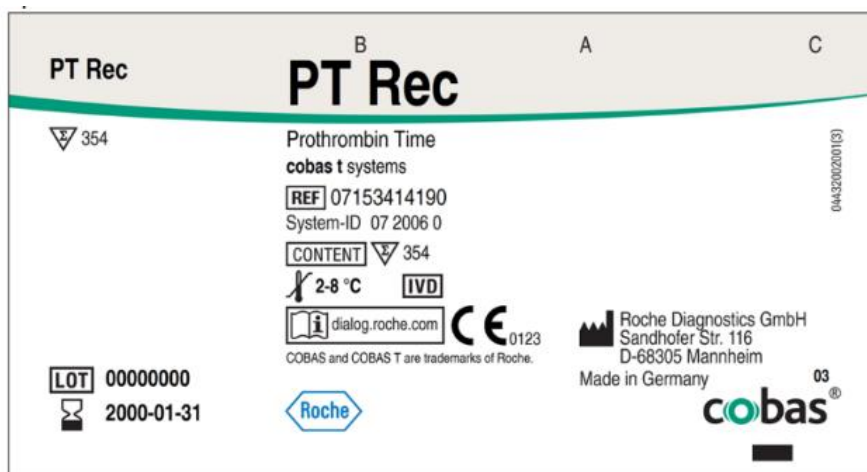


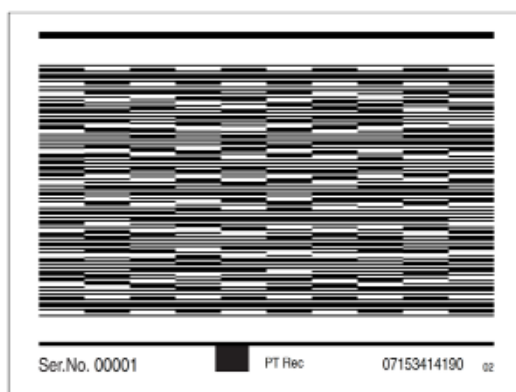
PROYECTO DE RÓTULO

- PT Rec (N° de catálogo: 07153414190)

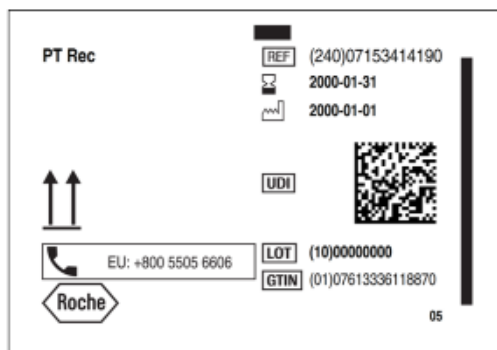


Pos.1 - 07153414501 - V3

- Lupus C (N° de catálogo: 06504787190)



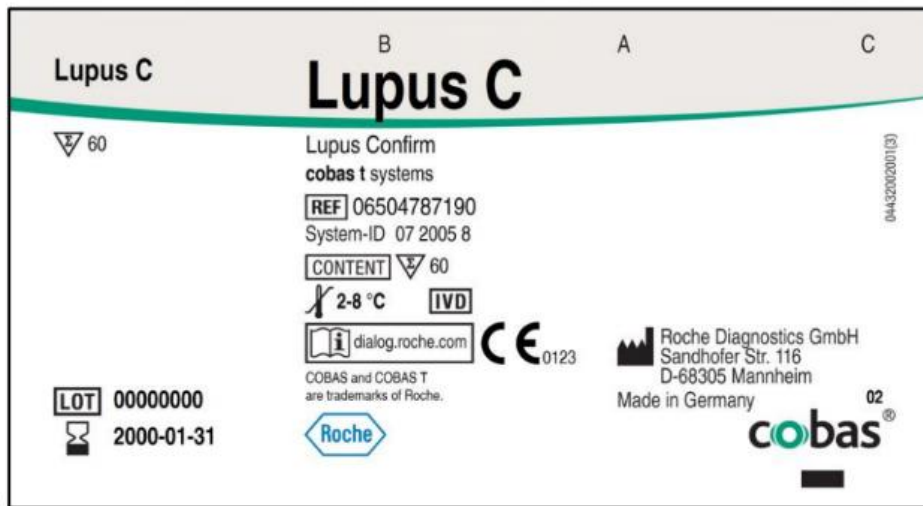
Pos.2 - 07153414502 - V2



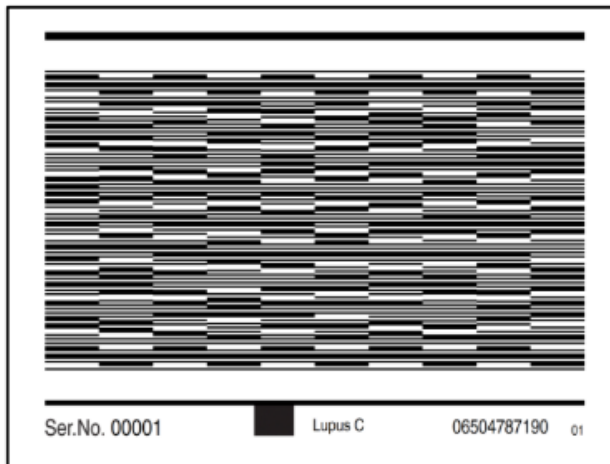
Pos.3 - 07153414503 - V5

Farm. ROBERTA MILI MAZZA
PRODUTTORES ROCHE S.A. S.r.l.
Divisione Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

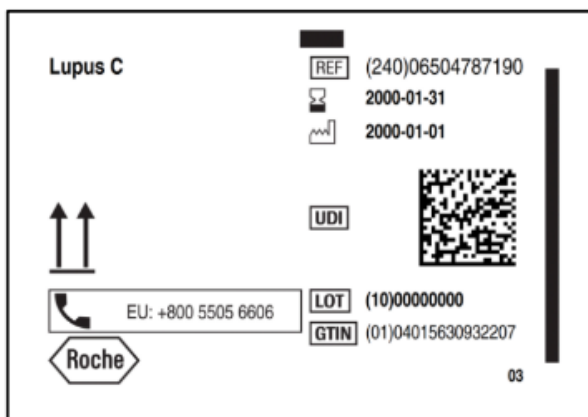
- **Lupus C (N° de catálogo: 06504787190)**



(1)



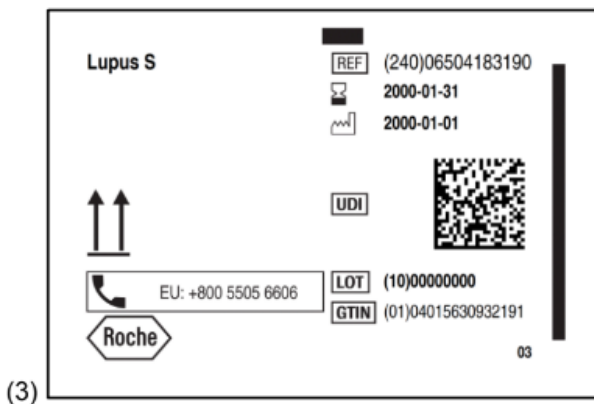
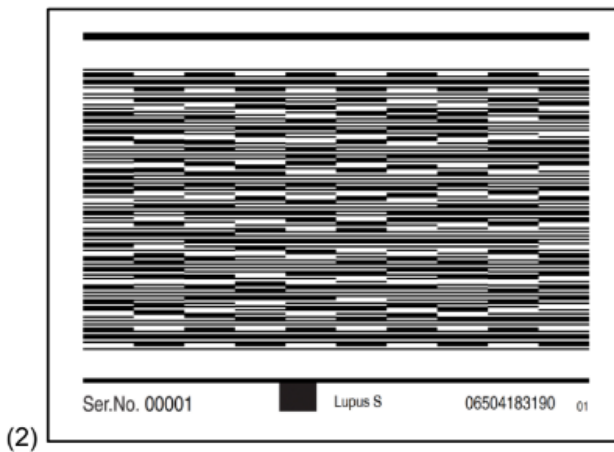
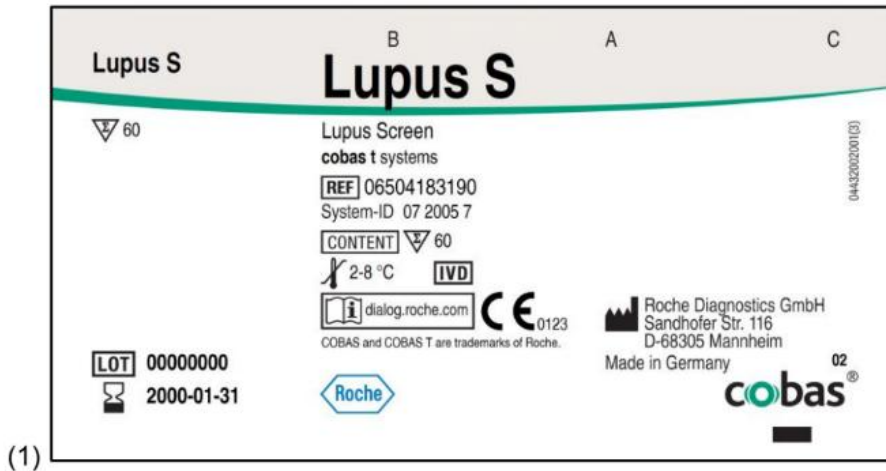
(2)



(3)

Farm. ROBERTA MELI MAZZA
 PRODUCED BY ROCHE S.A. G e L.
 Division Diagnostics
 DT & APODERADA LEGAL

- **Lupus S (N° de catálogo: 06504183190)**



Farm. ROBERTA NELLE MAZZA
PRODUTTORE ROCHE S.A. s.r.l.
Divisione Diagnostica
DT & APPLICAZIONE LEGAL

- PT Owren (N° de catálogo: 06500781190)

PT Owren		B	A	C
PT Owren				
255 LOT 00000000 2000-01-31	Prothrombin Time cobas t systems REF 06500781190 System-ID 07 2001 8 CONTENT 255 2-8 °C IVD CE 0123 dialog.roche.com 	H318, P280, P305+P351+P338+P310 Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Str. 116 D-68305 Mannheim Made in Germany COBAS and COBAS T are trademarks of Roche.	 Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Str. 116 D-68305 Mannheim Made in Germany 03 cobas [®]	06781A6001(01)

Pos.1 - 06500781501 - V3

Ser.No. 00001 PT Owren 06500781190 02

Pos.2 - 06500781502 - V2

PT Owren	
REF (240)06500781190	
2000-01-31	
2000-01-01	
	UDI
EU: +800 5505 6606	LOT (10)00000000
	GTIN (01)04015630931682
	05

Pos.3 - 06500781503 - V5

Farm. ROBERTA NELLI MAZZA
 PRODUCED BY ROCHE S.A. s.r.l.
 Division Diagnostica
 DT & APPLICAZIONE LEGAL

Sobre-rótulo local:
DT.: Farm. R. Mele Mazza.
Productos Roche S.A.Q. e I.
(División Diagnóstica).
Otto Krause 4211 (CP1667)
Bs As, Arg. Producto autorizado
por ANMAT PM-740-857
Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
División Diagnóstica
DT & APODERADA LEGAL

REF	CONTENT	SYSTEM
07153414190	▽ 354	ID del sistema 07 2006 0 cobas t 511 cobas t 711

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)	Información
PT Rec A	28080	% (resultado calibrado), segundos (resultado sin calibrar), INR (calculado por TPNM e ISI)
PT Rec B	28100	INR (resultado calibrado), segundos (resultado sin calibrar)
PT Rec C	28120	segundos (resultado sin calibrar), INR (calculado por MNPTe ISI)

Para más detalles, consulte la sección «Cálculo y calibración».

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)	Información
Der Fib A	28260	uso en combinación con PT Rec A
Der Fib B	28280	uso en combinación con PT Rec B
Der Fib C	28300	uso en combinación con PT Rec C

Las tres aplicaciones PT Der Fib son idénticas pero sólo pueden efectuarse en combinación con la aplicación PT Rec especificada en la tabla.

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de protrombina y del fibrinógeno derivado en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados. El tiempo de protrombina se utiliza en la evaluación de la vía de coagulación extrínseca y constituye una ayuda en el manejo del tratamiento con antagonistas de la vitamina K. El resultado de fibrinógeno derivado se emplea como ayuda para la exclusión de una deficiencia de fibrinógeno.

Características

El tiempo de protrombina (TP) según Quick¹ es una prueba global de cribado de la coagulación para la evaluación de la vía de coagulación extrínseca y de la vía común (incluidos los factores de coagulación II, V, VII, X y el fibrinógeno).^{2,3}

El test PT sirve para el seguimiento de los pacientes que reciben un tratamiento con antagonistas de la vitamina K,^{2,4,5} para el cribado de coagulopatías antes de una intervención quirúrgica o para detectar una deficiencia adquirida o congénita de factores.^{3,4} Además, constituye una herramienta diagnóstica en la coagulación intravascular diseminada (CID)^{6,7}, el análisis de la función hepática⁸ o la deficiencia de vitamina K^{2,6,7}, debida a una malnutrición severa o un metabolismo trastornado de la vitamina K ya que los factores II, VII y X dependen de la vitamina K.

Asimismo, el reactivo PT sirve para determinar la concentración de fibrinógeno dentro del intervalo normal con la aplicación PT Der Fib (fibrinógeno derivado del TP).^{9,10}

Principio del test

El test contiene tromboplastina y calcio que, después de añadirse a plasma humano citratado, activan la cascada de coagulación extrínseca.

Se mide el tiempo transcurrido desde la adición del reactivo al plasma hasta la formación de un coágulo de fibrina que se indica en segundos, INR (International Normalized Ratio) o en % respecto de plasma normal.^{2,3}

Además, el cambio de la absorbancia durante la determinación del TP puede usarse para determinar la concentración de fibrinógeno en mg/dL (fibrinógeno derivado del TP).

Reactivos - Soluciones de trabajo

cobas t pack

SR^a Reactivo de tromboplastina recombinante liofilizado de origen humano que contiene neutralizador de heparina, cloruro de calcio, estabilizadores y tampones.

a) reactivo iniciador

SR está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
En el analizador cobas t	Para cada vial: 10 días tras reconstitución

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Plasma humano citratado al 3.2 %.

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{11,12}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Cabe destacar que los resultados de INR pueden ser afectados por la contaminación con iones de magnesio provenientes de tubos de recolección de muestras.¹³ Por lo tanto, cada laboratorio debería asegurar que la concentración de iones de magnesio de sus tubos de recolección de muestras sea mínima.¹⁴

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro de periodo de estabilidad indicado.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	12 horas

Farm. ROBERTA RIFLE MAZZA
 PRODUCES ROCHE S.A. de L.
 Division Diagnostica
 DT.R. APOBILIZADA LEGAL

PT Rec

Prothrombin Time



Estabilidad:	
a -20 °C (± 5 °C)	7 semanas
a -80 °C (± 5 °C)	11 meses

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

1. PT Rec

- [REF] 07530331190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07532997190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07575416190, PT Cal Set, 6 x 1 x 1 mL

2. PT Der Fib

- [REF] 08070920190, Der Fib Con, 20 x 1 mL

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Cálculo y calibración

1. PT Rec

Los resultados del test PT Rec pueden expresarse en:

- Tiempo (en segundos); el valor de TP del paciente se compara con un valor de plasma normal
- Porcentaje (%) de la actividad normal
- INR (International Normalized Ratio = razón normalizada internacional)

a. Cálculo del INR a partir del ISI y del tiempo de protrombina normal medio (TPNM)

Los reactivos de tromboplastina pueden variar significativamente en cuanto a su sensibilidad frente a la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Sin corregir, estas diferencias pueden conducir a diferencias inaceptables de los regímenes de dosificación de los antagonistas de la vitamina K.⁵ Para compensar estas variaciones en la sensibilidad de tromboplastina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) que permite la obtención de resultados independientes del reactivo durante la fase estable del tratamiento con anticoagulantes.¹⁵ El ISI específico del lote de reactivo sirve para convertir en INR el TP del paciente (en segundos) según la fórmula siguiente:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TPNM})^{\text{ISI}}$$

El TPNM corresponde a la media geométrica del test de TP en segundos de como mínimo 20 donantes sanos.^{16,17}

El valor ISI de un reactivo de tromboplastina específico se obtiene comparando el reactivo de tromboplastina a estandarizar con una tromboplastina de referencia internacional. El ISI se determina a partir de plasma normal y de plasma de pacientes bajo tratamiento estable con antagonistas de la vitamina K según un esquema predeterminado.¹⁵

Los tiempos obtenidos con los dos reactivos de tromboplastina se contraponen el uno contra el otro en papel doble logarítmico. La pendiente de la recta de regresión ortogonal multiplicada por el ISI de la tromboplastina de referencia corresponde al ISI de la tromboplastina examinada.¹⁵

Los valores ISI y TPNM específicos del lote están disponibles electrónicamente en forma de código de barras y ficha de valores a través de cobas link.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional de la OMS para la tromboplastina recombinante.

