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 microrganismos no incluidos en el ensayo, niveles de microrganismos incluidos que están por debajo del límite de detección del ensayo y uso de ciertos medicamentos, terapias o sustancias.
- El 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 microrganismos, 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.
- El QIAstat-Dx ME Panel solo se puede usar con el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o con el QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- El QIAstat-Dx ME Panel es un ensayo cualitativo, por lo que no proporciona un valor cuantitativo sobre los microrganismos detectados.
- Los ácidos nucleicos bacterianos, víricos y fúngicos pueden persistir in vivo, incluso si el microrganismo no es viable o infeccioso. La detección de un marcador diana no implica que el microrganismo 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.

* Los instrumentos del 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.

- La sensibilidad y especificidad del ensayo, con respecto a los microrganismos específicos y a todos los microrganismos 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 enfermedad o el microrganismo. 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.
- La contaminación accidental de la muestra de LCR con *Propionibacterium acnes* (un microrganismo habitual de la microflora comensal de la piel) puede generar una señal inesperada (positiva baja) para la diana *Mycoplasma pneumoniae* 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 *S. pneumoniae* está presente en la misma muestra. Dado que este efecto se observó incluso con concentraciones bajas de *S. pneumoniae*, los resultados negativos para VHS-1 en muestras positivas para *S. pneumoniae* deben interpretarse con precaución. No se observó el efecto contrario (inhibición de *S. pneumoniae* 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 microrganismos 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 microrganismos patógenos (p. ej., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, etc.) que se pueden detectar con el 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.
- Solo se detectarán cepas de *E. coli* que posean el antígeno capsular K1. Todas las demás cepas/serotipos de *E. coli* no se detectarán.
- Solo se detectarán cepas encapsuladas de *N. meningitidis*. No se detectará *N. meningitidis* sin encapsular.

Características del rendimiento

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 $\geq 95\%$ de las muestras analizadas generan un resultado positivo.

Se evaluó el LoD de cada microrganismo patógeno del 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 utilizando LCR artificial. Para confirmar la concentración del LoD establecida, la tasa de detección necesaria de todas las réplicas fue $\geq 95\%$. Se realizaron pruebas adicionales de muestras preparadas a partir de LCR clínico negativo 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 microrganismo patógeno.

En la Tabla 6 se muestran los valores de LoD de cada una de las dianas del QIAstat-Dx ME Panel.

Tabla 6. 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

Tabla 6. Resultados del límite de detección (continuación)

Patógeno	Cepa	Proveedor	Concentración de LoD*	Unidades	Tasa de detección
<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
<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	Coxsackievirus 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	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, especie B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, especie C. Cepa G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Coxsackievirus 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

Tabla 6. Resultados del límite de detección (continuación)

Patógeno	Cepa	Proveedor	Concentración de LoD*	Unidades	Tasa de detección
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
<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 notifica 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 microrganismos en una concentración cercana al respectivo límite de detección o por encima de este.

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 determinar 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 microrganismos (p. ej., una variedad de diferentes cepas de meningitis/encefalitis aisladas de distintas partes del mundo y en diferentes años calendario) (Tabla 7). 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 8). El análisis informático confirmó la inclusividad (no hay patrones críticos que causen un impacto negativo) para todas las cepas existentes de las dianas del QIAstat-Dx ME Panel, incluidos todos los subtipos relevantes definidos mediante microrganismos del panel.

Sobre la base del análisis *in vitro* y el análisis informático, los cebadores y sondas del QIAstat-Dx ME Panel son inclusivos para cepas relevantes y con prevalencia clínica de cada microrganismo patógeno. Todas las cepas de inclusividad analizadas como parte del estudio fueron detectadas por el panel. El análisis informático confirmó la inclusividad (no hay patrones críticos que causen un impacto negativo) para todas las cepas existentes de las dianas del QIAstat-Dx ME Panel.

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron 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	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Serotipo O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	0.1285; 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

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<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 1/2b	ZeptoMetrix	801534	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
<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

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Secuencia con variante del gen ctrA	IDT	gBlock	0,1×
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1×
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serotipo D. M158 [37A]	ATCC	13113	1×
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	W135	ATCC	43744	0,1×
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	Serogrupo A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3×
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupo B	ATCC	13813	1×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotipo III	ATCC	31475	0,1×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotipo V	ATCC	BAA-611	0,1×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotipo III. Cepa de tipificación D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3×

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<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
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Suecia 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; 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

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<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 a, tipo 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, tipo 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; serotipo M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo de Lancefield/C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, 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
<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

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<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	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 FI [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	Coxsackievirus A9, especie B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Especie B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Especie B, Serotipo CV-B1, Cepa Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Especie B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Especie B, Coxsackievirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Echovirus 18. Cepa H07218 472	NCTC	0901047v	3x

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Enterovirus	Coxsackievirus 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	Coxsackievirus A17, especie C. Cepa G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Especie C, Coxsackievirus A24. Cepa DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Especie C, Coxsackievirus A21. Cepa Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Especie C, A11-Belgium-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. 2007 Aislado	ZeptoMetrix	0810237CF	1x

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Enterovirus	Especie D, Enterovirus D68. Cepa US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3×
Enterovirus	Especie D, Enterovirus D68. Cepa Fermon	ATCC	VR-1826	1×
Enterovirus	Especie D, tipo 68, Grupo principal (cepa 2 aislada en 09/2014)	ZeptoMetrix	0810302CF	1×
Enterovirus	Especie D, Enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3×
Enterovirus	Especie D, Enterovirus D68. Cepa US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC	MYA-4094	1×
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1×
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1×
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo C cepa WM779, tipo VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3×
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B cepa WM161, tipo VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B cepa WM179, tipo VGI	ATCC	MYA-4560	0,01×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo D, cepa WM629, tipo VNIV	ATCC	MYA-4567	1×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1×

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii. Cepa D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99a	BEI Resources	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo AD cepa WM628, tipo VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Cepa, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A cepa WM148, tipo VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Virus del herpes simple tipo 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Virus del herpes simple tipo 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Virus del herpes simple tipo 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Virus del herpes simple tipo 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Virus del herpes simple tipo 1	Cepa aislada 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Virus del herpes simple tipo 1	F	ATCC	VR-733	1x
Virus del herpes simple tipo 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Virus del herpes simple tipo 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Virus del herpes simple tipo 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Virus del herpes simple tipo 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Virus del herpes simple tipo 2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Virus del herpes simple tipo 2	G	ATCC	VR-734	1x
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