Los ISI y TPNM locales también pueden determinarse con PT Cal Set (para más detalles, consulte las instrucciones de uso de PT Cal Set, Ref. 07575416190).

Se recomienda usar el INR para la evaluación del TP de pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.^{18,19}

Para el INR se han publicado intervalos terapéuticos recomendados.^{5,18,19,20}

b. Calibración de PT Rec

Efectuar la calibración de PT Rec con el kit de calibrador que se indica en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

I. Calibración del INR

Alternativamente a la determinación del INR mediante ISI y TPNM, también es posible determinar el INR del paciente por calibración del INR.

Para ello deben usarse los niveles de calibrador 1-6 de PT Cal Set enumerados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)" y los valores INR asignados e indicados en la hoja adjunta.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional de la OMS para la tromboplastina recombinante.

Intervalo de calibraciones: efectuar por lo menos una calibración por lote de reactivos.

En caso necesario se recomienda efectuar una nueva calibración, por ejemplo, si los resultados del control de calidad se encuentran fuera de los intervalos definidos.

II. Calibración en %

Farm. ROBERTA NELLE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. G e L.
Divisione Diagnostica
DT & APODIATRICAL

Para calibrar en porcentaje de la normalidad deben usarse los niveles de calibrador 1-6 de PT Cal Set enumerados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)" y los valores porcentuales asignados e indicados en la hoja adjunta.

Intervalo de calibraciones: efectuar por lo menos una calibración por lote de reactivos.

En caso necesario se recomienda efectuar una nueva calibración, por ejemplo, si los resultados del control de calidad se encuentran fuera de los intervalos definidos.

Trazabilidad: el presente método puede trazarse a una mezcla de plasma preparada según la norma DIN 58939.

2. PT Der Fib

Para la aplicación PT Der Fib, el analizador efectúa automáticamente una precalibración específica del lote de reactivos programada en un código de barras electrónico suministrado por **cobas** link. No se requiere ninguna calibración suplementaria para este test.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al método Fibrinogen disponible para los analizadores de coagulación **cobas t**, por lo cual puede trazarse al estándar internacional de la OMS para Fibrinógeno, plasma.

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

1. PT Rec

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	15 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	40 mg/dL
Hemoglobina	200 mg/dL
Intralipid	500 mg/dL

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede llevar a tiempos de coagulación prolongados y con ello a alteraciones del % de los valores normales y de INR.

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{21,22}

La N-acetilcisteína (NAC) prolonga el tiempo de coagulación de TP alterando de este modo el % de los valores normales y de INR. Esto debe considerarse al emplear el test PT Rec para evaluar la función hepática en el marco de un tratamiento de intoxicación por paracetamol.

En casos muy aislados, la gammapatía monoclonal (paraproteinemia) puede causar resultados no fiables.²³

2. PT Der Fib

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	30 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	30 mg/dL

Compuesto	Concentración
Hemoglobina	75 mg/dL
Intralipid	300 mg/dL

La señalización del índice H está desactivada en el código de barras electrónico para PT Der Fib. Por lo tanto, los resultados para PT Der Fib solo se marcarán para los índices I y L.

Dado que el resultado del fibrinógeno derivado resulta alterado en pacientes con un tiempo de coagulación prolongado²⁴, el ensayo PT Der Fib no puede utilizarse en estos pacientes.

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{21,22}

3. Información general

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.²⁵

No se han registrados interferencias significativas en una mezcla de plasma con un INR de 2.4 completada con HNP hasta una concentración de 1.0 UI/mL y con HBPM hasta una concentración de 1.5 UI/mL.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (coágulo de fibrina y destrucción del fibrinógeno) prolonga los tiempos de coagulación alterando el % de los valores normales, de INR y los resultados de la aplicación PT Der Fib.

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina, el dabigatrán o de los inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el edoxabán y el rivaroxaban, influye en los resultados del ensayo PT Rec (prolongación en [seg], aumento en [INR], disminución en [%]) y de la aplicación PT Der Fib, lo que puede tener importancia clínica.

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de PT Rec y PT Der Fib.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metodicas de CLEAN y Deproteinizer así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Límites e intervalos

Intervalo de medición para PT Der Fib

180-500 mg/dL

Para PT Der Fib, las muestras cuyos resultados se encuentran fuera del intervalo de medición deben analizarse de nuevo con un test estándar de fibrinógeno, por ejemplo el test Fibrinogen en un analizador de coagulación **cobas t**.

Valores teóricos

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

1. PT Rec

8.40-10.6 segundos o 74.4-120 %

Los valores que superan el 100 % carecen de relevancia clínica. Los resultados con un INR superior a 5 deben validarse repitiendo la medición.

2. PT Der Fib

204-412 mg/dL

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días²⁶. Se obtuvieron los resultados siguientes:

1. PT Rec

Resultados en segundos

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con 1	8.96	0.0397	0.4	0.0635	0.7
Con 2	28.5	0.231	0.8	0.406	1.4
Plasma 1	9.10	0.0267	0.3	0.0389	0.4
Plasma 2	16.1	0.0500	0.3	0.120	0.7
Plasma 3	25.3	0.212	0.8	0.433	1.7
Plasma 4	42.4	0.297	0.7	0.602	1.4
Plasma 5	62.6	0.516	0.8	0.932	1.5

Resultados en %

Muestra	Media (%)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (%)	CV (%)	DE (%)	CV (%)
Con 1	106	1.15	1.1	1.75	1.7
Con 2	20.6	0.178	0.9	0.317	1.5
Plasma 1	102	0.733	0.7	0.999	1.0
Plasma 2	39.8	0.163	0.4	0.392	1.0
Plasma 3	23.6	0.207	0.9	0.432	1.8
Plasma 4	12.9	0.126	1.0	0.257	2.0
Plasma 5	4.26	0.0952	2.2	0.175	4.1

Resultados en INR basados en ISI

Muestra	Media (INR)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (INR)	CV (%)	DE (INR)	CV (%)
Con 1	1.00	0.00435	0.4	0.00680	0.7
Con 2	2.74	0.0184	0.7	0.0332	1.2
Plasma 1	1.02	0.00463	0.5	0.00538	0.5
Plasma 2	1.67	0.00476	0.3	0.0107	0.6
Plasma 3	2.47	0.0174	0.7	0.0374	1.5
Plasma 4	3.87	0.0232	0.6	0.0482	1.2
Plasma 5	5.43	0.0393	0.7	0.0703	1.3

Resultados en INR basados en la calibración del INR

Muestra	Media (INR)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (INR)	CV (%)	DE (INR)	CV (%)
Con 1	0.996	0.00384	0.4	0.00602	0.6
Con 2	2.80	0.0198	0.7	0.0352	1.3
Plasma 1	1.01	0.00289	0.3	0.00427	0.4
Plasma 2	1.68	0.00512	0.3	0.0114	0.7
Plasma 3	2.51	0.0182	0.7	0.0387	1.5
Plasma 4	3.99	0.0251	0.6	0.0503	1.3
Plasma 5	5.64	0.0415	0.7	0.0752	1.3

2. PT Der Fib

Resultados en mg/dL

Muestra	Media (mg/dL)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (mg/dL)	CV (%)	DE (mg/dL)	CV (%)
Der Fib Con	232	5.13	2.2	5.64	2.4
Plasma 1	261	4.32	1.7	4.32	1.7
Plasma 2	323	4.01	1.2	4.01	1.2
Plasma 3	437	13.0	3.0	17.2	3.9
Plasma 4	366	4.01	1.1	4.90	1.3

Comparación de métodos

1. PT Rec

INR basado en ISI y TPNM

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Rec en el analizador **cobas t 711** (y) con un método automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 123

Deming²⁷

$$y = 1.028x + 0.0161 \text{ INR}$$

$$r = 0.999$$

Los valores de TP obtenidos con el reactivo PT Rec se situaron entre 0.979 y 5.44 INR.

INR basado en la calibración del INR frente a INR basado en ISI y TPNM

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Rec en el analizador **cobas t 711** basado en la calibración del INR (y) con el INR determinado con el analizador **cobas t 711** basado en ISI y TPNM (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 123

Passing-Bablok²⁸

$$y = 1.006x - 0.00818 \text{ INR}$$

$$r = 1.000$$

Los valores de TP obtenidos con el reactivo PT Rec se situaron entre 0.973 y 5.46 INR.

2. PT Der Fib

Una comparación de los resultados de la aplicación Der Fib del test PT Rec en el analizador **cobas t 711** (y) con el test Fibrinogen en el analizador **cobas t 711** (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 101

Deming²⁷

PT Rec

Prothrombin Time

$$y = 1.006x - 0.835 \text{ mg/dL}$$

$$r = 0.894$$

Los valores de Der Fib obtenidos con el reactivo PT Rec se situaron entre 203 y 485 mg/dL.

Referencias bibliográficas

- Quick J, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. American Journal of the Medical Sciences, Thorofare, N.J., 1935, 190: 501-511.
- Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening. Clin Lab Med 2014; 34:453-477.
- Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. Clin Chem Lab Med 2016; 54(2):215-222.
- Witt DM, Clark NP, Kaatz S, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:187-205.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. Circulation 2003; 107: 1692-1711.
- Green D. Interpreting coagulation assays. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2010; 21 Suppl 1: S3-6.
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time and bleeding time in adults. Mayo Clin Proc. 2007; 82(7):864-873.
- Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liverfunction tests. Postgrad Med J. 2003; 79(932):307-312.
- Macki IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. Br Journal of Haematol 2003;121:396-404.
- Miesbach W, Schenk J, Alesci S, et al. Comparison of the fibrinogen clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. Thromb Res 2010;126:428-433.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- Van den Besselaar AMHP, WPF Rutten, E Witteveen. Effect of magnesium contamination in evacuated blood collection tubes on the prothrombin time test and ISI calibration using recombinant human thromboplastin and different types of coagulometer. Thromb. Res. 2005;(113):239-244
- Van den Besselaar AMHP, MMCL Hoekstra, E Witteveen. Influence of blood collection systems on the prothrombintime and international sensitivity index determined with human and rabbit thromboplastin reagents. Am.J.Clin. Pathol. 2007;(127):724-729.
- WHO technical report series No. 889, 1999, Annex 3.
- Poller L. The Prothrombin Time. WHO/LAB/98.3.
- Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AMHP, et al. College of American Pathologists. Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Arch Pathol Lab Med 1998,122:768-781.
- Hirsch J, Dalen JE, Deykin D, et al. Oral Anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1995; 108: 231S-246S.
- Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update, British Society for Haematology 2005;132:277-285.
- BCGuidelines.ca, Guidelines & Protocols, Warfarin Therapy management; Effective Date: October 1, 2010
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Jul;26(5):555-9
- Chitolie A, Mackie IJ, Grant D et al. Inaccuracy of the 'derived' fibrinogen measurement. Blood Coagul Fibrinolysis. 1994 Dec;5(6):955-7.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA WILLE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. & L.
Distrib. Diagnostics
DT & APPODDA LEGAL

REF	CONTENT	SYSTEM
06500781190	▽ 255	ID del sistema 07 2001 8 cobas t 511 cobas t 711

Español**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)	Información
PT Owren A	28140	INR (calculado por MNPTe ISI) segundos (resultado sin calibrar)
PT Owren B	28160	INR (resultados calibrados) segundos (resultado sin calibrar)

Para más detalles, consulte la sección «Cálculo y calibración».

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de protrombina de Owren en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados.

El tiempo de protrombina de Owren se emplea como ayuda en el manejo del tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Características

El reactivo PT Owren consiste en una tromboplastina de cerebro de conejo con plasma bovino añadido del cual se han eliminado los factores de coagulación II, VII y X.¹ El plasma bovino constituye una fuente para el factor V y el fibrinógeno. Por lo tanto, ni la deficiencia de factor V ni la deficiencia de fibrinógeno pueden detectarse por el presente reactivo.

El test PT Owren sirve para el seguimiento de pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante oral.²

Principio del test

El reactivo PT Owren se incuba con la muestra de paciente. La adición de cloruro de calcio provoca la activación de la cascada de coagulación extrínseca. Se mide el tiempo transcurrido desde la adición del cloruro de calcio hasta la formación de un coágulo de fibrina. El reactivo contiene un neutralizador de heparina que inhibe la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) que están presentes en la muestra a concentraciones terapéuticas de modo que no pueden influir en el tiempo de coagulación de PT medido.

Reactivos - Soluciones de trabajo**cobas t pack**

R1 Reactivo de tromboplastina liofilizada obtenida de cerebro de conejo y plasma bovino.

R1 está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.



Peligro

Farm. BORGATA NELLE MARZAS
PRODOTTI ROCCHE S.A.S. e L.
Divisione Diagnostica
DT & APPLICAZIONE LEGAL

H318 Provoca lesiones oculares graves.

Prevención

P280 Llevar gafas/máscara de protección.

Respuesta

P305 + P351 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. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
en el analizador cobas t	para cada frasco: 5 días tras reconstitución

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{3,4}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	24 horas
A -20 °C (\pm 5 °C)	6 semanas
A -80 °C (\pm 5 °C)	3 meses

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07539355190, Con N, 20 x 1 mL
- [REF] 07539665190, Con P, 20 x 1 mL
- [REF] 06754180190, NaCl, 45 mL
- [REF] 07154984190, CC 25mM, 50 mL
- Para la aplicación PT Owren B, usar además:
- [REF] 07575416190, PT Cal Set, 6 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada

Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Cálculo

Los resultados del ensayo PT Owren pueden expresarse en:

- Tiempo (en segundos); el valor de TP del paciente se compara con un valor de plasma normal
- INR (International Normalized Ratio = razón normalizada internacional)

a. Cálculo del INR a partir del ISI y del tiempo de protrombina normal medio (TPNM)

Los reactivos de tromboplastina pueden variar significativamente en cuanto a su sensibilidad frente a la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Sin corregir, estas diferencias pueden conducir a diferencias inaceptables de los regímenes de dosificación de anticoagulantes orales.²

Para compensar estas variaciones en la sensibilidad de tromboplastina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) que permite la obtención de resultados independientes del reactivo durante la fase estable del tratamiento con anticoagulantes.⁵

El ISI específico del lote de reactivo sirve para convertir en INR el TP del paciente (en segundos) según la fórmula siguiente:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TPNM})^{\text{ISI}}$$

El TPNM corresponde a la media geométrica del test de TP en segundos de como mínimo 20 donantes sanos.^{6,7}

El valor ISI de un reactivo de tromboplastina específico se obtiene comparando el reactivo de tromboplastina a estandarizar con una tromboplastina de referencia internacional. El ISI se determina a partir de plasma normal y de plasma de pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral estable según un esquema predeterminado.⁵

Los tiempos obtenidos con los dos reactivos de tromboplastina se contraponen el uno contra el otro en papel doble logarítmico. La pendiente de la recta de regresión ortogonal multiplicada por el ISI de la tromboplastina de referencia corresponde al ISI de la tromboplastina examinada.⁵

Los valores ISI y TPNM específicos del lote están disponibles electrónicamente en forma de código de barras y ficha de valores a través de cobas link.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional para tromboplastina (conejo, simple) de la OMS.

Los ISI y TPNM locales también pueden determinarse con PT Cal Set (para más detalles, consulte las instrucciones de uso de PT Cal Set, [REF] 07575416190). Se recomienda usar el INR para la evaluación del TP de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Para el INR se han publicado intervalos terapéuticos recomendados.^{2,8,9,10}

b. Calibración

Efectuar la calibración con el kit de calibrador indicado en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Calibración del INR

Alternativamente a la determinación del INR mediante ISI y TPNM, también es posible determinar el INR del paciente por calibración del INR. Para ello deben usarse los niveles de calibrador 1-5 de PT Cal Set enumerados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)" y los valores INR asignados e indicados en la hoja adjunta.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional para tromboplastina (conejo, simple) de la OMS.