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
Virus del herpes simple tipo 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Virus del herpes simple tipo 2	Cepa aislada 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	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	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Virus del herpes humano 6	VHH-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Virus del herpes humano 6	VHH-6A. (Cepa: GS) Lisado	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Virus del herpes humano 6	6a. Cepa U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Virus del herpes humano 6	6B - cepa SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Virus del herpes humano 6	6B - cepa HST	NCTC	0006111v	1x
Virus del herpes humano 6	Cepa GS del virus β -linfotrópico humano	ATCC	VR-2225	0,3x
Parechovirus humano	Serotipo 1. Cepa Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

Patógeno	Cepa/subtipo	Proveedor	Id. de catálogo	Veces el LoD
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

Tabla 7. Resultados de la prueba de inclusividad in vitro para todos los patógenos analizados con el ensayo de QIAstat-Dx ME Panel. Las cepas en negrita se analizaron en los estudios de LoD. (continuación)

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 8. Resultados de la inclusividad en el análisis informático

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 VGII, VGIII y 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

Tabla 8. Resultados de la inclusividad en el análisis informático (continuación)

Patógeno	Cepas/subtipos clínicamente relevantes detectados
<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
HEV	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

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 del QIAstat-Dx ME Panel. Se analizaron los microrganismos incluidos en el panel para evaluar el potencial de reactividad cruzada intrapanel y los microrganismos no incluidos en el panel se analizaron para evaluar la reactividad cruzada con microrganismos no incluidos en el panel (exclusividad del panel). Se han seleccionado los organismos fuera del panel porque tienen importancia clínica (colonizan el sistema nervioso central o causan síntomas de meningitis o encefalitis), o porque son contaminantes frecuentes de laboratorio o de la microbiota cutánea, o porque son genéticamente similares a los analitos del panel, o porque son microrganismos que pueden haber infectado 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 9).

Tabla 9. 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 amylorentus</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 para 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 en el panel y 109 fuera del panel) se prepararon añadiendo microrganismos que posiblemente pueden causar reactividad cruzada a una matriz de LCR artificial en 10^5 TCID₅₀/ml en el caso de las dianas víricas y en 10^5 UFC/ml en el de las dianas bacterianas y 10^6 UFC/ml en el de las dianas fúngicas, o la concentración más alta posible con base en la solución de partida del microrganismo.

En la Tabla 10a y en la Tabla 10b se detallan todas las cepas sometidas a análisis de exclusividad.

Tabla 10a. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) en el panel

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
	<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	Zeptometrix 0804351

Tabla 10a. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) en el panel (continuación)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
Virus	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, especie A. Cepa Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Coxsackie A17, especie C. Cepa G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	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 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 10b. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) fuera del panel

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

Tabla 10b. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) fuera del panel (continuación)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<i>Cronobacter</i> (<i>Enterobacter</i>) <i>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

Tabla 10b. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) fuera del panel (continuación)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propriionibacterium 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

Tabla 10b. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) fuera del panel (continuación)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<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 (fugurinus)</i>	Cepa aislada en la clínica	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
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

Tabla 10b. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) fuera del panel (continuación)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	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 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Virus del herpes humano 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
	Gripe B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavirus JC	MAD-4	ATCC VR-1583

Tabla 10b. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) fuera del panel (continuación)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
Hongos (levaduras)	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</i>	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N/A	ATCC 14243
	<i>Candida lusitaniae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140

Tabla 10b. Lista de patógenos analizados con especificidad analítica (exclusividad) fuera del panel (continuación)

Tipo	Patógeno	Cepa	Origen
	<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 amylorentus</i>	NRRL Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavesiens</i> = <i>Papiliotrema flavesiens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavesiens</i> (Saito) Lodder et Kregervan 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
Parásito	<i>Naegleria fowleri</i> *	ADN genómico de <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupo 2	ATCC 50611

* Se utilizó 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 disponibilidad.

Todos los microrganismos patógenos del panel dieron como resultado una detección específica, y todos los microrganismos patógenos fuera del panel analizados mostraron un resultado negativo y no se observó reactividad cruzada en el QIAstat-Dx ME Panel, excepto en los microrganismos patógenos que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 11). Los microrganismos 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 11.

Tabla 11. Muestras que presentan reactividad cruzada con el QIAstat-Dx ME Panel

QIAstat-Dx ME Panel Target	Microrganismos con posible reactividad cruzada	Concentración de reactividad cruzada declarada en las instrucciones de uso
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	$\geq 1,00E+04$ UFC/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	$\geq 1,00E+06$ CCU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	$\geq 1,00E+03$ UFC/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	$\geq 1,00E+01$ UFC/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	$\geq 4,00E+03$ UFC/ml
	<i>Cryptococcus amyloolentus</i>	$\geq 1,00E+01$ 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 agentes patógenos de bacterias, virus y levaduras, y las combinaciones de las 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 microrganismos patógenos del QIAstat-Dx ME Panel de diferentes concentraciones en una

muestra, el ensayo puede detectar todas las dianas. En la Tabla 12 se muestra un resumen de las mezclas de coinfección finales a través de las cuales el analito alto positivo no inhibe el analito bajo positivo.

Tabla 12. Mezclas de infección concomitante analizadas en que la concentración del analito alto positivo no inhibe el analito bajo positivo.

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

Tabla 12. Mezclas de infección concomitante analizadas en que la concentración del analito alto positivo no inhibe el analito bajo positivo. (continuación)

Analito bajo positivo		Analito alto positivo	
Patógeno	Concentración	Patógeno	Concentración
<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 UFC/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 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 UFC/ml	VZV	1,00E+06 cp/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
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 de microrganismos detectados por el QIAstat-Dx ME Panel (es decir, virus ARN, virus ADN, bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y levaduras) en el límite de detección ($1 \times \text{LoD}$) y en una concentración de $3 \times \text{LoD}$. 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.

En la Tabla 13 se resumen los resultados para concentraciones de LoD a $3 \times$ y $1 \times$ en las que se observa que la tasa de detección para todas las dianas fue del 100 % y $\geq 98 \%$, respectivamente. Todas las muestras negativas arrojaron un resultado negativo el 100 % de las veces.