Efectuar la calibración con el PT Cal Set indicado en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Intervalo de calibraciones: debe realizarse una calibración completa

- Por lote de reactivos
- Según sea necesario de acuerdo con los procedimientos de control de calidad

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	66 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	66 mg/dL
Hemoglobina	1300 mg/dL
Intralipid	2000 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹¹

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede llevar a tiempos de coagulación prolongados y con ello a alteraciones del INR.

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{12,13}

La actividad fibrinolítica de la estreptoquinasa influye en los tiempos de coagulación y, por lo tanto, en los valores de INR.

Heparina: no se han registrado interferencias significativas en una mezcla de plasma con un INR de 2.2 completada con heparina hasta una concentración de 1.0 UI/mL para la heparina no fraccionada (HNF). Tampoco se han registrado interferencias significativas en una mezcla de plasma con un INR de 2.4 completada con heparina hasta una concentración de 1.5 UI/mL para heparina de bajo peso molecular (HBPM).

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán o de inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán influye en los resultados del ensayo PT Owren (prolongación en [seg], incremento en [INR]), lo que puede tener importancia clínica.

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de PT Owren.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metodicas de CLEAN y

PT Owren

Prothrombin Time



Deproteinizer, así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Valores teóricos

18.2-27.2 segundos

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano.

Los resultados con un INR superior a 5 deben validarse repitiendo la medición.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días.¹⁴ Se obtuvieron los resultados siguientes:

Resultados en segundos

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con N	20.9	0.0919	0.4	0.164	0.8
Con P	45.6	0.296	0.6	0.442	1.0
Plasma 1	19.8	0.0880	0.4	0.147	0.7
Plasma 2	34.3	0.197	0.6	0.240	0.7
Plasma 3	76.4	0.397	0.5	0.773	1.0
Plasma 4	100	0.837	0.8	1.22	1.2
Plasma 5	131	1.52	1.2	2.36	1.8

Resultados en INR basados en ISI y TPNM

Muestra	Media (INR)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (INR)	CV (%)	DE (INR)	CV (%)
Con N	1.02	0.00512	0.5	0.00825	0.8
Con P	2.04	0.0126	0.6	0.0185	0.9
Plasma 1	0.970	0.00362	0.4	0.00614	0.6
Plasma 2	1.58	0.00859	0.5	0.0101	0.6
Plasma 3	3.22	0.0152	0.5	0.0290	0.9
Plasma 4	4.11	0.0298	0.7	0.0439	1.1
Plasma 5	5.21	0.0541	1.0	0.0829	1.6

Resultados en INR basados en la calibración del INR

Muestra	Media (INR)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (INR)	CV (%)	DE (INR)	CV (%)
Con N	1.03	0.00408	0.4	0.00741	0.7
Con P	2.05	0.00125	0.6	0.0179	0.9
Plasma 1	0.975	0.00378	0.4	0.00622	0.6
Plasma 2	1.59	0.00831	0.5	0.0105	0.7

Muestra	Media (INR)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (INR)	CV (%)	DE (INR)	CV (%)
Plasma 3	3.24	0.0146	0.5	0.0290	0.9
Plasma 4	4.13	0.0304	0.7	0.0438	1.1
Plasma 5	5.23	0.0537	1.0	0.0834	1.6

Comparación de métodos

INR basado en ISI y TPNM

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Owren en el analizador **cobas t 711** (y) con un ensayo automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 141

Deming¹⁵

$$y = 0.953x + 0.147$$

$$r = 0.977$$

Los tiempos de protrombina obtenidos con el reactivo PT Owren se situaron entre 0.913 y 4.22 INR.

INR basado en ISI y TPNM frente a INR basado en la calibración del INR

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Owren en el analizador **cobas t 711** basado en ISI y TPNM (y) con el INR determinado con el analizador **cobas t 711** basado en la calibración del INR (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 141

Passing-Bablok¹⁶

$$y = 1.037x - 0.0342$$

$$r = 1.000$$

Los tiempos de protrombina obtenidos con el reactivo PT Owren se situaron entre 0.913 y 4.22 INR.

Referencias bibliográficas

- Owren PA. Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. *Lancet* 1959; 2: 754-758.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- WHO technical report series No. 889, 1999, Annex 3.
- Poller L. The Prothrombin Time. WHO/LAB/98.3.
- Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AMHP, et al. College of American Pathologists. Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:768-781.
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, et al. Oral Anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995;108:231S-S46S.
- Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update, British Society for Haematology 2005;132:277-285.
- BCGuidelines.ca, Guidelines & Protocols, Warfarin Therapy management; Effective Date: October 1, 2010
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.

PT Owren

Prothrombin Time



- 12 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 13 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 14 CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- 15 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.
- 16 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog. Roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Farm. ROBERTA MILLEMAZZA
 PRODUTTORES ROCHE S.p.A. Di L.
 Divisione Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Lupus S, Lupus C

Lupus Screen, Lupus Confirm

REF	CONTENT	ID del sistema	SYSTEM
06504183190	Lupus S ▽ 60	Lupus S: 07 2005 7	cobas t 511 / cobas t 711
06504787190	Lupus C ▽ 60	Lupus C: 07 2005 8	cobas t 511 / cobas t 711

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
Lupus S	28390
Lupus C	28391

Uso previsto

Pruebas *in vitro* para cribar (test Lupus S) y confirmar (test Lupus C) la presencia de anticoagulantes lúpicos en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados. Este test se utiliza como ayuda en el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Características

Las presentes pruebas de coagulación utilizan un reactivo diluido de veneno de víbora de Russell para activar el factor X presente en el plasma del paciente de acuerdo con un método estandarizado.¹ Los anticoagulantes lúpicos (AL) son anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa asociados con proteínas tales como la β -2-glicoproteína¹ o la protrombina.² Estos anticuerpos prolongan los tiempos de coagulación de las pruebas dependientes de fosfolípidos como el test aPTT o el test PT.

Los AL se observan en la enfermedad autoinmune asociada (lupus eritematoso sistémico) o en la pérdida fetal recurrente y se consideran como un factor de riesgo para eventos trombóticos.^{2,3,4} La presencia de AL puede ser transitoria o permanente.^{3,4} El anticuerpo lúpico es un marcador importante de la trombosis recurrente y su detección puede inducir un tratamiento anticoagulante.

Principio del test

El veneno de la víbora de Russell convierte el factor X directamente a su forma activa Xa, que, a su vez, convierte la protrombina en trombina en presencia de fosfolípidos y de factor V. La trombina transforma el fibrinógeno en fibrina insoluble. Se mide el tiempo transcurrido entre la adición del reactivo al plasma y la formación de coágulos.

El test Lupus S contiene veneno de la víbora de Russell y una baja concentración de fosfolípidos. Si una muestra contiene AL, se retrasará la formación de coágulos en ésta. El test Lupus C contiene veneno de la víbora de Russell y una alta concentración de fosfolípidos que neutralizan los AL de la muestra. Por lo tanto, el tiempo de coagulación es normalizado si la muestra contiene AL. Si los tiempos de coagulación siguen siendo prolongados, se recomienda efectuar estudios de mezcla para detectar deficiencias de los factores II, V y X o la presencia de inhibidores del factor Xa o inhibidores de trombina.^{3,4,5,6}

Dado que los reactivos de Lupus Screen/Confirm activan directamente el factor X, la prueba es insensible a un factor VII anormal, así como a los factores e inhibidores de la vía intrínseca de la coagulación.

Reactivos - Soluciones de trabajo

cobas t pack

Lupus S

SR^{a)} Lupus Screen: reactivo liofilizado que contiene veneno de víbora de Russell, una baja concentración de fosfolípidos, una sustancia que neutraliza la heparina, cloruro de calcio, tampones, estabilizadores, azida sódica como conservante y un colorante.

a) reactivo iniciador

SR está en las posiciones A, B y C.

Lupus C

SR^{a)} Lupus Confirm: reactivo liofilizado que contiene veneno de víbora de Russell, una alta concentración de fosfolípidos, una sustancia que neutraliza la heparina, cloruro de calcio, tampones, estabilizadores, ciprofloxacina como conservante y un colorante.

SR está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Los reactivos contienen azida sódica (< 1 g/L) como conservante.

Desechar los reactivos que contienen azida sódica con cuidado para prevenir la formación de azidas metálicas explosivas. Si los desechos se vierten en fregaderos, use cantidades copiosas de agua para enjuagar bien las tuberías.

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
en el analizador cobas t	8 horas tras reconstitución

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{7,8}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

El plasma debe contener el menor número posible de plaquetas, especialmente si las muestras se congelan para un análisis posterior. Los fosfolípidos procoagulantes provenientes de plaquetas dañadas o activadas influyen en el tiempo de coagulación de la prueba de AL.^{3,4}

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Lupus S, Lupus C

Lupus Screen, Lupus Confirm

cobas®

Se recomienda efectuar una doble centrifugación. Si las muestras se congelan, la doble centrifugación es obligatoria.^{3,4}

Estabilidad:	
A 15-25 °C	4 horas
A -80 °C (± 5 °C)	12 semanas

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07138504190, Lupus Con, 2 x 5 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Procedimiento

Intervalo de referencia (IR)

Establezca un intervalo de referencia para cada lote de reactivo de Lupus S y Lupus C, respectivamente. Utilice al menos 40 muestras de plasma normales de donantes sanos y calcule la media y el intervalo de 2 DE.³ Para la normalización debe utilizarse el tiempo medio de coagulación del IR (IRM). Al cambiar el lote de reactivos o el analizador debe establecerse un nuevo intervalo de referencia. Para tener en cuenta la variabilidad intraensayo, es aconsejable extender la recogida de datos para determinar el intervalo de referencia a varios días. Se recomienda establecer un nuevo intervalo de referencia para ambos reactivos, Lupus S y Lupus C, incluso si sólo cambia el lote de 1 de los 2 reactivos, a fin de tener en cuenta la variabilidad entre las poblaciones de muestra utilizadas.

Cálculo

Los tiempos de coagulación [s] de ambas pruebas (de cribado y de confirmación) deben normalizarse frente al IRM y se indican en forma de razones:

Razón de cribado = tiempo de coagulación del plasma de paciente determinado con Lupus S/ IRM de Lupus S.

Razón de confirmación = tiempo de coagulación del plasma de paciente determinado con Lupus C/ IRM de Lupus C.

Los resultados finales se expresan de la manera siguiente: razón normalizada (Normalized Ratio, NR) = razón de cribado / razón de confirmación.

Una razón normalizada de > 1.2 se considera como resultado positivo e implica la presencia de AL.

La razón de cribado, la razón de confirmación y la razón normalizada son pruebas calculadas que no se configurarán automáticamente en el sistema después de la instalación de los códigos de barras electrónicos de las aplicaciones Lupus S y Lupus C. Para la configuración de las pruebas calculadas, siga las instrucciones "Crear una prueba calculada" de la Asistencia al usuario del analizador **cobas t**.

Interpretación de los resultados

Empezar el análisis de los AL con la prueba Lupus S.

Si la razón de cribado es < 1.2, no se han detectado AL.

Si la razón de cribado es > 1.2, se sospecha la presencia de AL. En este caso, se requieren análisis adicionales con el test Lupus C y, a opción, con estudios de mezcla. Una razón de confirmación < 1.2 y una razón normalizada > 1.2 indica la presencia de AL.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones del CLSI sobre pruebas de laboratorio para el anticoagulante lúpico y del Comité Científico y de Normalización del anticoagulante lúpico.^{3,4}

Estudios de mezcla

Para obtener una mayor diferenciación, puede ser útil efectuar pruebas de mezcla si la razón de cribado y/o la razón normalizada se encuentran en el intervalo límite o si la razón de confirmación es > 1.2 o la razón normalizada es < 1.2 o si los tiempos de coagulación están prolongados en ambas pruebas (de cribado y de confirmación). Los estudios de mezcla permiten diferenciar entre la deficiencia de factores y la presencia de un inhibidor^{3,4} pero pueden verse afectados por la dilución de los anticuerpos anticoagulantes.⁹ Los estudios de mezcla se realizan mezclando el plasma del paciente con un pool de referencia a 1:1.

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Lupus S y Lupus C:

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	5 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	5 mg/dL
Hemoglobina	200 mg/dL
Intralipid	120 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

La señalización del índice L está desactivada en el código de barras electrónico para los ensayos Lupus S y Lupus C. Por lo tanto, los resultados de los análisis de Lupus S y Lupus C solo se marcarán para el índice H y el índice I.

Se analizaron las interferencias producidas por lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹⁰

No se ha registrado ninguna interferencia significativa en un pool de plasma completado con heparina no fraccionada (HNF) hasta una concentración de 0.8 UI/mL y con heparina de bajo peso molecular (HBPM) hasta una concentración de 1.0 UI/mL.

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{11,12}

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el dabigatán, argatrobán y la bivalirudina o de inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el apixabán, edoxabán y rivaroxabán influye en los resultados de test, lo que puede tener importancia clínica.

La actividad fibrinolítica de la estreptoquinasa (destrucción de los coágulos de fibrina y del fibrinógeno) prolonga los tiempos de coagulación alterando la razón normalizada (NR por Normalized Ratio).

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de Lupus Screen y Lupus Confirm.

En los pacientes en tratamiento anticoagulante oral, la actividad del FXa y de la trombina está reducida. Por esto, los resultados de AL obtenidos para estos pacientes pueden ser engañosos.⁴ Para excluir la presencia de anticuerpos transitorios clínicamente no significativos, debe determinarse la persistencia de los AL a las 12 semanas del diagnóstico inicial.¹³

Para el control de calidad de los estudios de mezcla no se recomienda el uso de plasma de control normal disponible en el comercio con concentraciones no especificadas de citrato y plaquetas.

Lupus S, Lupus C

Lupus Screen, Lupus Confirm

cobas®

Antes de excluir de presencia de AL deben realizarse al menos 2 ensayos de cribado basados en diferentes métodos de test.^{3,4}

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metodías de CLEAN y Deproteinizer, así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Valores teóricos

Lupus S: 20.5-33.6 s

Lupus C: 24.0-31.6 s

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano. Punto de corte para la razón normalizada: 1.2. El punto de corte ha sido determinado según el documento H60A del CLSI con un total de 200 muestras y ha sido calculado a partir de la media + 2 DE.

Los valores normales pueden variar según las condiciones locales y las poblaciones de pacientes. Asimismo, los resultados pueden ser afectados por el procedimiento de muestreo, las condiciones de conservación de las muestras y el método de medición.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos del funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Lupus Screen	Repetibilidad			Precisión intermedia	
	Media (s)	DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
AL Con. Low	35.0	0.304	0.9	0.533	1.6
AL Con. High	89.7	1.08	1.2	1.73	1.9
Plasma 1	32.3	0.217	0.7	0.470	1.5
Plasma 2	45.4	0.501	1.1	0.963	2.1
Plasma 3	54.2	0.381	0.7	0.989	1.8
Plasma 4	68.5	0.560	0.8	1.14	1.7
Plasma 5	95.5	0.622	0.7	1.38	1.4

Lupus Confirm	Repetibilidad			Precisión intermedia	
	Media (s)	DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
AL Con. Low	31.4	0.113	0.4	0.162	0.5
AL Con. High	36.1	0.0982	0.3	0.189	0.5
Plasma 1	30.7	0.145	0.5	0.176	0.6
Plasma 2	33.9	0.169	0.5	0.219	0.6
Plasma 3	34.2	0.109	0.3	0.202	0.6
Plasma 4	33.0	0.210	0.6	0.275	0.8
Plasma 5	40.5	0.210	0.5	0.360	0.9

Razón normalizada	Repetibilidad			Precisión intermedia	
	Media (NR)	DE (NR)	CV (%)	DE (NR)	CV (%)
Muestra					
AL Con. Low	1.10	0.00988	0.9	0.0199	1.8
AL Con. High	2.45	0.0295	1.2	0.0485	2.0
Plasma 1	1.04	0.00816	0.8	0.0184	1.8
Plasma 2	1.32	0.0145	1.1	0.0300	2.3
Plasma 3	1.56	0.0117	0.7	0.0338	2.2
Plasma 4	2.05	0.0159	0.8	0.0365	1.8
Plasma 5	2.33	0.0187	0.8	0.0416	1.8

Comparación de métodos

Una comparación de las pruebas Lupus S y Lupus C efectuada con un cálculo para ambos test y la razón normalizada como resultado final en el analizador **cobas t 711 (y)** y un test de coagulación automatizado (x) ha dado la correlación siguiente (%):

Número de muestras medidas: 286

Concordancia total (%): 90.6

Las razones normalizadas de las pruebas Lupus S y Lupus C fueron de entre 0.770 y 3.08.