Tabla 13. Proporción de resultados de reproducibilidad positivos verdaderos de LoD a 3x y 1x

Variable(s) de agrupamiento	Concentración	Proporción			Límite de confianza del 95 % bilateral	
		Centro	Fracción	Porcentaje	Inferior	Superior
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</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 %
		Todos	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 %
		Todos	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Enterovirus	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 %
		Todos	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 %
		Todos	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabla 13. Proporción de resultados de reproducibilidad positivos verdaderos de LoD a 3x y 1x (continuación)

Variable(s) de agrupamiento	Concentración	Proporción			Límite de confianza del 95 % bilateral	
		Centro	Fracción	Porcentaje	Inferior	Superior
Diana	Escherichia coli K1	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 %
		Todos	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 %
		Todos	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 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Todos	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 %
		Todos	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabla 13. Proporción de resultados de reproducibilidad positivos verdaderos de LoD a 3x y 1x (continuación)

Variable(s) de agrupamiento	Concentración	Proporción			Límite de confianza del 95 % bilateral	
		Centro	Fracción	Porcentaje	Inferior	Superior
<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 %
		Todos	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 %
		Todos	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</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 %
		Todos	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 %
		Todos	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabla 13. Proporción de resultados de reproducibilidad positivos verdaderos de LoD a 3x y 1x (continuación)

Variable(s) de agrupamiento	Concentración	Proporción			Límite de confianza del 95 % bilateral	
		Centro	Fracción	Porcentaje	Inferior	Superior
<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 %
		Todos	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 %
		Todos	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.

En la Tabla 14 se resumen los resultados para concentraciones de LoD a 3x y 1x en las que se observa que la tasa de detección para todas las dianas fue >98 % y ≥93 %, respectivamente. Todas las muestras negativas arrojaron un resultado negativo el 100 % de las veces.

Tabla 14. Proporción de resultados de repetibilidad positivos verdaderos de LoD a 3x y 1x

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

En la Tabla 15 se proporcionan los resultados del análisis de las sustancias interferentes.

Tabla 15. Resumen de los resultados de las pruebas de las 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

Tabla 15. Resumen de los resultados de las pruebas de las sustancias interferentes (continuación)

Sustancia analizada	Concentración analizada		Resultado
Sustancias endógenas			
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

Tabla 15. Resumen de los resultados de las pruebas de las sustancias interferentes (continuación)

Sustancia analizada	Concentración analizada		Resultado
Sustancias endógenas			
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Sin interferencia
Microrganismos no diana			
Virus de Epstein-Barr	1,00E+05	cp/ml	Sin interferencia
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.

Rendimiento clínico

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

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

Entre marzo de 2022 y marzo de 2023, se registraron un total de 1737 muestras prospectivas de LCR residual para el estudio clínico. De estas, se retiraron 205. La razón más común para la retirada de muestras fue su no idoneidad. Además, algunas muestras prospectivas no pudieron incluirse en el análisis de concordancia debido a que faltaban datos. El conjunto de datos final consistió en 1526 muestras prospectivas, de las cuales 553 (36,2 %) fueron congeladas antes de la prueba y 973 (63,8 %) fueron examinadas frescas (Tabla 16).

Tabla 16. Resumen de datos demográficos de muestras prospectivas para la evaluación clínica de QIAstat-Dx ME Panel

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

Tabla 16. Resumen de datos demográficos de muestras prospectivas para la evaluación clínica de QIAstat-Dx ME Panel (continuación)

			N	%
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 QIAstat-Dx ME Panel y dos tipos de métodos de comparación (un comparador molecular aprobado por la FDA/con marcado CE y dos PCR de punto final validadas seguidas de secuenciación bidireccional [BDS] para dianas seleccionadas). Se compararon todas las dianas con el método molecular aprobado por la FDA./con marcado CE excepto *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma pneumoniae*, que se compararon con las dos PCR de punto final validadas seguidas de secuenciación bidireccional para dianas seleccionadas (Tabla 17). Las pruebas establecidas en las normas asistenciales variaron en todos los centros, pero incluyeron cultivo bacteriano, PCR, métodos moleculares aprobados por la FDA/con marcado CE y cribado y cultivo del antígeno *Cryptococcus*. Se recopilaron los resultados del cultivo de las normas asistenciales para permitir una evaluación de la sensibilidad y especificidad clínicas y se investigaron en casos de resultados discordantes. También se llevaron a cabo pruebas de discordancia utilizando ensayos de PCR únicos desarrollados en laboratorio seguidos de secuenciación bidireccional para dianas seleccionadas.

Se analizaron todas las muestras con el comparador molecular aprobado por la FDA/con marcado CE; sin embargo, la cantidad de muestras analizadas con cada uno de los dos conjuntos de PCR de punto final validados seguido de secuenciación bidireccional para las dianas seleccionadas fue menor debido a las limitaciones del volumen de LCR. Se evaluaron un total de 1524 muestras recolectadas prospectivamente con un comparador molecular aprobado por la FDA. Se evaluaron un total de 1372 muestras recogidas prospectivamente con cada una de las dos PCR de punto final validadas para *Mycoplasma pneumoniae* seguido de BDS. Se evaluaron un total de 1373 muestras recogidas prospectivamente con cada una de las dos PCR de punto final validadas para *Streptococcus pneumoniae* seguido de BDS. Se evaluaron un total de 1291 muestras recogidas prospectivamente con cada una de las dos PCR de punto final validadas para *Streptococcus pyogenes* seguido de BDS.

Tabla 17. Métodos de comparación de la evaluación clínica de QIAstat-Dx ME Panel

Dianas	Método de comparación
<i>Escherichia coli</i> K1	Prueba molecular aprobada por la FDA/con marcado CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulado)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 PCR de punto final validadas seguido de BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Tabla 17. Métodos de comparación de la evaluación clínica de QIAstat-Dx ME Panel (continuación)

Dianas	Método de comparación
Virus del herpes humano 6	Prueba molecular aprobada por la FDA/con marcado CE
Enterovirus	
Parechovirus humano	
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (no se diferencian)	
Citomegalovirus	
Virus del herpes simple tipo 1	
Virus del herpes simple tipo 2	
Virus de la varicela-zóster	

Varios de los analitos del QIAstat-Dx ME Panel tenían una prevalencia baja y no se encontraron en cantidades suficientemente altas durante el 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 positivas archivadas congeladas. Las muestras seleccionadas para la prueba habían dado positivo previamente para una de las dianas del QIAstat-Dx ME Panel mediante el método de atención estándar de laboratorio clínico. Se mezclaron las pruebas de muestras archivadas con las de muestras prospectivas en los centros clínicos para garantizar el enmascaramiento. Se registraron 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 QIAstat-Dx ME Panel y en la Tabla 18 proporciona un resumen de la información demográfica de las muestras archivadas.

Tabla 18. Resumen de datos demográficos de muestras archivadas evaluables para la evaluación clínica de QIAstat-Dx ME Panel

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 $100\% \times (PV/[PV + FN])$. El positivo verdadero (PV) indica que tanto el QIAstat-Dx ME Panel como el método de comparación tiene un resultado positivo para el patógeno específico. El falso negativo (NF) indica que el resultado del QIAstat-Dx es negativo, mientras que el resultado del comparador es positivo para el patógeno específico. La especificidad o porcentaje de concordancia negativa (PCN) se calculó como $100\% \times (NV/[NV + FP])$. El negativo verdadero (NV) indica que tanto el QIAstat-Dx Panel como el método de comparación tienen resultados negativos para el patógeno específico. El falso positivo (FP) indica que el resultado del QIAstat-Dx Panel es positivo para el patógeno específico, mientras

que el resultado del comparador es negativo. Se calcularon los intervalos de confianza del 95 % bilaterales.

El porcentaje de concordancia positiva y el porcentaje de concordancia negativa del QIAstat-Dx ME Panel con los métodos de comparación para muestras clínicas (prospectivas y archivadas) se presentan por analito en la Tabla 19.

Tabla 19. Rendimiento de muestras clínicas del 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 %
<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 %

Tabla 19. Rendimiento de muestras clínicas del QIAstat-Dx ME Panel (continuación)

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
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 6 (HHV-6)	25/30	83,3 %	66,4 %- 92,7 %	1628/1634	99,6 %	99,2 %- 99,8 %
Virus de la varicela-zóster (VZV)	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 %
Hongos y levaduras						
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (no se diferencian)	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 pruebas de resolución en muestras en caso de no haber concordancia entre QIAstat-Dx ME Panel y los resultados del método de comparación si quedaba suficiente volumen para las muestras. El método de resolución fue la comparación con los resultados de las pruebas de normas asistenciales o utilizando ensayos de PCR únicos desarrollados en laboratorio seguidos de secuenciación bidireccional para dianas seleccionadas.

El porcentaje de concordancia positiva y el porcentaje de concordancia negativa del QIAstat-Dx ME Panel con la comparación seguido de resolución de discrepancias se presenta por analito en la Tabla 20.

Tabla 20. Rendimiento de muestras clínicas del QIAstat-Dx ME Panel tras la resolución de discrepancias

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 %
<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 %

Tabla 20. Rendimiento de muestras clínicas del QIAstat-Dx ME Panel tras la resolución de discrepancias (continuación)

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
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 6 (HHV-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>Cryptococcus neoformans (no se diferencian)</i></i>	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

Se calculó la medida del rendimiento de la sensibilidad y especificidad solo para analitos bacterianos y fúngicos para los cuales estaban disponibles los resultados del cultivo de LCR

de referencia en el estándar de atención para muestras clínicas prospectivas y archivadas. Estos datos se utilizaron en cálculos de rendimiento adicionales descritos en la Tabla 21.

Tabla 21. Comparación de cultivos bacterianos o fúngicos para 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> ^e	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</i> <i>gattii/Cryptococcus</i> <i>neoformans</i> (no se diferencian) ^h	3/3	100,0 %	43,9 %- 100,0 %	155/157	98,7 %	95,5 %- 99,6 %

Tabla 21. Comparación de cultivos bacterianos o fúngicos para la sensibilidad y especificidad diagnósticas de todas las muestras clínicas. (continuación)

^a Una muestra de *Escherichia coli* K1 falsa negativa también se analizó con un ensayo molecular aprobado por la FDA/con marcado CE y también proporcionó un resultado negativo. No quedó más volumen para seguir probando la muestra con ensayo validado de PCR/BDS. Hubo una muestra de *Escherichia coli* K1 falsa positiva de la que se informó como positiva con un ensayo molecular aprobado por la FDA/con marcado CE.

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

^d Hubo 3 falsos positivos de muestras de *Neisseria meningitidis* [encapsulado] en comparación con el cultivo, una de las muestras arrojó un resultado negativo con un SoC LDT, un método molecular aprobado por la FDA/con marcado CE y el ensayo validado de PCR /BDS. Una arrojó un resultado positivo con un método molecular aprobado por la FDA/con marcado CE y SoC LDT; sin embargo, no quedaba volumen para completar el ensayo validado de PCR/BDS. La muestra restante dio positivo en el cultivo bacteriano, pero solo se identificó como un diplococo gram-negativo, un método molecular aprobado por la FDA/con marcado CE informó de un resultado positivo para este patógeno; sin embargo, no quedaba volumen para completar el ensayo validado de PCR/BDS.

^e Hubo una muestra falso positivo en comparación con el cultivo bacteriano, que arrojó un resultado positivo con un método molecular aprobado por la FDA/con marcado CE; por lo tanto, no se efectuó la prueba de PCR/BDS.

^f Hubo ocho resultados falsos positivos en comparación con el cultivo bacteriano. Para dos muestras no había disponible ningún resultado comparado de PCR/BDS. La prueba de cinco muestras con el método de comparación validada de PCR/BDS arrojó resultados negativos, y una muestra fue positiva con el método de comparación validada de PCR/BDS.

^g Hubo un resultado falso positivo cuando se comparó con el cultivo bacteriano, la muestra se analizó con el ensayo comparador validado de PCR/BDS, pero arrojó un resultado no concluyente.

^h Hubo dos muestras falsas positivas, una muestra cuyo cultivo fúngico fue negativo, también se analizó con un ensayo molecular aprobado por la FDA/con marcado CE y arrojó un resultado positivo. No se realizó la prueba del antígeno criptocócico para esta muestra en el momento de la recogida. La segunda muestra falsa positiva arrojó un resultado negativo cuando se analizó con un ensayo molecular aprobado por la FDA/con marcado CE y también fue negativa en la prueba de antígeno criptocócico SoC.