Referencias bibliográficas

- Exner T, Papadopoulos G, Koutts J. Use of a simplified dilute Russell's viper venom time (DRVVT) confirms heterogeneity among "lupus anticoagulants". *Bl. Coag. Fibrinol.* 1990; 1: 259-266.
- Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH, *J. Thromb Haemostasis* 2018; 16: 809-
- CLSI document H60-A. Laboratory testing for the Lupus Anticoagulant; Approved guideline (April 2014).
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Official communication of the scientific and standardization committee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemostasis* 2009;7:1737-1740.
- Genzen JR, Miller JL. Presence of direct thrombin inhibitors can affect the results and interpretation of lupus anticoagulant testing. *Am J Clin Pathol.* 2005;124(4):586-593.
- Moore GW, Recent Guidelines and Recommendations for Laboratory Detection of Lupus Anticoagulants, *Semin Thromb Hemost* 2014;40:163-171
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- Moore GW, Savidge GF. The dilution effect of equal volume mixing studies compromises confirmation of inhibition by lupus anticoagulant even when mixture specific reference ranges are applied. *Thrombosis Research* 2006;118:523-528.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostasis* 2006;4: 295-306.

Lupus S, Lupus C

Lupus Screen, Lupus Confirm

cobas®







En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics

 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. RORFATA NELLE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. Di L.
Divisione Diagnostica
DT & APODECADIA LEGAL

REF	CONTENT	SYSTEM
07153589190	▽ 600	ID del sistema 07 2005 4 cobas t 511 cobas t 711

Español**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
aPTT	28060

Uso previsto

Test *in vitro* con sensibilidad reducida a lupus para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados. El aPTT se utiliza en la evaluación de la cascada de coagulación intrínseca.

Características

El aPTT se describió por primera vez por Langdell y cols.¹ Se emplea para detectar alteraciones en la vía de activación por contacto (factores VIII, IX, XI, XII) y en la vía común (factores II, V, X y fibrinógeno) de la cascada de coagulación.^{2,3,4,5}

La determinación del aPTT puede solicitarse en el marco de la evaluación preoperatoria para averiguar las tendencias a la hemorragia, especialmente si la intervención quirúrgica conlleva un elevado riesgo de pérdida de sangre o si el paciente presenta una historia clínica de hemorragias. Asimismo, el aPTT se emplea en la monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada (HNF).^{6,7,8,9,10}

El aPTT se prolonga durante el tratamiento anticoagulante oral, después de la administración de inhibidores de la trombina, como por ejemplo bivalirudina, argatrobán¹¹ y dabigatrán^{12,13} o en presencia de anticoagulantes circulantes contra un factor de coagulación. La presencia de inhibidores no específicos, tales como los anticoagulantes lúpicos también puede prolongar el aPTT.^{14,15} Asimismo, el aPTT está prolongado en la enfermedad hepática^{16,17} o la coagulopatía de consumo.¹⁸

Un aPTT disminuido se asocia a la hipercoagulabilidad.^{19,20,21,22,23,24}

Principio del test

El plasma se preincuba con el reactivo aPTT que contiene una mezcla de fosfolípidos purificados y activadores de contacto que estimulan la generación del factor XIIIa. Después de añadir cloruro cálcico, se inicia la cascada de coagulación intrínseca. Se mide el tiempo a partir de la adición de cloruro de calcio hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo**cobas t pack**

R1 El reactivo consiste en ácido elágico como activador de superficie y fosfátidos de soja purificados además de tampón, estabilizador y conservante.

R1 está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
En el analizador cobas t	10 días después de perforar

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Plasma humano citratado al 3.2 %.

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observe exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico a 0.11 M (1 parte).^{25,26}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Centrifugar la muestra de sangre en el plazo de 1 hora tras su obtención.²⁷

El factor plaquetario 4 (FP4) se fija con alta afinidad a la heparina. Este factor es liberado durante la agregación plaquetaria y en el caso de ruptura plaquetaria. En la monitorización del tratamiento con heparina, cualquier liberación de FP4 debido a una toma de muestras inadecuada puede conducir a resultados falsos.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	2 horas
a -80 °C	11 meses

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07154984190, CC 25mM, 50 mL
- [REF] 07530331190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07532997190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07539339190, Con 4, 20 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Calibración

No se aplica porque se indican unidades primarias (segundos).

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	6 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	66 mg/dL
Hemoglobina	1100 mg/dL
Intralipid	400 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.²⁸

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{29,30}

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede prolongar el aPTT.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (lisis del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación.

Dado que la CRP se fija a fosfolípidos, su presencia masiva puede llevar a la prolongación del tiempo de coagulación.³¹

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán o de los inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el edoxabán, el apixabán y el rivaroxabán, influye en los resultados del ensayo aPTT, lo que puede tener importancia clínica.

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de aPTT.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Si el test aPTT se utiliza para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada, se debe tener en cuenta que las mediciones de aPTT pueden estar afectadas por factores y variables preanalíticos no asociados con la concentración de HNF. La prolongación del aPTT puede deberse por ejemplo a concentraciones bajas de factores de coagulación, como en el caso de la deficiencia del factor XII o a la presencia de anticoagulantes lúpicos. Sin embargo, un aPTT basal prolongado puede no estar asociado con un riesgo elevado de hemorragia o con la protección frente a una trombosis.^{32,33} En estas condiciones puede administrarse heparina en dosis inadecuadamente bajas si se ha establecido un objetivo terapéutico fijo de aPTT. Por otra parte, el aPTT puede ser reducido en presencia de concentraciones elevadas de factor VIII o de fibrinógeno. Esto no necesariamente se correlaciona con un mayor riesgo de trombosis. Independientemente de variables biológicas que puedan alterar la respuesta del aPTT a la HNF, se sabe que diferentes combinaciones entre reactivos e instrumentos pueden llevar a diferencias significativas de la sensibilidad de aPTT para una concentración dada de heparina. Los resultados de aPTT no sólo dependen del reactivo y de la composición de HNF usada sino también del analizador de coagulación y de la técnica de

detección empleados para identificar el final de la coagulación. Dado que factores biológicos, preanalíticos y relacionados con el sistema de coagulación pueden influir en el aPTT independientemente del efecto anticoagulante de la HNF, se recomienda a cada institución individual, determinar los propios intervalos diana del aPTT para el tratamiento con heparina según la concentración de heparina correspondiente.³⁴

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metódicas de CLEAN y Deproteinizer así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Valores teóricos

23.6-30.6 segundos

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano.

Los valores normales pueden variar según las condiciones locales y la población de pacientes. Asimismo, los resultados pueden ser afectados por el procedimiento de muestreo, las condiciones de conservación de las muestras y el método de medición. Los pacientes de edad avanzada tienden a tener un aPTT disminuido³⁵, mientras que los tiempos de coagulación de bebés y niños pueden ser prolongados.³⁶

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con 1	27.2	0.0636	0.2	0.158	0.6
Con 2	51.5	0.115	0.2	0.173	0.3
Con 4	72.5	0.121	0.2	0.380	0.5
Plasma 1	27.3	0.0900	0.3	0.220	0.8
Plasma 2	43.9	0.272	0.6	0.830	1.9
Plasma 3	67.0	0.366	0.5	1.66	2.5
Plasma 4	114	0.598	0.5	1.49	1.3
Plasma 5	153	0.690	0.4	2.18	1.4

Comparación de métodos

Una comparación del test aPTT en el analizador **cobas t 711** (y) con un método automatizado de coagulación (x) ha dado la siguiente correlación (s):

Número de muestras medidas: 181

Deming³⁷

$$y = 0.854x + 7.20 \text{ segundos}$$

$$r = 0.990$$

El tiempo de tromboplastina parcial activada determinado usando el reactivo aPTT se ubicó entre 25.9 y 171 segundos.

Referencias bibliográficas

- Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. J Lab Clin Med 1953;41:637-647.

- 2 Ignjatovic V. Activated Partial Thromboplastin Time. Haemostasis: methods and protocols (ed. Monagle P). Methods in molecular biology 2013;992:111-120.
- 3 Bowyer A, Kitchen S, Markris M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. Int Jnl Lab Hem 2011;33:154-158.
- 4 Hayward CPM, Moffat KA, Liu Y. Laboratory Investigations for Bleeding Disorders. Semin Thromb Hemost 2012;38:742-752.
- 5 Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. Clin Chem Lab Med 2016;54(2):215-222.
- 6 Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2002 Jan;87(1):163-4.
- 7 Faust AC, Kanyer D, Wittkowsky AK. Managing transitions from oral factor Xa inhibitors to unfractionated heparin infusions. Am J Health-Syst Pharm 2016;73:2037-2041.
- 8 Aarab R, van Es J, de Pont ACJM et al. Monitoring of unfractionated heparin in critically ill patients. Neth J Med 2013;71(9):466-471.
- 9 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated Heparin. Pharmacotherapy 2012;32(6):546-558.
- 10 Mehta TP, Smythe MA, Mattson JC. Strategies for Managing Heparin Therapy in Patients with Antiphospholipid Antibody Syndrome. Pharmacotherapy 2011;31(12):1221-1231.
- 11 Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors. Semin Thromb Hemost 2017; [Epub ahead of print]
- 12 Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. Thromb Res 2015;136:7-12.
- 13 Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. A systematic review. Chest 2017; 151(1):127-138.
- 14 Ames PRJ, Graf M, Archer J et al. Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time: Difficulties in Discriminating Coexistent Factor VIII Inhibitor and Lupus Anticoagulant. Clin Appl Thromb Hemost 2015;21(2):149-154.
- 15 Kershaw G, Favalaro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. Pathology 2012;44(4):293-302.
- 16 Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. Semin Thromb Hemost 2015;41:462-467.
- 17 Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis: Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. Ann Pharmacother 2016, Vol. 50(5):402-409.
- 18 Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. Am J Clin Pathol 2016;146:670-680.
- 19 Tripodi A, Chantarangkul V, Asti D, et al. Activated partial thromboplastin time: results of a case-control study evaluating six commercial reagents in assessing the risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006;4:1407-1409.
- 20 Hron G, Eichinger S, Weltermann A et al. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. J Thromb Haemost 2006;4:752-756.
- 21 Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. Blood 2004;104:12:3631-3634.
- 22 Boekel E, Bartels Piet. Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Times Are Related to Elevated Plasma Levels of TAT, F1+2, D-Dimer and FVIII:C. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32:137-142.
- 23 Sørensen B, Ingerslev J. Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia. J Thromb Haemost 2012;10:244-50.
- 24 Lin CH, Kuo YW, Kuo CY, et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24(10):2270-2276.
- 25 CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- 26 CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- 27 van den Besselaar AMHP, Meeuwisse-Braun J, Jansen-Gruter R, et al. Monitoring heparin therapy by the activated partial thromboplastin time: effect of pre-analytical conditions. Thromb Haemost 1987;57:226-231.
- 28 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 29 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 30 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 31 Devreese KMJ, Verfaillie CJ, De Bisschop F et al. Interference of C-reactive protein with clotting times. Clin Chem Lab Med 2015; 53(5): e141-e145.
- 32 Price EA, Jin J, Nguyen HM, et al. Discordant aPTT and Anti-Xa Values and Outcomes in Hospitalized Patients Treated with Intravenous Unfractionated Heparin. Ann Pharmacother 2013;47:151-8.
- 33 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated. Pharmacotherapy 2012;32(6):546-558.
- 34 Marlar RA, Clement B, Gausman J, et al. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. Semin Thromb Hemost 2017;43(3):253-260.
- 35 Cawkwell RD. Patient's age and activated partial thromboplastin time test. Thromb Haemostasis 1983;39:780-781.
- 36 Gallistl S, Muntean W, Leschnick B, et al. Longer aPTT Values in Healthy Children than in Adults: No Single Cause. Thrombosis Research 1997;88:355-359.
- 37 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.


Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen para la reconstitución

ms_07153589190V4.0

aPTT

Activated Partial Thromboplastin Time

cobas®

GTIN

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA MELI MAZZA
PRODUTTORES ROCHE S.A. Di L.
Divisione Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

aPTT Lupus

Activated Partial Thromboplastin Time Lupus

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07153678190	▽ 600	ID del sistema 07 2005 2 cobas t 511 cobas t 711

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
aPTT Lupus	28020

Uso previsto

Test *in vitro* con sensibilidad aumentada a lupus para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados. El aPTT se utiliza en la evaluación de la cascada de coagulación intrínseca.

Características

El aPTT se describió por primera vez por Langdell y cols.¹ Se emplea para detectar alteraciones en la vía de activación por contacto (factores VIII, IX, XI, XII) y en la vía común (factores II, V, X y fibrinógeno) de la cascada de coagulación.^{2,3,4,5}

La determinación del aPTT puede solicitarse en el marco de la evaluación preoperatoria para averiguar las tendencias a la hemorragia, especialmente si la intervención quirúrgica conlleva un elevado riesgo de pérdida de sangre o si el paciente presenta una historia clínica de hemorragias. Asimismo, el aPTT se emplea en la monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada (HNF).^{6,7,8,9,10}

El aPTT se prolonga durante el tratamiento anticoagulante oral, después de la administración de inhibidores de la trombina, como por ejemplo bivalirudina, argatroban¹¹ y dabigatran^{12,13} o en presencia de anticoagulantes circulantes contra un factor de coagulación. La presencia de inhibidores no específicos, tales como los anticoagulantes lúpicos también puede prolongar el aPTT.^{14,15} Asimismo, el aPTT está prolongado en la enfermedad hepática^{16,17} o la coagulopatía de consumo.¹⁸

Un aPTT disminuido se asocia a la hipercoagulabilidad.^{19,20,21,22,23,24}

Principio del test

El plasma se preincuba con el reactivo aPTT Lupus que contiene una mezcla de fosfolípidos purificados y activadores de contacto que estimulan la generación del factor XIIa. Después de añadir cloruro cálcico, se inicia la cascada de coagulación intrínseca. Se mide el tiempo a partir de la adición de cloruro de calcio hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

cobas t pack

R1 El reactivo consiste en ácido elágico como activador de superficie y una mezcla purificada de soja y fosfátidos de cerebro de conejo además de tampón, estabilizador y conservante.

R1 está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
En el analizador cobas t	10 días después de perforar

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observe exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico a 0.11 M (1 parte).^{25,26}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Centrifugar la muestra de sangre en el plazo de 1 hora tras su obtención.²⁷

El factor plaquetario 4 (FP4) se fija con alta afinidad a la heparina. Este factor es liberado durante la agregación plaquetaria y en el caso de ruptura plaquetaria. En la monitorización del tratamiento con heparina, cualquier liberación de FP4 debido a una toma de muestras inadecuada puede conducir a resultados falsos.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	2 horas
a -80 °C	5 meses

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07154984190, CC 25mM, 50 mL
- [REF] 07530331190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07532997190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07539339190, Con 4, 20 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada

• Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

aPTT Lupus

Activated Partial Thromboplastin Time Lupus

cobas®

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Calibración

No se aplica porque se indican unidades primarios (segundos).

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	4 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	66 mg/dL
Hemoglobina	750 mg/dL
Intralipid	400 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.²⁸

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{29,30}

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede prolongar el aPTT.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (lisis del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación.

Dado que la CRP se fija a fosfolípidos, su presencia masiva puede llevar a la prolongación del tiempo de coagulación.³¹

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán o de inhibidores del factor Xa, tales como el edoxabán, el rivaroxabán y el fondaparinux influye en los resultados del ensayo aPTT, lo que puede tener importancia clínica.

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de aPTT Lupus.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Si el test aPTT se utiliza para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada, se debe tener en cuenta que las mediciones de aPTT pueden estar afectadas por factores y variables preanalíticas no asociados con la concentración de HNF. La prolongación del aPTT puede deberse por ejemplo a concentraciones bajas de factores de coagulación, como en el caso de la deficiencia del factor XII o a la presencia de anticoagulantes lúpicos. Sin embargo, un aPTT basal prolongado puede no estar asociado con un riesgo elevado de hemorragia o con la protección frente a una trombosis.^{32,33} En estas condiciones puede administrarse heparina en dosis inadecuadamente bajas si se ha establecido un objetivo terapéutico fijo de aPTT. Por otra parte, el aPTT puede ser reducido en presencia de concentraciones elevadas de factor VIII o de fibrinógeno. Esto no necesariamente se correlaciona con un mayor riesgo de trombosis. Independientemente de variables biológicas que puedan alterar la respuesta del aPTT a la HNF, se sabe que diferentes combinaciones entre reactivos e instrumentos pueden llevar a diferencias significativas de la sensibilidad de aPTT para una concentración dada de heparina. Los resultados de aPTT no sólo dependen del reactivo y de la composición de HNF usada sino también del analizador de coagulación y de la técnica de detección empleados para identificar el final de la coagulación. Dado que

factores biológicos, preanalíticos y relacionados con el sistema de coagulación pueden influir en el aPTT independientemente del efecto anticoagulante de la HNF, se recomienda a cada institución individual, determinar los propios intervalos diana del aPTT para el tratamiento con heparina según la concentración de heparina correspondiente.³⁴

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metódicas de CLEAN y Deproteinizer así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Valores teóricos

24.1-31.7 segundos

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano.

Los valores normales pueden variar según las condiciones locales y la población de pacientes. Asimismo, los resultados pueden ser afectados por el procedimiento de muestreo, las condiciones de conservación de las muestras y el método de medición. Los pacientes de edad avanzada tienden a tener un aPTT disminuido³⁵, mientras que los tiempos de coagulación de bebés y niños pueden ser prolongados.³⁶

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con 1	26.4	0.0831	0.3	0.258	1.0
Con 2	51.0	0.173	0.3	0.479	0.9
Con 4	71.4	0.288	0.4	0.435	0.6
Plasma 1	29.2	0.106	0.4	0.357	1.2
Plasma 2	44.7	0.135	0.3	0.441	1.0
Plasma 3	64.3	0.232	0.4	0.653	1.0
Plasma 4	110	0.500	0.5	0.788	0.7
Plasma 5	150	0.772	0.5	1.45	1.0

Comparación de métodos

Una comparación del test aPTT Lupus en el analizador **cobas t 711** (y) con un método automatizado de coagulación (x) ha dado la siguiente correlación (s):

Número de muestras medidas: 104

Deming³⁷

$y = 1.039x + 0.432$ segundos

$r = 0.994$

El tiempo de tromboplastina parcial activada determinado con el reactivo aPTT Lupus se ubicó entre 24.4 y 161 segundos.

Referencias bibliográficas

- Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. J Lab Clin Med 1953;41:637-647.

aPTT Lupus

Activated Partial Thromboplastin Time Lupus

- 2 Ignjatovic V. Activated Partial Thromboplastin Time. Haemostasis: methods and protocols (ed. Monagle P). Methods in molecular biology 2013;992:111-120.
 - 3 Bowyer A, Kitchen S, Markris M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. Int Jnl Lab Hem 2011;33:154-158.
 - 4 Hayward CPM, Moffat KA, Liu Y. Laboratory Investigations for Bleeding Disorders. Semin Thromb Hemost 2012;38:742-752.
 - 5 Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. Clin Chem Lab Med 2016;54(2):215-222.
 - 6 Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2002 Jan;87(1):163-4.
 - 7 Faust AC, Kanyer D, Wittkowsky AK. Managing transitions from oral factor Xa inhibitors to unfractionated heparin infusions. Am J Health-Syst Pharm 2016;73:2037-2041.
 - 8 Aarab R, van Es J, de Pont ACJM et al. Monitoring of unfractionated heparin in critically ill patients. Neth J Med 2013;71(9):466-471.
 - 9 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated Heparin. Pharmacotherapy 2012;32(6):546-558.
 - 10 Mehta TP, Smythe MA, Mattson JC. Strategies for Managing Heparin Therapy in Patients with Antiphospholipid Antibody Syndrome. Pharmacotherapy 2011;31(12):1221-1231.
 - 11 Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors. Semin Thromb Hemost 2017; [Epub ahead of print]
 - 12 Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. Thromb Res 2015;136:7-12.
 - 13 Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. A systematic review. Chest 2017; 151(1):127-138.
 - 14 Ames PRJ, Graf M, Archer J et al. Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time: Difficulties in Discriminating Coexistent Factor VIII Inhibitor and Lupus Anticoagulant. Clin Appl Thromb Hemost 2015;21(2):149-154.
 - 15 Kershaw G, Favalaro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. Pathology 2012;44(4):293-302.
 - 16 Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. Semin Thromb Hemost 2015;41:462-467.
 - 17 Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis: Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. Ann Pharmacother 2016, Vol. 50(5):402-409.
 - 18 Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. Am J Clin Pathol 2016;146:670-680.
 - 19 Tripodi A, Chantarangkul V, Asti D, et al. Activated partial thromboplastin time: results of a case-control study evaluating six commercial reagents in assessing the risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006;4:1407-1409.
 - 20 Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. J Thromb Haemost 2006;4:752-6.
 - 21 Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. Blood 2004;104;12:3631-3634.
 - 22 Boekel E, Bartels Piet. Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Times Are Related to Elevated Plasma Levels of TAT, F1+2, D-Dimer and FVIII:C. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32:137-142.
 - 23 Sørensen B, Ingerslev J. Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia. J Thromb Haemost 2012;10:244-50.
 - 24 Lin CH, Kuo YW, Kuo CY, et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24(10):2270-2276.
 - 25 CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
 - 26 CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
 - 27 van den Besselaar AMHP, Meeuwisse-Braun J, Jansen-Gruter R, et al. Monitoring heparin therapy by the activated partial thromboplastin time: effect of pre-analytical conditions. Thromb Haemost. 1987;57:226-231.
 - 28 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
 - 29 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
 - 30 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
 - 31 Devreese KMJ, Verfaillie CJ, De Bisschop F et al. Interference of C-reactive protein with clotting times. Clin Chem Lab Med 2015; 53(5): e141-e145.
 - 32 Price EA, Jin J, Nguyen HM, et al. Discordant aPTT and Anti-Xa Values and Outcomes in Hospitalized Patients Treated with Intravenous Unfractionated Heparin. Ann Pharmacother 2013;47:151-8.
 - 33 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated. Pharmacotherapy 2012;32(6):546-558.
 - 34 Marlar RA, Clement B, Gausman J, et al. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. Semin Thromb Hemost 2017;43(3):253-260.
 - 35 Cawkwell RD. Patient's age and activated partial thromboplastin time test. Thromb Haemostasis 1983;39:780-781.
 - 36 Gallistl S, Muntean W, Leschnick B, et al. Longer aPTT Values in Healthy Children than in Adults: No Single Cause. Thrombosis Research 1997;88:355-359.
 - 37 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.
- En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.
- Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.
- Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.
- Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen para la reconstitución

ms_07153678190V4.0

aPTT Lupus

Activated Partial Thromboplastin Time Lupus

cobas®

GTIN

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA WILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de L.
Division Diagnostics
DT & APODERADA LEGAL

aPTT Screen

Activated Partial Thromboplastin Time Screen

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07153716190	▽ 600	ID del sistema 07 2005 3 cobas t 511 cobas t 711

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
aPTT Screen	28040
aPTT Screen Mod	28045

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados. El aPTT se utiliza en la evaluación de la cascada de coagulación intrínseca.

Características

El aPTT se describió por primera vez por Langdell y cols.¹ Se emplea para detectar alteraciones en la vía de activación por contacto (factores VIII, IX, XI, XII) y en la vía común (factores II, V, X y fibrinógeno) de la cascada de coagulación.^{2,3,4,5}

La determinación del aPTT puede solicitarse en el marco de la evaluación preoperatoria para averiguar las tendencias a la hemorragia, especialmente si la intervención quirúrgica conlleva un elevado riesgo de pérdida de sangre o si el paciente presenta una historia clínica de hemorragias. Asimismo, el aPTT se emplea en la monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada (HNF).^{6,7,8,9,10}

El aPTT se prolonga durante el tratamiento anticoagulante oral, después de la administración de inhibidores de la trombina, como por ejemplo bivalirudina, argatrobán¹¹ y dabigatrán^{12,13} o en presencia de anticoagulantes circulantes contra un factor de coagulación. La presencia de inhibidores no específicos, tales como los anticoagulantes lúpicos también puede prolongar el aPTT.^{14,15} Asimismo, el aPTT está prolongado en la enfermedad hepática^{16,17} o la coagulopatía de consumo.¹⁸

Un aPTT disminuido se asocia a la hipercoagulabilidad.^{19,20,21,22,23,24}

Principio del test

El plasma se preincuba con el reactivo aPTT Screen que contiene una mezcla de fosfolípidos purificados y activadores de contacto que estimulan la generación del factor XIIa. Después de añadir cloruro cálcico, se inicia la cascada de coagulación intrínseca. Se mide el tiempo a partir de la adición de cloruro de calcio hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

cobas t pack

R1 El reactivo consiste en partículas de dióxido de silicón como activador y una mezcla purificada de fosfátidos de soja además de tampón, estabilizadores y conservante.

R1 está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
En el analizador cobas t	10 días después de perforar

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observe exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico a 0.11 M (1 parte).^{25,26}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Centrifugar la muestra de sangre en el plazo de 1 hora tras su obtención.²⁷

El factor plaquetario 4 (FP4) se fija con alta afinidad a la heparina. Este factor es liberado durante la agregación plaquetaria y en el caso de ruptura plaquetaria. En la monitorización del tratamiento con heparina, cualquier liberación de FP4 debido a una toma de muestras inadecuada puede conducir a resultados falsos.

Estabilidad:	
a 15-25 °C	2 horas
a -80 °C	11 semanas

Descongelar las alícuotas de plasma congeladas durante 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y mezclarlas cuidadosamente para la homogeneización evitando la formación de espuma. Se recomienda analizar las muestras lo antes posible después de la descongelación. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07154984190, CC 25mM, 50 mL
- [REF] 07530331190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07532997190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07539339190, Con 4, 20 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

aPTT Screen

Activated Partial Thromboplastin Time Screen



Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Calibración

No se aplica porque se indican unidades primarias (segundos).

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	6 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	66 mg/dL
Hemoglobina	1200 mg/dL
Intralipid	500 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.²⁸

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{29,30}

En presencia de concentraciones terapéuticas de heparina no fraccionada no puede medirse el tiempo de coagulación.

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede prolongar el aPTT.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (lisis del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación.

Dado que la CRP se fija a fosfolípidos, su presencia masiva puede llevar a la prolongación del tiempo de coagulación.³¹

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán o de inhibidores del factor Xa, tales como el edoxabán, el rivaroxabán y el fondaparinux influye en los resultados del ensayo aPTT, lo que puede tener importancia clínica.

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de aPTT Screen.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Si el ensayo aPTT se utiliza para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada, se debe tener en cuenta que las mediciones de aPTT pueden estar afectadas por factores y variables preanalíticos no asociados con la concentración de HNF. La prolongación del aPTT puede deberse por ejemplo a concentraciones bajas de factores de coagulación, como en el caso de la deficiencia del factor XII o a la presencia de anticoagulantes lúpicos. Sin embargo, un aPTT basal prolongado puede no estar asociado con un riesgo elevado de hemorragia o con la protección frente a una trombosis.^{32,33} En estas condiciones puede administrarse heparina en dosis inadecuadamente bajas si se ha establecido un objetivo terapéutico fijo de aPTT. Por otra parte, el aPTT puede ser reducido en presencia de concentraciones elevadas de factor VIII o de fibrinógeno. Esto no necesariamente se correlaciona con un mayor riesgo de trombosis. Independientemente de variables biológicas que puedan alterar la respuesta del aPTT a la HNF, se sabe que diferentes combinaciones entre reactivos e instrumentos pueden llevar a diferencias significativas de la sensibilidad de aPTT para una concentración dada de heparina. Los resultados de aPTT no sólo dependen del reactivo y de la composición de

HNF usada sino también del analizador de coagulación y de la técnica de detección empleados para identificar el final de la coagulación. Dado que factores biológicos, preanalíticos y relacionados con el sistema de coagulación pueden influir en el aPTT independientemente del efecto anticoagulante de la HNF, se recomienda a cada institución individual, determinar los propios intervalos diana del aPTT para el tratamiento con heparina según la concentración de heparina correspondiente.³⁴

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metodicas de CLEAN y Deproteinizer así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

aPTT Screen Mod debe configurarse manualmente como test condicionado que debe activarse cuando los resultados de aPTT Screen > 50 s. El ensayo aPTT Screen Mod no debería utilizarse como sustituto completo de aPTT Screen.

Valores teóricos

23.9-33.2 segundos

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano.

Los valores normales pueden variar según las condiciones locales y la población de pacientes. Asimismo, los resultados pueden ser afectados por el procedimiento de muestreo, las condiciones de conservación de las muestras y el método de medición. Los pacientes de edad avanzada tienden a tener un aPTT disminuido³⁵, mientras que los tiempos de coagulación de bebés y niños pueden ser prolongados.³⁶

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con 1	29.7	0.108	0.4	0.158	0.5
Con 2	56.8	0.243	0.4	0.330	0.6
Con 4	84.5	0.304	0.4	0.488	0.6
Plasma 1	29.6	0.117	0.4	0.192	0.7
Plasma 2	43.0	0.142	0.3	0.200	0.5
Plasma 3	67.8	0.312	0.5	0.338	0.5
Plasma 4	113	0.764	0.7	0.891	0.8
Plasma 5	152	0.845	0.6	1.30	0.9

Comparación de métodos

Una comparación del test aPTT Screen en el analizador **cobas t 711 (y)** con un método automatizado de coagulación (x) ha dado la siguiente correlación (s):

Número de muestras medidas: 151

Deming³⁷

$y = 0.953x + 0.897$ segundos

$r = 0.987$

El tiempo de tromboplastina parcial activada determinado con el reactivo aPTT Screen se ubicó entre 27.3 y 174 segundos.

Farm. ROBERTA DE LE MAZZA
PRODUTTORES ROCHE S.A. e I.
Division Diagnostica
DT & APODEADA LEGAL

aPTT Screen

Activated Partial Thromboplastin Time Screen

Referencias bibliográficas

- 1 Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. *J Lab Clin Med* 1953;41:637-647.
- 2 Ignjatovic V. Activated Partial Thromboplastin Time. *Haemostasis: methods and protocols* (ed. Monagle P). *Methods in molecular biology* 2013;992:111-120.
- 3 Bowyer A, Kitchen S, Markris M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. *Int Jnl Lab Hem* 2011;33:154-158.
- 4 Hayward CPM, Moffat KA, Liu Y. Laboratory Investigations for Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:742-752.
- 5 Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(2):215-222.
- 6 Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002 Jan;87(1):163-4.
- 7 Faust AC, Kanyer D, Wittkowsky AK. Managing transitions from oral factor Xa inhibitors to unfractionated heparin infusions. *Am J Health-Syst Pharm* 2016;73:2037-2041.
- 8 Aarab R, van Es J, de Pont ACJM et al. Monitoring of unfractionated heparin in critically ill patients. *Neth J Med* 2013;71(9):466-471.
- 9 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated Heparin. *Pharmacotherapy* 2012;32(6):546-558.
- 10 Mehta TP, Smythe MA, Mattson JC. Strategies for Managing Heparin Therapy in Patients with Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Pharmacotherapy* 2011;31(12):1221-1231.
- 11 Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2017; [Epub ahead of print]
- 12 Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res* 2015;136:7-12.
- 13 Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. A systematic review. *Chest* 2017; 151(1):127-138.
- 14 Ames PRJ, Graf M, Archer J et al. Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time: Difficulties in Discriminating Coexistent Factor VIII Inhibitor and Lupus Anticoagulant. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(2):149-154.
- 15 Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology* 2012;44(4):293-302.
- 16 Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:462-467.
- 17 Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis: Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. *Ann Pharmacother* 2016, Vol. 50(5):402-409.
- 18 Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol* 2016;146:670-680.
- 19 Tripodi A, Chantarangkul V, Asti D, et al. Activated partial thromboplastin time: results of a case-control study evaluating six commercial reagents in assessing the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1407-1409.
- 20 Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006;4:752-6.
- 21 Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104;12:3631-3634.
- 22 Boekel E, Bartels Piet. Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Times Are Related to Elevated Plasma Levels of TAT, F1+2, D-Dimer and FVIII:C. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:137-142.
- 23 Sørensen B, Ingerslev J. Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2012;10:244-50.
- 24 Lin CH, Kuo YW, Kuo CY, et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(10):2270-2276.
- 25 CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- 26 CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- 27 van den Besselaar AMHP, Meeuwisse-Braun J, Jansen-Gruter R, et al. Monitoring heparin therapy by the activated partial thromboplastin time: effect of pre-analytical conditions. *Thromb Haemost* 1987;57:226-231.
- 28 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 29 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- 30 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 31 Devreese KMJ, Verfaillie CJ, De Bisschop F et al. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(5): e141-e145.
- 32 Price EA, Jin J, Nguyen HM, et al. Discordant aPTT and Anti-Xa Values and Outcomes in Hospitalized Patients Treated with Intravenous Unfractionated Heparin. *Ann Pharmacother* 2013;47:151-8.
- 33 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated. *Pharmacotherapy* 2012;32(6):546-558.
- 34 Marlar RA, Clement B, Gausman J, et al. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(3):253-260.
- 35 Cawkwell RD. Patient's age and activated partial thromboplastin time test. *Thromb Haemostasis* 1983;39:780-781.
- 36 Gallistl S, Muntean W, Leschnik B, et al. Longer aPTT Values in Healthy Children than in Adults: No Single Cause. *Thrombosis Research* 1997;88:355-359.
- 37 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. *Clinical Chemistry* 2000;46(1):100-104.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos


Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo

aPTT Screen



Activated Partial Thromboplastin Time Screen



- CALIBRATOR** Calibrador
-  Volumen para la reconstitución
- GTIN** Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.
© 2023, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Farm. ROBERTA W. LI. MAZZA
PRODUCES ROCHE S.A. de L.
División Diagnóstica
DT & APODIADA LEGAL

Lupus Con

Lupus Low and High Controls

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07138504190	LA Con Low, 5 x → 1 mL LA Con High, 5 x → 1 mL	cobas t 511 cobas t 711

Español

Información del sistema

Los códigos de control para el uso en los analizadores **cobas t** son 25012 para LA Con Low y 25013 para LA Con High.