Resumen de infecciones concomitantes

Entre las 1667 muestras no retiradas con un resultado QIAstat-Dx válido, en 245 muestras (14,7 %) se informó de resultados positivos para al menos un analito, mientras que las 1422 restantes (85,3 %) fueron negativas. En total, 6 muestras positivas mostraron detecciones múltiples. Cada una ellas contenía dos organismos y se han resumido en la Tabla 22.

Tabla 22. Combinaciones de infecciones concomitantes determinadas mediante el QIAstat-Dx ME Panel

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

Tasa de éxito de las pruebas del QIAstat-Dx ME Panel

En total, en las pruebas iniciales, fallaron 26 de 977 (2,7 %) muestras frescas prospectivas, 7 de 555 (1,3 %) muestras congeladas prospectivas y 3 de 176 (1,7 %) muestras archivadas. Se volvieron a analizar todas las muestras, excepto 5 (3 frescas prospectivas y 2 congeladas prospectivas), y tuvieron éxito después de la nueva prueba, lo que arrojó una tasa de éxito final del 99,7 % para las frescas prospectivas, del 99,6 % para las congeladas prospectivas y del 100,0 % para las muestras archivadas.

Pruebas de muestras artificiales

Se necesitó una prueba de muestras artificiales para todas las dianas del panel, ya que no se obtuvieron suficientes muestras positivas de los esfuerzos de recogida prospectivos y

archivados. Se prepararon muestras artificiales añadiendo cinco cepas cuantificadas diferentes representativas de la diversidad genética de cada patógeno. Para cada patógeno, la concentración de LoD se elaboró a 2× (al menos el 50 %) y se añadió LoD a 5× a muestras únicas individuales cribadas de LCR negativo. Se analizaron muestras artificiales junto con muestras negativas con enmascaramiento. Los resultados se resumen en la Tabla 23.

Tabla 23. Resumen de rendimiento de las muestras artificiales en 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 %

Tabla 23. Resumen de rendimiento de las muestras artificiales en QIAstat-Dx ME Panel (continuación)

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>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 %
	Total	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
Enterovirus (EV)	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 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 %

Tabla 23. Resumen de rendimiento de las muestras artificiales en QIAstat-Dx ME Panel (continuación)

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 %
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/Cryptococcus neoformans</i> (no se diferencian)	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 % para todas las muestras artificiales preparadas de LoD a 2× y 5× en todos los analitos analizados.

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

Los resultados en todos los patógenos diana obtenidos durante las pruebas de muestras clínicas en los estudios prospectivos y retrospectivos, después de resolución discordante y análisis de muestras artificiales combinadas, se resumen en la Tabla 24.

Tabla 24. Rendimiento del 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 %

Tabla 24. Rendimiento del QIAstat-Dx ME Panel por analito en todos los tipos de muestras (continuación)

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
<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 %
Parechovirus humano (HPeV)	89/93	95,7 %	89,5 %- 98,3 %	2719/2720	100,0 %	99,8 %- 100,0 %

Tabla 24. Rendimiento del QIAstat-Dx ME Panel por analito en todos los tipos de muestras (continuación)

Patógeno	Porcentaje de concordancia positiva			Porcentaje de concordancia negativa		
	PV/PV+FN	%	IC del 95 %	NV/NV+FP	%	IC del 95 %
Virus del herpes humano 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 %- 98,0 %	2773/2785	99,6 %	99,2 %- 99,8 %
Virus de la varicela-zóster (VZV)	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>Cryptococcus neoformans (no se diferencian)</i></i>	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 porcentaje de concordancia positiva específico de la diana fue $\geq 95\%$ para todos los analitos del QIAstat-Dx ME Panel al evaluar el rendimiento en muestras prospectivas, retrospectivas, archivadas y artificiales, excepto para el PCP del virus del herpes simple 2 (VHS-2), el virus del herpes humano 6 (VHH-6) y el virus de la varicela zóster, que fueron del 93,5 %, 92,9 % y 93,9 %, respectivamente. El PCN fue $\geq 98,5\%$ para todos los analitos del QIAstat-Dx ME Panel.

Conclusión

El QIAstat-Dx ME Panel mostró sólidas características del rendimiento clínico para facilitar el diagnóstico de agentes específicos de la meningitis y/o la encefalitis. Los resultados deben utilizarse junto con otros datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

Resumen de seguridad y rendimiento

La sección de resumen de seguridad y rendimiento se puede descargar del sitio web de Eudamed en la siguiente ubicación:

www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice

Referencias

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage-derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogorodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Publicado el 26 de octubre de 2015. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood-brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html
9. Musher DM. *Haemophilus* Species. En: Baron S, editor. *Medical Microbiology.* 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30;
10. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html

11. Centros para el control y la prevención de enfermedades. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: *Haemophilus Influenzae type b*. Atkinson, W et al. eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae type b* disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (for healthcare professionals): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of *Listeria monocytogenes*, an important foodborne pathogen. *J Med Microbiol.* 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Páginas 210-213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleesschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

21. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection*. J Clin Med Res. 2018;10(7):535-544. doi:10.14740/jocmr3421w
22. CDC Disease Specifics: www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html
23. D' Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:2751. Publicado el 20 de noviembre de 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roush, NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med*. 2008;205 (6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease–population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
29. CDC meningococcal surveillance: www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
30. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774

31. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023;22 (8):685-711. doi:10.1016/S1474-4422(23)00195-3
32. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (9):2929- 2936. doi:10.1128/JCM.00117-07
33. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160-S172. doi:10.1093/cid/cix656
34. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html
35. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr.* 2019;7 (2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018
36. CDC signs and symptoms: www.cdc.gov/groupbstrep/about/symptoms.html
37. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J Infect.* 2020;80(3):255-260. doi:10.1016/j.jinf.2019.12.002
38. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S200-S219. doi:10.1093/cid/cix664
39. WHO recommendation (2015): apps.who.int/iris/bitstream/handle
40. ECDC factsheet: www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts
41. CDC clinical features: www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html
42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html