Uso previsto

Lupus Con sirve para el control de calidad de las pruebas Lupus S y Lupus C en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

Los anticoagulantes lúpicos (LA) son inhibidores no específicos de la coagulación. Los anticoagulantes lúpicos están asociados a diferentes síndromes tromboticos.^{1,2} Lupus Control Low (LA Con Low) es un plasma citratado pobre en plaquetas de donantes sanos seleccionados. Lupus Control High (LA Con High) es preparado de plasmas de pacientes seleccionados positivos para anticoagulantes lúpicos.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- LA Con Low: 5 frascos para 5 x 1 mL
- LA Con High: 5 frascos para 5 x 1 mL

Plasma humano citratado y liofilizado con estabilizadores.

El material de control ha sido preparado de una mezcla de plasma humano.

Los valores diana e intervalos exactos específicos del lote están disponibles electrónicamente en forma de código de barras o de ficha de valores a través de **cobas link**.

Valores e intervalos diana

Los valores diana y los intervalos han sido determinados y evaluados según un protocolo interno.

Los resultados deben hallarse dentro de los intervalos definidos. En caso de que los valores tiendan a aumentar o disminuir o ante desviaciones deben revisarse todos los pasos del test. Si fuera necesario, deben repetirse las mediciones de las muestras de pacientes analizadas.

Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Todos los hemoderivados humanos se prepararon exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentan anticuerpos anti-HCV, anticuerpos anti-HIV ni HBsAg. Los métodos de prueba se efectúan con ensayos que han sido aprobados por la FDA o que cumplen con las normas legales aplicables a la puesta en el mercado de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* para uso humano en la Unión Europea.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{3,4}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Instrucciones de uso

Reconstituir cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo 1 mL de agua destilada o desionizada. A continuación, volver a tapar el frasco con

el tapón de goma, agitarlo suavemente y dejar reposar durante 15 minutos a 15-25 °C. Inmediatamente antes del uso, agitar el frasco otra vez para obtener una solución homogénea. Evitar la formación de espuma.

Transferir el control reconstituido del frasco original a un recipiente de muestras insertado en un soporte para tubos antes de colocarlo en el instrumento.

Las etiquetas de código de barras adjuntas están destinadas exclusivamente para identificar el control en los analizadores **cobas t**. Adherir las etiquetas de código de barras a los tubos que llevan los recipientes de muestras con el material de control y colocar los tubos en el rack del analizador designado.

Asegurar que los recipientes sean colocados en los tubos debidamente etiquetados con el código de barras correcto.

Asegurar que las etiquetas de código de barras de los tubos sean sustituidas al cambiar de lote.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar los frascos **en posición vertical**.

Los controles sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad de los controles reconstituidos en recipientes de muestras:

en el analizador cobas t	4 horas
---------------------------------	---------

No congelar.

Material suministrado

- Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"
- Etiquetas de códigos de barras

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Utilizar este control conforme a las instrucciones indicadas en la metodología del reactivo de sistema empleado.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Referencias bibliográficas

- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Official communication of the scientific and standardization committee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemostasis* 2009;7:1737-1740.
- CLSI document H60-A. Laboratory testing for the Lupus Anticoagulant; Approved guideline (April 2014).
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metodologías de todos los componentes empleados.

Lupus Con

Lupus Low and High Controls



Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

- CONTENT Contenido del kit
- SYSTEM Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
- REAGENT Reactivo
- CALIBRATOR Calibrador
- Volumen tras reconstitución o mezcla
- GTIN Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Farm. ROBERTA M. L. MAZZA
 PRODUCED BY ROCHE S.A. S.p.A.
 Division Diagnostica
 DT & APODIKADA LEGAL

PT Cal Set

Prothrombin Time Calibrator Set

REF

CONTENT

SYSTEM

07142056190

5 x 1 x → 1 mL

cobas t 411

Español

Uso previsto

El juego de calibradores PT Cal Set sirve para la calibración de pruebas del tiempo de protrombina en los analizadores **cobas t** especificados, expresados en porcentajes de normalidad e INR. Adicionalmente, el PT Cal Set puede emplearse para determinar el ISI local.

Características

PT Cal Set es un juego de 5 calibradores de plasma liofilizado para la calibración de la prueba del tiempo de protrombina en INR y porcentaje de la normalidad.

Los calibradores con diferentes concentraciones de plasma tienen valores calibrados para las pruebas PT Screen en el analizador **cobas t** indicado. Los calibradores también pueden determinar los valores del ISI (índice de sensibilidad internacional) locales.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- PT Cal Set: 5 frascos para 5 x 1 mL Plasma humano, citratado y liofilizado.

Los valores de calibrador exactos están impresos en la ficha de calibrador adjunta o electrónicamente disponible.

Valores del calibrador

Los valores de calibrador han sido determinados y evaluados según un protocolo interno.

La trazabilidad a la prueba correspondiente se indica en la metódica del respectivo reactivo del sistema.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Todos los hemoderivados humanos se prepararon exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentan anticuerpos anti-HCV, anticuerpos anti-HIV ni HBsAg. Los métodos de análisis se efectúan con ensayos que han sido aprobados por la FDA o que cumplen con las normas legales aplicables a la puesta en el mercado de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* para uso humano en la Unión Europea. Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{1,2}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Instrucciones de uso

Reconstituir cuidadosamente el contenido de cada frasco añadiendo 1 mL de agua destilada o desionizada. A continuación, volver a tapar el frasco con el tapón de goma, agitarlo suavemente y dejar reposar durante 30 minutos a 18-25 °C. Inmediatamente antes del uso, agitar el frasco otra vez para obtener una solución homogénea. Evitar la formación de espuma.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los calibradores sin abrir permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Conservar los calibradores reconstituidos en los frascos originales.

Estabilidad de los calibradores reconstituidos en los frascos originales:

en los analizadores	4 horas
a -20 °C	28 días

El juego de calibradores PT Cal Set sólo puede congelarse y descongelarse una vez. Congelar los calibradores rápidamente en los frascos originales con tapones sellados. Descongelar los calibradores a 37 °C en un baño de agua durante como máximo 10 minutos. Después, los calibradores deben usarse en un período de dos horas.

Tapar el calibrador mientras no se usa.

Material suministrado

- Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

Realización del test

Emplear este calibrador según se especifica en las metódicas de los reactivos de sistema empleados.

Colocar el calibrador reconstituido en su frasco original en la posición prevista del analizador.

Determinación del ISI local y del MNPT

Cada lote de reactivos PT está provisto de un valor ISI específico del lote determinado por el fabricante conforme a la metodología de la OMS.³

Sin embargo, las condiciones específicas de cada laboratorio y cada analizador en particular pueden influir en el valor ISI. Para compensar estas condiciones locales, determinar el valor local de ISI con PT Cal Set. Asimismo, PT Cal Set sirve para determinar el tiempo medio de protrombina normal (MNPT por sus siglas en inglés) específico del laboratorio.

Los valores ISI y MNPT locales se calculan según la fórmula siguiente:

$$\text{Log (segundos)} = 1/\text{ISI} * \text{log (INR)} + \text{log (MNPT)}$$

correspondiente a la ecuación lineal:

$$y = a * x + b$$

siendo:

x = logaritmo de valores diana del INR

y = logaritmo de los tiempos de coagulación medios

a = 1/ISI

b = log (MNPT)

Cada concentración de calibrador se determina por duplicado usando el reactivo PT correspondiente. El logaritmo del tiempo de coagulación medio en segundos de cada concentración de calibrador (eje y) se traza contra el logaritmo del valor diana asignado de esta concentración de calibrador (eje x). Utilizando una regresión lineal, la pendiente **a** y la intersección **b** pueden determinarse gráficamente o utilizando un software estándar. Los valores ISI y MNPT locales pueden calcularse de la manera siguiente:

ISI = 1 / a	MNPT (en segundos) = 10 ^b
-------------	--------------------------------------

Referencias bibliográficas

- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- WHO technical report series No. 889, 1999, Annex 3.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

PT Cal Set

Prothrombin Time Calibrator Set



Para más información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente y las metódicas de todo el material empleado.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



Farm. ROBERTA WILLE MAZZA
PRODUCOLS ROCHE S.A. G e L.
Division Diagnostics
DT & APODERADA LEGAL

Thrombin Time

REF	CONTENT	SYSTEM
06492100190	6 x → 4 mL	cobas t 411

Español

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de trombina en plasma humano citratado en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

El tiempo de trombina (TT) es una medición del tiempo que tarda el plasma en formar un coágulo. El test TT se solicita para evaluar un posible trastorno hemorrágico o un episodio trombótico.

El TT se prolonga en el caso de:

- Una disminución de los niveles de fibrinógeno (hipofibrinogenemia o afibrinogenemia).^{1,2}
- Una alteración funcional del fibrinógeno (disfibrinogenemia).^{1,2}
- La presencia de inhibidores directos de la trombina como el dabigatrán, la bivalirudina y el argatrobán.^{3,4,5,6,7,8}
- La presencia de heparina.^{9,10}
- La presencia de aprotinina.^{1,9,10}
- La presencia de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina y/o una fibrinólisis aumentada, por ejemplo, a causa de una terapia trombolítica.^{1,9,10}

En neonatos, los valores de TT pueden superar el intervalo normal.^{11,12}

Principio del test

El test TT consiste en un reactivo de trombina tamponado. Una vez añadida al plasma del paciente, la trombina convierte el fibrinógeno endógeno en fibrina insoluble. Se mide el tiempo transcurrido entre la adición del reactivo hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- 6 viales para 6 x 4 mL

Reactivo liofilizado con aproximadamente 5.5 (4.4-6.6) unidades NIH^a/mL de trombina bovina.

a) US National Institutes of Health (institutos nacionales de la salud de los EE. UU.)

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Disolver cuidadosamente el contenido de un vial con exactamente 4 mL de agua destilada o desionizada (temperatura del agua < 25 °C). Mantener el vial sin taponar, observar desde arriba y girar con suavidad y de manera continuada. Asegurarse de que el reactivo liofilizado se disuelve completamente en el primer paso y de que no se adhieran partículas liofilizadas a la pared del vial de reactivo. A continuación, volver a taponar el frasco con el tapón de goma, agitarlo suavemente y dejar reposar durante 30 minutos a 15-25 °C. Inmediatamente antes del uso, agitar el vial para obtener una solución homogénea. Evitar la formación de espuma.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los reactivos sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Conservar los reactivos reconstituidos en los frascos originales.

Estabilidad de los reactivos reconstituidos en los frascos originales:

Estabilidad:	
En el analizador cobas t	24 horas
A 2-8 °C	5 días (frasco tapado)

Considerando las numerosas combinaciones posibles de conservación (en parte en el analizador, en parte a 2-8 °C), cada laboratorio debería establecer sus propias condiciones de estabilidad según las necesidades individuales. Estas fechas no deberían exceder los plazos indicados arriba, determinados bajo condiciones controladas.

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{13,14}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	4 horas
A 15-25 °C	2 horas - para las muestras de los pacientes tratados con heparina

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07128029190, Con N, 20 x 1 mL
- [REF] 07138172190, Con P+, 20 x 1 mL
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.
- Agua destilada o desionizada
- Equipo usual de laboratorio

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Coloque los reactivos y los controles (según sean necesarios) en el rack apropiado y luego coloque el rack en el área designada del analizador. Los reactivos y los controles (según sean necesarios) deben colocarse en el analizador en sus viales originales.

Calibración

No se aplica porque se indican unidades primarias (segundos).

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Thrombin Time

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Es obligatorio realizar un control de calidad inicial (nivel normal y patológico) para una botella de reactivo recién reconstituida antes de realizar la medición de las muestras.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - Interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	7 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	60 mg/dL
Hemoglobina	1000 mg/dL
Intralipid	200 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹⁵

Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común.^{16,17}

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (destrucción del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación.

La presencia de heparina o de inhibidores directos de la trombina como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán prolonga los tiempos de coagulación o incluso impide la coagulación.^{3,18}

Debido a la activación o la destrucción *in vitro* de las plaquetas puede liberarse el factor plaquetario 4 que se une a la heparina neutralizando su actividad funcional.¹⁹ Como consecuencia, las muestras que contienen heparina no fraccionada pueden tener una estabilidad reducida²⁰ que varía de una muestra a otra. Por lo tanto, tales muestras requieren un procesamiento rápido y un breve tiempo de almacenamiento antes de su medición.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Valores teóricos

15.0-19.5 segundos

Estos valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 120 muestras de plasma humano normal.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días.²¹ Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con N	18.8	0.39	2.1	0.44	2.4
Con P+	32.0	0.83	2.6	0.86	2.7
Plasma 1	15.9	0.36	2.3	0.41	2.6

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Plasma 2	30.1	0.55	1.8	0.68	2.3
Plasma 3	58.8	1.13	1.9	1.51	2.6

Comparación de métodos

Una comparación del test TT en el analizador **cobas t 411** (y) con un método automatizado de coagulación (x) ha dado la siguiente correlación (segundos):

Número de muestras medidas: 102

Deming²²

$$y = 0.884x + 1.76$$

$$r = 0.815$$

Los tiempos de trombina determinados con el reactivo TT se ubicaron entre 15.0 y 114 segundos.

Referencias bibliográficas

- Ignjatovic V. Thrombin Clotting Time. Haemostasis: methods and protocols (ed. Monagle P). Methods in molecular biology 2013;992:131-138.
- Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory Diagnosis of Dysfibrinogenemia. Arch Pathol Lab Med 2002;126:499-505.
- Stroobants AK, van Dam W, Bakker B, et al. Interference study of direct thrombin inhibitors and anti-Xa inhibitors on hemostasis assays on a cobas t 411 system, ISTH congress 2015, poster abstract.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thrombosis and Haemostasis 103.6/2010;1116-1127.
- Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring Direct Thrombin Inhibitors with Routine and Dedicated Coagulation Assay. Am. J. Clin. Pathol. 2012;138:551-558.
- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory assessment of anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. A systematic review. Chest 2017;151(1):127-138.
- van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors. Semin Thromb Hemost 2017; [Epub ahead of print].
- Dietrich K, Stang L, van Ryn J, Mitchell LG. Assessing the anticoagulant effect of dabigatran in children: an in vitro study. Thromb Res 2015;135(4):630-635.
- Rochon AG, Shore-Lesserson L. Coagulation monitoring. Anesthesiol Clin. 2006;24(4):839-856.
- Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. Anesthesiology 1999;91:1122-1151.
- Nielsen ST, Strandkjær N, Juul Rasmussen I, et al. Coagulation parameters in the newborn and infant - the Copenhagen Baby Heart and COMPARE studies. Clin Chem Lab Med. 2021 Nov 9;60(2):261-270.
- Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). Transfusion 2014, 54:627-632.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.

Thrombin Time

- 16 Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 17 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies.
- 18 Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays: which assay is helpful? Am J Clin Pathol 2012, 138:551-558.
- 19 Mayo KH, Ilyina E, Roongta V et al. Heparin binding to platelet factor-4. Biochem. J. 1995;312:357-365.
- 20 Heins M, Grunewald R, Amend M, et al. Präanalytik in der Gerinnungsdiagnostik – Welchen Einfluss haben Lagerungsdauer und Lagerungstemperatur auf Meßgrößen des Gerinnungssystems? Hämostaseologie, F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH 1999;19:63-67.
- 21 CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- 22 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente y las metódicas de todo el material empleado.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog. Roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA WELT MAZZA
PRODOTTI ROCHE S.A. D. S. R. L.
DIVISIONE DIAGNOSTICA
DT & APPLICAZIONE LEGAL

AT**Antitrombina****cobas[®]**

REF	CONTENT	SYSTEM
06589332190	R1 , 6 x 7 mL R2 , 6 x 2 mL	cobas t 411

Español**Uso previsto**

Test *in vitro* para la determinación cuantitativa de la actividad de la antitrombina en plasma humano en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

La antitrombina (AT) es una glucoproteína monocaténaria sintetizada en el hígado y tiene un peso molecular de aproximadamente de 58200 daltons.¹

Actúa como inhibidor progresivo que no sólo neutraliza la trombina (factor II activado), sino también otras proteasas de serina, como sobre todo el factor X activado (FXa) y, aunque en menor grado, los factores activados IX (FIXa), FXIa y FXIIa además de la plasmina y la calicreína.¹ La heparina acelera considerablemente la inactivación de la trombina y el FXa.² Tanto la concentración de la AT como las concentraciones de proteína C y proteína S desempeñan un papel importante para mantener el equilibrio hemostático.^{1,3}

En el año 1965 se informó por primera vez sobre una deficiencia hereditaria de antitrombina con complicaciones tromboembólicas.³

Se trata de una deficiencia hereditaria autosómica dominante que aparece con casi la misma frecuencia en los hombres que en las mujeres. Se distinguen dos tipos:

- Deficiencia de tipo I:
Debido a la reducida síntesis hepática, la concentración y actividad de la AT están disminuidas en la misma medida.

- Deficiencia de tipo II:
La concentración de la AT es normal mientras que su actividad biológica está disminuida debido a una estructura molecular alterada.¹

Si bien la deficiencia adquirida de AT es mucho más común que su deficiencia hereditaria, mucho menos frecuentemente hace aumentar el riesgo de trombosis. La concentración y actividad de la AT están reducidas en la misma medida. La deficiencia de AT puede ser consecuencia de:

- Una síntesis disminuida debido a una función hepática restringida (hepatopatía) o inmadura (neonatos, prematuros). En general, todos los factores e inhibidores de la coagulación hepatodependientes disminuyen en la misma medida. Gracias al equilibrio hemostático no aumenta el riesgo de trombosis.
- Pérdida intravascular de AT debido a su peso molecular relativamente bajo:
 - Pérdida renal en el síndrome nefrótico
 - Pérdida intestinal durante las enteropatías con pérdida de proteínas
 - Liberación aumentada a la zona extravascular debido a un incremento en la permeabilidad vascular.^{2,4}
- Pérdida aumentada debido a una activación elevada o de larga duración del proceso de coagulación, p.ej.:
 - En la fase postoperatoria
 - Durante una terapia intravenosa continua con heparina
 - Coagulopatía de consumo, coagulación intravascular diseminada (CID)^{5,6}
- En las infecciones sépticas existe una relación directa entre la disminución de la actividad de la AT y la gravedad de la infección o el desarrollo de la sepsis. Si en el examen clínico surge la sospecha de una sepsis, se recomienda efectuar una determinación precoz y durante el curso de la enfermedad para controlar la actividad de la AT y garantizar la detección precoz de una CID.^{7,8}

Principio del test

La heparina y una cantidad predefinida de trombina se añaden en exceso a la muestra. Toda la AT presente en la muestra se fija a un complejo inactivo. La trombina no inhibida libera p-nitroanilina del sustrato cromógeno MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA. Ya que la cantidad restante de la trombina es inversamente proporcional al contenido de AT de la muestra, la actividad de la AT puede calcularse a partir del aumento de la absorbancia a 405 nm.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- R1** Reactivo de trombina 6 frascos con 7 mL c./u.
Tampón TRIS^a/HCl 100 mmol/L, pH 8.1; heparina (mucosa porcina): 2 U/mL; aprotinina (pulmón bovino): 6.5 U/mL; NaCl: 270 mmol/L; trombina (plasma bovino): 0.38 U/mL
- R2** Sustrato (reactivo de inicio) 6 frascos, cada uno con un volumen de 2 mL de MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA AcOH: 1.8 mmol/L

a) 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Advertencia

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención

P261 Evitar respirar la niebla o el vapor.

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

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta

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

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación

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

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos están listos para el uso. Tape los frascos, agítelos suavemente y déjelos reposar durante 30 minutos a 15-25 °C. Para asegurar la homogeneidad, invertir los frascos cuidadosamente inmediatamente antes del uso. Evitar la formación de espuma.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los reactivos sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Conservar los reactivos en sus frascos originales.

Estabilidad de los reactivos en los frascos originales abiertos:

Estabilidad:	
En el analizador cobas t	5 días
A 2-8 °C	14 días (frasco tapado)

Considerando las numerosas combinaciones posibles de conservación (en parte en el analizador, en parte a 2-8 °C), cada laboratorio debería establecer sus propias condiciones de estabilidad según las necesidades individuales. Estas fechas no deberían exceder los plazos indicados arriba, determinados bajo condiciones controladas.

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observe exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico a 0.11 M (1 parte).^{9,10}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	2 días
A 2-8 °C	14 días
A -20 °C (\pm 5 °C)	28 días

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07149131190, Global Cal, 5 x 1 mL
- [REF] 07128029190, Con N, 20 x 1 mL
- [REF] 07137826190, Con P, 20 x 1 mL
- [REF] 06488846190, Imid Buff, 20 x 20 mL
- [REF] 07204736190, Day Clean, 12 x 11 mL
- [REF] 06765815001, Calibration cup, 16 mm
- Agua destilada o desionizada
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo del test, siga atentamente las instrucciones dadas en la presente metódica. Consultar el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Coloque los reactivos, los controles y el calibrador (según sean requeridos) en sus frascos originales en las posiciones previstas del analizador.

Calibración

Efectuar la calibración con el kit de calibrador indicado en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Blanco: Imid Buff

Intervalo de calibraciones:

Se recomienda una calibración a 2 puntos:

- Después del cambio de lote
 - Si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad
- Realizar una calibración del blanco (Imid Buff)

- A diario

- Al colocar un nuevo vial de reactivo en el analizador

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional de la OMS/NIBSC.

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	60 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	60 mg/dL
Hemoglobina	1100 mg/dL
Intralipid	800 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de \pm 10 % del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹¹

Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común.^{12,13}

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, el dabigatrán y la bivalirudina influye en los resultados del ensayo (aumento del valor medido para la actividad de AT), lo que puede tener importancia clínica.

En casos poco frecuentes pueden obtenerse resultados poco fiables debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglulinemia de Waldenstroem).

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos**Intervalo de medición**

20-120 %

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco = 5 %

Límite de Detección = 10 %

Tanto el Límite de Blanco como el Límite de Detección se determinaron de acuerdo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido de n = 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina a partir del Límite de Blanco y de la desviación estándar de las muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

Valores teóricos80-120 %¹⁴

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (%)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (%)	CV (%)	DE (%)	CV (%)
Con N	89.4	1.3	1.5	3.3	3.7
Con P	36.0	1.8	4.9	2.5	6.8
Plasma 1	105	2.1	2.0	3.3	3.1
Plasma 2	60.3	1.7	2.7	2.4	4.1
Plasma 3	41.6	2.2	5.4	2.9	6.9

Comparación de métodos

Una comparación del test AT efectuada en el analizador **cobas t 411 (y)** y del test AT en un analizador **cobas c 501 (x)** ha dado la siguiente correlación (%):

Número de muestras medidas: 102

Passing/Bablok ¹⁵	Regresión lineal
$y = 0.974x - 1.81$	$y = 0.969x - 1.82$
$r = 0.927$	$r = 0.991$

Las actividades de la antitrombina determinadas con el reactivo AT se situaron entre el 21.2 y el 115 %.

Referencias bibliográficas

- Patnaik MM and Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia. 2008;14:1229-39.
- Iba T, Levy JH, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2019;17:1989-1994.
- Giannotta M, Tapete G, et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? Thromb J. 2015;13:14.
- Mann KG, Whelihan MF, et al. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. J Thromb Haemost. 2007;5:2055-61.
- Levy JH, Montes F, et al. The in vitro effects of antithrombin III on the activated coagulation time in patients on heparin therapy. Anesth Analg. 2000;90:1076-9.
- Beyer JT, Schoeppler KE, et al. Antithrombin Administration During Intravenous Heparin Anticoagulation in the Intensive Care Unit: A Single-Center Matched Retrospective Cohort Study. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24:145-150.
- Wüst T, Beeser H, Lang HR. Diagnostik und Therapie der Verbrauchskoagulopathie. Intensivmed. 1990;27:177-82.

- Papageorgiou C, Jourdi G, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24:8S-28S.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Bain B, Bates I, Laffan M et al. Dacie and Lewis Practical Haematology, Edition 11 2011, p453
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente y las metódicas de todo el material empleado.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2023, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA RILEI MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. s.r.l.
Division Diagnostics
DT & APPROVATA LEGAL

PT Screen

Tiempo de protrombina

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07103352190	10 x → 10 mL	cobas t 411

Español

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de protrombina en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

El tiempo de protrombina (PT) según Quick¹ es un test de cribado de la coagulación para la evaluación tanto de la vía de coagulación extrínseca como de la vía común (incluyendo los factores de coagulación VII, X, V, II y el fibrinógeno).

El ensayo PT se utiliza para la monitorización de pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante oral² para el cribado de coagulopatías antes de una intervención quirúrgica o para detectar una deficiencia adquirida o congénita de factores.^{3,4} Además, constituye una herramienta diagnóstica en la coagulación intravascular diseminada (CID),^{3,4} el análisis de la función hepática⁵ o la deficiencia de la vitamina K^{3,4} debida a una malnutrición severa o un metabolismo trastornado de la vitamina K ya que los factores II, VII y X dependen de la vitamina K.

Principio del test

La prueba contiene tromboplastina y calcio que, después de añadirse a plasma humano citratado, activa la cascada de coagulación extrínseca.

Se mide el tiempo transcurrido desde la adición del reactivo al plasma hasta la formación de un coágulo de fibrina que se indica en segundos, INR (International Normalized Ratio) o porcentaje de la normalidad.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- 10 frascos para 10 x 10 mL

Reactivo de tromboplastina liofilizado purificado de placenta humana con cloruro de calcio y conservantes.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Advertencia

H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H411	Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

Prevención:

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

P273 Evitar su liberación al medio ambiente.

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

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

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

P391 Recoger el vertido.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

La tromboplastina es extraída de placenta humana. El material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. A pesar de que el proceso de elaboración incluye procesos para remover y/o desactivar virus, ningún método puede excluir con total seguridad el riesgo potencial de infección. Por esta razón, el material debe tratarse con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{6,7}

Preparación de los reactivos

Reconstituir cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo 10 mL de agua destilada o desionizada. A continuación, volver a tapar el frasco con el tapón de goma, mezclar el contenido invirtiendo el frasco 8 a 10 veces e incubar durante 45 minutos a 37 °C en un baño de agua. Inmediatamente antes del uso, agitar el frasco cuidadosamente para obtener una solución homogénea. Evitar la formación de espuma.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los reactivos sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Conservar los reactivos reconstituidos en los frascos originales.

Estabilidad de los reactivos reconstituidos en los frascos originales:

Estabilidad:	
En el analizador cobas t	48 horas ^{a)}
2-8 °C	5 días (frasco tapado) ^{b)}

a) Invertir suavemente después de 24 horas.

b) Agitar también suavemente después de la refrigeración del frasco tapado.

No congelar.

Considerando las numerosas combinaciones posibles de conservación (en parte en el analizador, en parte a 2-8 °C), cada laboratorio debería establecer sus propias condiciones de estabilidad según las necesidades individuales si el reactivo se almacena parcialmente a 2-8 °C. Estas fechas no deberían exceder los plazos indicados arriba, determinados bajo condiciones controladas.

No utilizar el reactivo para la calibración después de las primeras 4 horas a bordo.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{8,9}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos

PT Screen

Tiempo de protrombina

casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	24 horas

No congelar las muestras antes de usarlas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07105100190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07105339190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07142056190, PT Cal Set, 5 x 1 x 1 mL
- [REF] 07204736190, Day Clean, 12 x 11 mL
- Agua destilada o desionizada
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Colocar los reactivos, los controles y el calibrador (según sean requeridos) en sus frascos originales y en el rack apropiado. Situar el rack en el área designada del analizador.

Cálculo y calibración

Efectuar la calibración con el kit de calibrador indicado en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

No utilizar el reactivo para la calibración después de más de 4 horas a bordo.

Los resultados del ensayo PT Screen pueden expresarse en:

- Tiempo (en segundos); el valor de TP del paciente se compara con un valor de plasma normal
- Porcentaje (%) de la actividad normal
- INR (International Normalized Ratio = razón normalizada internacional)

1. Cálculo del INR utilizando el ISI

Los reactivos de tromboplastina pueden variar significativamente en cuanto a su sensibilidad frente a la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Sin corregir, estas diferencias pueden conducir a diferencias inaceptables de los regímenes de dosificación de anticoagulantes orales.² Para compensar estas variaciones en la sensibilidad de tromboplastina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) que permite la obtención de resultados independientes del reactivo durante la fase estable del tratamiento con anticoagulantes.¹⁰ El ISI específico del lote de reactivo sirve para convertir en INR el TP del paciente (en segundos) según la fórmula siguiente:

$$\text{INR} = (\text{TP de paciente} / \text{TP normal medio})^{\text{ISI}}$$

El tiempo de protrombina normal medio (Mean Normal PT = MNPT) es la media geométrica del test de TP en segundos de como mínimo 20 donantes sanos.^{11,12}

El TPNM también puede determinarse con PT Cal Set (para más detalles, consulte las instrucciones de uso de PT Cal Set, [REF] 07142056190).

El valor ISI de un reactivo de tromboplastina específico se obtiene comparando el reactivo de tromboplastina a estandarizar con una tromboplastina de referencia internacional. El ISI se determina a partir de plasma normal y de plasma de pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral estable según un esquema predeterminado.¹⁰

Los tiempos obtenidos con los dos reactivos de tromboplastina se contraponen el uno contra el otro en papel doble logarítmico. La pendiente de la recta de regresión ortogonal multiplicada por el ISI de la tromboplastina de referencia corresponde al ISI de la tromboplastina examinada.¹⁰

El valor ISI específico del lote de reactivo está indicado en una etiqueta separada del estuche PT Screen.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional para tromboplastina recombinante de la OMS.

Se recomienda usar el INR para la evaluación del TP de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.^{13,14}

Para el INR se han publicado intervalos terapéuticos recomendados.^{2,13,14,15}

2. Calibración del INR

Alternativamente a la determinación del INR mediante ISI y TPNM, también es posible determinar el INR del paciente por calibración del INR.

Para ello deben usarse los niveles de calibrador 1-5 de PT Cal Set enumerados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)" y los valores INR asignados e indicados en la hoja adjunta.

Intervalo de calibraciones: efectuar por lo menos una calibración por lote de reactivos.

En caso necesario se recomienda efectuar una nueva calibración, por ejemplo, si los resultados del control de calidad se encuentran fuera de los intervalos definidos.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional para tromboplastina recombinante de la OMS.

3. Calibración en %

Para calibrar en % de la normalidad deben usarse los niveles de calibrador 1-5 de PT Cal Set enumerados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)" y los valores en % asignados e indicados en la hoja adjunta.

Intervalo de calibraciones: efectuar por lo menos una calibración por lote de reactivos.