43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27(4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines (Basel).* 2019;7(4):128. Publicado el 24 de septiembre de 2019. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Càmara J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late- PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26 (6):753- 759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034
47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep.* 2020;10(1):18977. Publicado el 4 de noviembre de 2020. doi:10.1038/s41598-020-75691-5
48. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):759-769. doi:10.1016/S1473-3099(19)30297-X
49. Kanwal S & Vaitla P. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;
50. CDC Diseases Caused by Group A Strep (for clinicians): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html

51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. *Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection.* SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Publicado el 31 de mayo de 2018. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. *Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands.* Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. *The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004.* Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. *Group A Streptococcal meningitis in adults.* J Infect. 2015;71:37-42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. *Group A streptococcus meningitis in children.* Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110-114
56. Efstratiou A & Lamagni T. En: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Group A Streptococcus Vaccine Development Technology ROADMAP: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. *Medical Microbiology.* 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Página 426]
59. Gugliesi F, et al. *Microorganisms* 2020;8:685
60. CDC CMV and Congenital CMV Infection: www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/index.html
61. Carlson A, et al. *Rev Obstet Gynecol* 2010;3:172-179

62. Parisi SG, et al. Int J Infect Dis 2016;44:8–10
63. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
64. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Página 426]
65. Kieff ED, et al. J Virol 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. Neurotherapeutics. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, Clin Infect Dis. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, from www.eoeneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, Clin Infect Dis. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. Clin Microbiol Rev 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. Arch Virol 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Actualizado el 8 de agosto de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. N Engl J Med 2005;352:768–776
76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>
77. Wang X, Ther Adv Infect Dis. 2021;8:20499361211018027. Publicado el 24 de mayo de 2021. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. New Microbiol 2007;30:173–87
79. De Bolle L, et al. Clin Microbiol Rev 2005;18:217–45

80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(2):e942. Publicado el 12 de enero de 2021. doi:10.1212/NXI.0000000000000942
83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." *Viruses* vol. 8,1 16. 11 Jan. 2016, doi:10.3390/v8010016
84. CDC. www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html
85. Messacar, Kevin et al. "The Emergence of Enterovirus-D68." *Microbiology spectrum* vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10-0018-2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.
86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
87. de Crom, S C M et al. "Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview." *European journal of pediatrics* vol. 175,8 (2016): 1023- 9. doi:10.1007/s00431-016-2725-763.
88. Robinson CP, Busl KM. *Crit Care Explor* 2020;2:e0107
89. Messacar, Kevin et al. "Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015." *Annals of neurology* vol. 80,3 (2016): 326-38. doi:10.1002/ana.2473065.
90. Wildenbeest JG, et al. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2010;8:1417–1429
91. Oliive L, et al. *Clin Microbiol Rev* 2017;15;31:e00047–17
92. Harvala H, et al. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:224–30
93. De Crom SCM, et al *Eur J Pediatr* 2016;175:1023–1029

94. Bozzola, E., et al. Ital J Pediatr 49, 144 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01550-4>
95. Arvin AM. Clin Microbiol Rev 1996;9:361–381
96. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Página 426]
97. Gershon AA, et al. Nat Rev Dis Primers 2015;2:15016
98. CDC chickenpox for healthcare professionals: www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:a019760
101. Mazziarz, Eileen K, and John R Perfect. "Cryptococcosis." Infectious disease clinics of North America vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. "A yeast under cover: the capsule of Cryptococcus neoformans." Eukaryotic cell vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html accessed December 2024)
104. Górlska, Katarzyna et al. "Neuroinfections caused by fungi." Infection vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. "Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis." The Lancet. Infectious diseases vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8
106. C. gattii Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, (archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html accessed December 2024)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13

Guía para la resolución de problemas

En caso de que el cartucho esté dañado, consulte la “Información de seguridad” en la página 26. Para recibir asistencia técnica y solicitar más información, visite nuestro Centro de servicio técnico en www.qiagen.com/Support (para obtener la información de contacto, visite www.qiagen.com). Para obtener información acerca de los problemas relacionados con el QIAstat-Dx Analyzer, consulte los manuales de usuario correspondientes, que también están disponibles en www.qiagen.com.

Símbolos

En las instrucciones de uso o en el embalaje y en el etiquetado aparecen los siguientes símbolos:

Símbolo	Definición del símbolo
 <N>	Contiene suficientes reactivos para <N> reacciones
	Fecha de caducidad
IVD	Producto sanitario para diagnóstico in vitro
REF	Número de catálogo
LOT	Número de lote
MAT	Número de material (p. ej., el etiquetado de los componentes)
GTIN	Número mundial de artículo comercial
UDI	Identificador único de dispositivo
CONT	Contiene
COMP	Componente

Símbolo	Definición del símbolo
	Número
	"R" es la revisión de las Instrucciones de uso y "n" es el número de revisión
	Limitación de temperatura
	Fabricante
	Consultar las instrucciones de uso
	Proteger de la luz
	No reutilizar el producto
	Precaución
	Número de serie
	No utilizar si el envase está dañado

Símbolo	Definición del símbolo
	Inflamable, riesgo de incendio
	Corrosivo, riesgo de quemadura química
	Riesgo para la salud, riesgo de sensibilización, carcinogénesis
	Riesgo de daño
EC REP	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Icono de cerebro presente en el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Información de contacto

Para recibir asistencia técnica y solicitar más información, visite nuestro centro de servicio técnico en www.qiagen.com/Support, llame al 1-800-362-7737 o póngase en contacto con uno de los departamentos del servicio técnico de QIAGEN o con los distribuidores locales (consulte la contraportada o visite www.qiagen.com).

Apéndices

Apéndice A: Instalación del archivo de definición del ensayo

El archivo de definición del ensayo del QIAstat-Dx ME Panel debe instalarse en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o en el QIAstat-Dx Analyzer 2.0 antes de realizar el análisis con los QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

Nota: Siempre que aparezca una nueva versión del ensayo del QIAstat-Dx ME Panel, debe instalarse el nuevo archivo de definición del ensayo del QIAstat-Dx ME Panel antes de realizar el análisis.

Nota: Los archivos de definición del ensayo están disponibles en www.qiagen.com. El archivo de definición del ensayo (tipo de archivo .asy) se debe guardar en una unidad USB antes de instalarlo en el QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0. La unidad USB debe formatearse con un sistema de archivos FAT32.

Para importar ensayos a QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0, siga los siguientes pasos:

1. Introduzca el dispositivo de almacenamiento USB que contiene el archivo de definición del ensayo en uno de los puertos USB del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Pulse **Options** (Opciones) > **Assay Management** (Administración de ensayos).

Aparecerá la pantalla Assay Management (Administración de ensayos) en la zona de contenido de la pantalla (Figura 25).

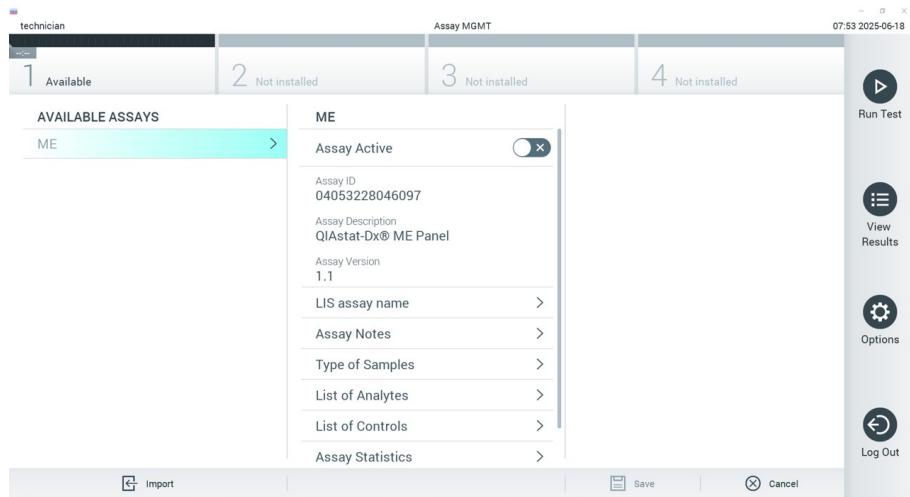


Figura 25. Pantalla Assay Management (Administración de ensayos).

3. Pulse el icono **Import** (Importar) ubicado en la parte inferior izquierda de la pantalla.
4. Seleccione el archivo del ensayo correspondiente que se importará.
Aparecerá un cuadro de diálogo para confirmar la carga del archivo.
5. Si se instala una versión anterior del QIAstat-Dx ME Panel, aparecerá un cuadro de diálogo para sustituir la versión actual por la nueva. Pulse **Yes** (Sí) para confirmar la acción.
6. Habilite **Assay Active** (Ensayo activo) para activar el ensayo (Figura 26).

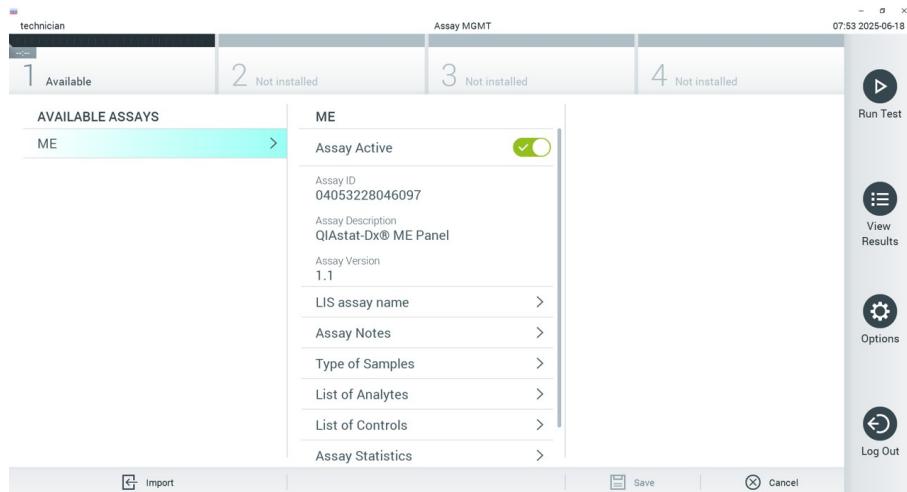


Figura 26. Activación del ensayo.

7. Para asignar el ensayo activo a un usuario, lleve a cabo los siguientes pasos:
 - a. Pulse **Options** (Opciones) > **User Management** (Administración de usuarios).
 - b. Seleccione el usuario que debería estar autorizado para ejecutar el ensayo.
 - c. En la lista **User Options** (Opciones de usuario), seleccione **Assign Assays** (Asignar ensayos).
 - d. Habilite el ensayo y pulse **Save** (Guardar).

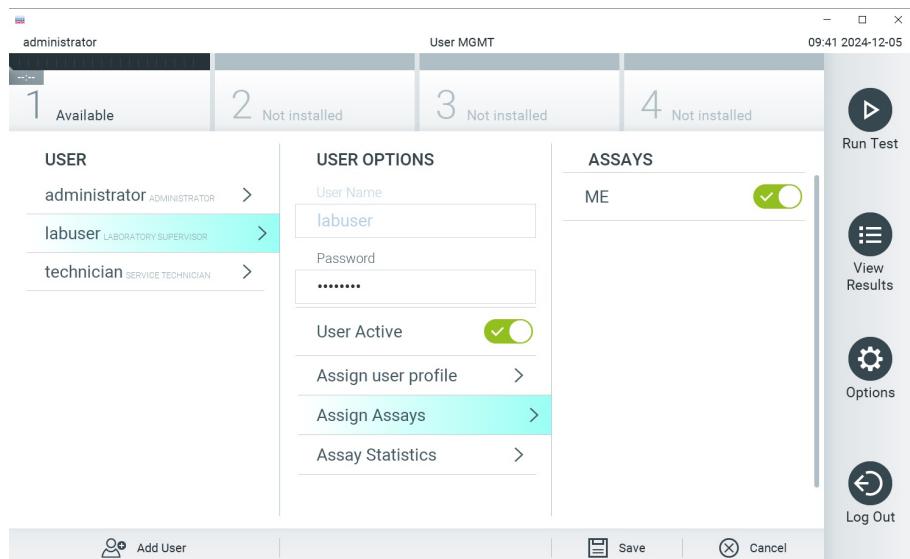


Figura 27. Asignación del ensayo activo

Apéndice B: Glosario

Curva de amplificación: Representación gráfica de los datos de amplificación de la RT-PCR en tiempo real múltiple.

Módulo analítico (Analytical Module, AM): Módulo de hardware principal del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o el Analyzer 2.0 que se encarga de efectuar análisis en los QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges. Está controlado por el módulo operativo. Pueden conectarse varios módulos analíticos a un solo módulo operativo o a un módulo operativo PRO.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: El QIAstat-Dx Analyzer 1.0 está compuesto por un módulo operativo y un módulo analítico. El módulo operativo incluye elementos que proporcionan conectividad al módulo analítico y permite al usuario interactuar con el QIAstat-Dx Analyzer 1.0. El módulo analítico contiene el hardware y el software para las pruebas y el análisis de las muestras.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: El QIAstat-Dx Analyzer 2.0 está compuesto por un módulo operativo PRO y un módulo analítico. El módulo operativo PRO incluye elementos que proporcionan conectividad al módulo analítico y permite al usuario interactuar con el QIAstat-Dx Analyzer 2.0. El módulo analítico contiene el hardware y el software para las pruebas y el análisis de las muestras.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Dispositivo de plástico desechable independiente con todos los reactivos precargados necesarios para realizar ensayos moleculares completos totalmente automatizados para detectar microrganismos patógenos de la meningitis/encefalitis.

IFU: instrucciones de uso.

Puerto principal: En el QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, entrada para muestras líquidas en medio de transporte.

Ácidos nucleicos: Biopolímeros, o pequeñas biomoléculas compuestas por nucleótidos, que son monómeros formados por tres componentes: un monosacárido de cinco carbonos, un grupo fosfato y una base nitrogenada.

Módulo operativo (Operational Module, OM): Hardware del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 específico que proporciona al usuario una interfaz para uno, dos, tres o cuatro módulos analíticos (Analytical Module, AM).

Módulo operativo PRO (OM PRO): Hardware del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 específico que proporciona al usuario una interfaz para uno, dos, tres o cuatro módulos analíticos (Analytical Module, AM).

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

RT: Transcripción inversa.

Usuario: Persona que utiliza el QIAstat-Dx Analyzer 1.0/QIAstat-Dx Analyzer 2.0/QIAstat-Dx ME Panel Cartridge del modo previsto.

Apéndice C: Exclusión de garantías

SALVO LO DISPUESTO EN LOS TÉRMINOS Y CONDICIONES DE VENTA DE QIAGEN PARA EL QIAstat® Dx ME Panel Cartridge, QIAGEN NO ASUME NINGUNA RESPONSABILIDAD Y RECHAZA CUALQUIER GARANTÍA EXPLÍCITA O IMPLÍCITA CON RESPECTO AL USO DEL QIAstat® Dx ME Panel Cartridge, INCLUIDAS LAS RESPONSABILIDADES O GARANTÍAS RELACIONADAS CON LA COMERCIABILIDAD, LA IDONEIDAD PARA UN FIN DETERMINADO O LA VULNERACIÓN DE CUALQUIER PATENTE, DERECHO DE AUTOR O CUALQUIER DERECHO DE PROPIEDAD INTELECTUAL EN CUALQUIER PARTE DEL MUNDO.

Información para pedidos

Producto	Contenido	N.º de cat.
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Para 6 pruebas: Seis QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges envasados por separado y seis pipetas de transferencia envasadas por separado.	691612
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	Un (1) QIAstat-Dx Analytical Module, un (1) QIAstat-Dx Operational Module, y el software y hardware relacionados para ejecutar cartuchos de ensayo del QIAstat-Dx de diagnóstico molecular.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	Un (1) QIAstat-Dx Analytical Module, un (1) QIAstat-Dx Operational Module PRO, y el software y hardware relacionados para ejecutar cartuchos de ensayo del QIAstat-Dx de diagnóstico molecular.	9002828

Para obtener información actualizada sobre licencias y sobre exenciones de responsabilidad específicas del producto, consulte el documento de instrucciones de uso del kit de QIAGEN correspondiente. Las instrucciones de uso del kit de QIAGEN están disponibles en www.qiagen.com o pueden solicitarse al servicio técnico de QIAGEN o a su distribuidor local.

Historial de revisiones del documento

Revisión	Descripción
R1, junio de 2025	Versión inicial.

Acuerdo de licencia limitada para QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

La utilización de este producto implica por parte de cualquier comprador o usuario del producto la aceptación de los siguientes términos:

1. El producto puede utilizarse únicamente conforme a los protocolos suministrados con el mismo y a estas instrucciones de uso y para su uso exclusivo con los componentes incluidos en el panel. QIAGEN no ofrece licencia alguna bajo ninguna de sus propiedades intelectuales para utilizar o incorporar los componentes suministrados en este panel con componentes no incluidos en el mismo, excepto según se describe en los protocolos proporcionados con el producto, estas instrucciones de uso y otros protocolos disponibles en www.qiagen.com. Algunos de estos protocolos adicionales los han proporcionado usuarios de QIAGEN para usuarios de QIAGEN. QIAGEN no ha probado ni optimizado estos protocolos en profundidad. Por ello, QIAGEN no los garantiza ni asegura que no infrinjan los derechos de terceros.
2. Aparte de las licencias expresamente especificadas, QIAGEN no garantiza que este panel ni su(s) uso(s) no infrinjan derechos de terceros.
3. Este panel y sus componentes tienen licencia para un solo uso y no se pueden reutilizar, reacondicionar ni revender.
4. QIAGEN renuncia específicamente a toda responsabilidad respecto a cualquier otra licencia, explícita o implícita, distinta de las licencias expresamente especificadas.
5. El comprador y el usuario del panel aceptan no realizar ni permitir a otros realizar ningún paso que pueda conducir a acciones prohibidas en las especificaciones anteriores o que pueda facilitarlas. QIAGEN se reserva el derecho de emprender acciones legales ante cualquier tribunal para el cumplimiento de las prohibiciones especificadas en este Acuerdo de licencia limitada y recuperará todos los gastos derivados de la investigación y de los gastos judiciales, incluidas las costas procesales, en cualquier acción emprendida para hacer cumplir este Acuerdo de licencia limitada o cualquier otro derecho de propiedad intelectual en relación con este panel y/o con sus componentes.

Para consultar los términos actualizados de la licencia, visite www.qiagen.com.

Marcas comerciales: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). No debe considerarse que los nombres registrados, marcas comerciales, etc., que se utilizan en este documento no están protegidos por la ley.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, todos los derechos reservados.