En caso necesario se recomienda efectuar una nueva calibración, por ejemplo, si los resultados del control de calidad se encuentran fuera de los intervalos definidos.

Trazabilidad: el presente método puede trazarse a una mezcla de plasma preparada según la norma DIN 58939.

Farm. ROBERTA M. L. MAZZA
PRODUTTORES ROCHE S.A. S.p.A.
Divisione Diagnostica
DT & APODIACATA LEGAL

PT Screen

Tiempo de protrombina

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	15 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	50 mg/dL
Hemoglobina	650 mg/dL
Intralipid	650 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹⁶

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{17,18}

Heparina de bajo peso molecular (HBPM): no se ha registrado ninguna interferencia significativa en una mezcla de plasma normal a la que se ha añadido HBPM hasta una concentración de 1.2 UI/mL.

Heparina no fraccionada (HNF; criterio: recuperación dentro de $\pm 20\%$ del valor inicial): no se ha registrado ninguna interferencia significativa en una mezcla de plasma normal a la que se ha añadido HNF hasta una concentración de 0.65 UI/mL de HNF. Con valores superiores de INR en contra, por ejemplo en el caso de un INR de 2 con una concentración superior a 0.20 UI/mL de HNF, se observó una desviación superior al 20%.

Los antígenos lúpicos pueden llevar a tiempos de coagulación prolongados alterando los valores de INR.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (lisis del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación alterando los valores normales del TP en % y del INR.

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán o de inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el rivaroxabán, el apixabán y el fondaparinux influye en los resultados del ensayo (prolongación en [seg], incremento en [INR], disminución en [%]),¹⁹ lo que puede tener importancia clínica.

El fármaco antibacteriano oritavancina (Orbactiv) puede prolongar el tiempo de coagulación y alterar los valores normales en % y del INR durante hasta 24 horas después de la administración.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Valores teóricos

9.6-12.0 segundos o

71.2-117.7 %

Estos valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 125 muestras de plasma humano normal.

Los valores que superan el 100 % carecen de relevancia clínica.

Los resultados con un INR superior a 5 deben validarse repitiendo la medición.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días.²⁰ Se obtuvieron los resultados siguientes:

Resultados en segundos

Muestra	Repetibilidad			Precisión intermedia		
	Media (s)	DE (s)	CV (%)	Media (s)	DE (s)	CV (%)
Con 1	11.7	0.1	0.8	11.7	0.1	1.2
Con 2	38.0	0.3	0.8	38.0	0.5	1.4
Plasma 1	11.4	0.1	1.0	11.4	0.2	1.3
Plasma 2	19.8	0.2	0.8	19.8	0.2	1.2
Plasma 3	39.5	0.2	0.4	39.5	0.4	1.0

Resultados en %

Muestra	Repetibilidad			Precisión intermedia		
	Media (%)	DE (%)	CV (%)	Media (%)	DE (%)	CV (%)
Con 1	79.9	1.6	2.0	79.9	2.3	2.9
Con 2	16.6	0.1	0.6	16.6	0.2	0.9
Plasma 1	85.1	2.2	2.6	85.1	2.8	3.3
Plasma 2	34.4	0.4	1.1	34.4	0.6	1.6
Plasma 3	16.2	0.1	0.3	16.2	0.1	0.7

Resultados en INR basados en ISI

Muestra	Repetibilidad			Precisión intermedia		
	Media (INR)	DE (INR)	CV (%)	Media (INR)	DE (INR)	CV (%)
Con 1	1.12	0.01	0.9	1.12	0.01	1.3
Con 2	3.96	0.04	0.9	3.96	0.06	1.5
Plasma 1	1.09	0.01	1.1	1.09	0.02	1.4
Plasma 2	1.97	0.02	0.8	1.97	0.02	1.2
Plasma 3	4.13	0.02	0.4	4.13	0.04	1.0

Resultados en INR basados en la calibración del INR

Muestra	Repetibilidad			Precisión intermedia		
	Media (INR)	DE (INR)	CV (%)	Media (INR)	DE (INR)	CV (%)
Con 1	1.12	0.01	0.9	1.12	0.01	1.3
Con 2	3.84	0.03	0.8	3.84	0.05	1.4
Plasma 1	1.09	0.01	1.1	1.09	0.02	1.4
Plasma 2	1.95	0.02	0.8	1.95	0.02	1.3
Plasma 3	4.00	0.02	0.4	4.00	0.04	1.0

Comparación de métodos

INR en base al ISI

Una comparación de los valores INR del reactivo PT Screen en el analizador **cobas t 411 (y)** con un método automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes (INR):

Número de muestras medidas: 113

PT Screen

Tiempo de protrombina

Passing/Bablok²¹ Regresión lineal
 $y = 1.01x + 0.0153$ $y = 1.00x + 0.0431$
 $\tau = 0.869$ $r = 0.991$

Los valores de tiempo de protrombina obtenidos con el reactivo PT Screen se hallaron entre 0.970 y 4.75 INR.

▪ INR en base a la calibración del INR

Una comparación de los valores INR del reactivo PT Screen en el analizador **cobas t 411** (y) con un método automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes (INR):

Número de muestras medidas: 113

Passing/Bablok²¹ Regresión lineal
 $y = 0.979x + 0.104$ $y = 0.957x + 0.145$
 $\tau = 0.870$ $r = 0.991$

Los valores de tiempo de protrombina obtenidos con el reactivo PT Screen se hallaron entre 1.01 y 4.75 INR.

Referencias bibliográficas

- Dorgalaleh A, Favalaro EJ, Bahraini M, et al. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *Int J Lab Hematol* 2021, 43:21-28.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
- Green D. Interpreting coagulation assays. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2010; 21 Suppl 1: S3-6.
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(7):864-873.
- Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liverfunction tests. *Postgrad Med J*. 2003; 79(932):307-312.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization, Annex 6 - Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists, Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 889. In WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixty-second Report. 2013, pp 271 - 316.
- Poller L. The Prothrombin Time. WHO/LAB/98.3.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141:e44S-e88S.
- Tideman PA, Tirimacco R, St John A, et al., How to manage warfarin therapy. *Aust Prescr* 2015, 38:44-48.
- Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update, British Society for Haematology 2005;132:277-285.
- www.BCGuidelines, Guidelines & Protocols, Warfarin Therapy management; Effective Date: October 1, 2010.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- Stroobants AK, van Dam W, Bakker B, et al. Interference study of direct thrombin inhibitors and anti-Xa inhibitors on hemostasis assays on a cobas t 411 system, ISTH congress 2015, poster abstract.
- CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.







Para más información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente y las metódicas de todo el material empleado.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Farm. ROBERTA NELLE MAZZA
 PRODOTTI ROCHE S.A. e L.
 Divisione Diagnostica
 DT & APPLICAZIONE LEGAL

aPTT HighS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, alta sensibilidad

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07103417190	10 x 10 mL	cobas t 411

Español

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) fue descrito por primera vez por Langdell y cols.¹ Se emplea para detectar las alteraciones en la vía de activación por contacto (factores XII, XI, IX, VIII) y en la vía común (factores II, V, X y fibrinógeno) de la cascada de coagulación.² La determinación del aPTT puede solicitarse en el marco de la evaluación preoperatoria para averiguar las tendencias a la hemorragia, especialmente si la intervención quirúrgica conlleva un elevado riesgo de pérdida de sangre o si el paciente presenta una historia clínica de hemorragias. Asimismo, el aPTT se utiliza en la monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada (HNF).^{3,4,5} El aPTT también está prolongado durante el tratamiento con anticoagulantes orales, después de la administración de inhibidores de la trombina tales como la hirudina y el argatrobán o ante la presencia de anticoagulantes circulantes dirigidos contra un factor. Asimismo, la hepatopatía y la coagulopatía de consumo pueden llevar a resultados de aPTT prolongado.^{6,7,8} Los resultados de aPTT disminuidos se asocian a la hipercoagulabilidad.^{9,10} La presencia de inhibidores no específicos, como los anticoagulantes lúpicos, pueden prolongar el aPTT.¹¹

Principio del test

El plasma se preincuba con el reactivo aPTT HighS que contiene una mezcla de fosfolípidos purificados y activadores de contacto que estimulan la generación del factor XIIa. Esta activación por contacto se realiza durante un tiempo especificado. Después de añadir cloruro cálcico, se inicia la cascada de coagulación intrínseca. Se mide el tiempo a partir de la adición de cloruro de calcio hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- 10 frascos con 10 mL c/u.

El reactivo consiste en ácido elálgico como activador de superficie y una mezcla purificada de soja y fosfátidos de cerebro de conejo además de tampón, estabilizadores y conservantes.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El reactivo está listo para el uso. Dejar reposar el reactivo aPTT HighS durante 20 minutos a 15-25 °C. Para asegurar la homogeneidad, invertir con cuidado unas 5 a 8 veces el frasco tapado inmediatamente antes del uso. Evitar la formación de espuma.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los reactivos sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada. Conservar el reactivo en los frascos originales.

Estabilidad de los reactivos abiertos en los frascos originales:

Estabilidad:	
En el analizador cobas t	48 horas
A 2-8 °C	7 días (frasco tapado)

No congelar.

Considerando las numerosas combinaciones posibles de conservación (en parte en el analizador, en parte a 2-8 °C), cada laboratorio debería establecer sus propias condiciones de estabilidad según las necesidades individuales si el reactivo se almacena parcialmente a 2-8 °C. Estas fechas no deberían exceder los plazos indicados arriba, determinados bajo condiciones controladas.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{12,13}

Los tipos de muestra aquí indicados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

El factor plaquetario 4 (FP4) se fija con alta afinidad a la heparina. Este factor es liberado durante la agregación plaquetaria y en el caso de ruptura plaquetaria. En la monitorización del tratamiento con heparina, cualquier liberación de FP4 debido a una toma de muestras inadecuada puede conducir a resultados falsos. Centrifugar la muestra de sangre en el plazo de 1 hora tras su obtención.

Estabilidad:	
15-25 °C	2 horas
A -80 °C (\pm 5 °C)	5 meses

Descongelar las alícuotas de plasma congeladas durante 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y mezclarlas cuidadosamente para la homogeneización evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas enseguida. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07103484190, CC 25 mM, 10 x 15 mL
- [REF] 07105100190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07105339190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07106912190, Con 4, 20 x 1 mL
- [REF] 07204736190, Day Clean, 12 x 11 mL
- Agua destilada o desionizada
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo del test, siga atentamente las instrucciones dadas en la presente metódica. Consultar el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

aPTT HighS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, alta sensibilidad

cobas®

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Coloque los reactivos y los controles (según sean necesarios) en el rack apropiado y luego coloque el rack en el área designada del analizador. Los reactivos y los controles (según sean necesarios) deben colocarse en el analizador en sus viales originales.

Calibración

No se aplica porque se indican unidades primarios (segundos).

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	15 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	30 mg/dL
Hemoglobina	300 mg/dL
Intralipid	800 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹⁴

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{15,16}

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede prolongar el aPTT.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (lisis del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación.

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como la bivalirudina, el argatrobán y dabigatrán o de inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el rivaroxabán, apixabán y fondaparinux influye en los resultados del ensayo (prolongación)^{17,18,19}, lo que puede tener importancia clínica.

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de aPTT.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Valores teóricos

20.6-27.0 segundos

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 128 muestras de plasma humano.

Los valores normales pueden variar según las condiciones locales y la población de pacientes. Los pacientes de edad avanzada tienden a tener un aPTT disminuido, mientras que los tiempos de coagulación de bebés y niños pueden ser prolongados.²⁰

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con 1	24.6	0.2	0.8	0.3	1.2
Con 2	42.6	0.3	0.7	1.4	3.3
Con 4	56.7	0.5	0.8	2.8	5.0
Plasma 1	25.4	0.3	1.2	0.4	1.6
Plasma 2	55.4	0.9	1.6	1.4	2.5
Plasma 3	74.1	0.9	1.2	1.4	1.9

Comparación de métodos

Una comparación del test aPTT HighS en el analizador **cobas t 411** (y) con un método automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes (s):

Número de muestras medidas: 115

Passing/Bablok²¹

$y = 0.968x - 1.83$

$t = 0.941$

Regresión lineal

$y = 0.915x + 0.314$

$r = 0.986$

Los tiempos de tromboplastina parcial activada determinados usando el reactivo aPTT HighS se ubicaron entre aproximadamente 20.7 y 159 segundos.

Referencias bibliográficas

- Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. J Lab Clin Med 1953;41:637-647.
- Ignjatovic V. Activated Partial Thromboplastin Time. Haemostasis: methods and protocols (ed. Monagle P). Methods in molecular biology 2013;992:111-120.
- Marrar RA, Clement B, Gausman J. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. Semin Thromb Hemost 2017, 43:253-260.
- Cuker A. Unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: best practices and areas of uncertainty. Semin Thromb Hemost 2012, 38:593-599.
- Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost; 2002 Jan;87(1):163-4.
- Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. Semin Thromb Hemost 2015;41:462-467.
- Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. Am J Clin Pathol 2016;146:670-680.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Asti D, et al. Activated partial thromboplastin time: results of a case-control study evaluating six commercial reagents in assessing the risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006;4:1407-1409.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. Blood 2004;104;12:3631-3634.
- Boekel E, Bartels Piet. Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Times Are Related to Elevated Plasma Levels of TAT, F1+2, D-Dimer and FVIII:C. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32:137-142.

Farm. ROBERTA INFILAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. G. e. L.
Division Diagnostica
DT & APPLICAZIONE LEGAL

aPTT HighS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, alta sensibilidad

cobas®

- 11 Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost 2020, 18:2828-2839.
- 12 CLSI. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; Approved guideline, Fifth edition. CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, Wayne PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2008.
- 13 CSLI. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. Second Edition. CLSI guideline H47-A2 Vol. 28 No. 20 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
- 14 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 15 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 16 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 17 Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018, 2018:339-347.
- 18 Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost 2018, 118:437-450.
- 19 Moser KA, Smock KJ. Direct oral anticoagulant (DOAC) interference in hemostasis assays. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021, 2021:129-133.
- 20 Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, Arcizet J, Giacomello R, De Pooter N: Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. Thromb Haemost 2016, 116:9-16.
- 21 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

© 2023, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente y las metódicas de todo el material empleado.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

Farm. ROBERTA MELI MOZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. G.E.L.
Division Diagnostics
DT & APODERADA LEGAL

aPTT LowS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, baja sensibilidad

REF	CONTENT	SYSTEM
07103433190	10 x 10 mL	cobas t 411

Español

Uso previsto

Test in vitro para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) fue descrito por primera vez por Langdell y cols.¹ Se emplea para detectar las alteraciones en la vía de activación por contacto (factores VIII, IX, XI, XII) y en la vía común (factores II, V, X y fibrinógeno) de la cascada de coagulación.²

La determinación del aPTT puede solicitarse en el marco de la evaluación preoperatoria para averiguar las tendencias a la hemorragia, especialmente si la intervención quirúrgica conlleva un elevado riesgo de pérdida de sangre o si el paciente presenta una historia clínica de hemorragias. Asimismo, el aPTT se utiliza en la monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada (HNF).^{3,4,5}

El aPTT también está prolongado durante el tratamiento con anticoagulantes orales, después de la administración de inhibidores de la trombina tales como la hirudina y el argatrobán o ante la presencia de anticoagulantes circulantes dirigidos contra un factor. Asimismo, la hepatopatía y la coagulopatía de consumo pueden llevar a resultados de aPTT prolongado.^{6,3}

Los resultados de aPTT disminuidos se asocian a la hipercoagulabilidad.^{7,8,9,10}

La presencia de inhibidores no específicos, como los anticoagulantes lúpicos, pueden prolongar el aPTT.

Principio del test

El plasma se preincuba con el reactivo aPTT LowS que contiene una mezcla de fosfolípidos purificados y activadores de contacto que estimulan la generación del factor XIIa. Esta activación por contacto se realiza durante un tiempo especificado. Después de añadir cloruro cálcico, se inicia la cascada de coagulación intrínseca. Se mide el tiempo a partir de la adición de cloruro de calcio hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- 10 frascos con 10 mL c/u.

El reactivo consiste en ácido elálgico como activador de superficie y fosfátidos de soja purificados además de tampón, estabilizadores y conservantes.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El reactivo está listo para el uso. Dejar reposar el reactivo aPTT LowS durante 20 minutos a 15-25 °C. Para asegurar la homogeneidad, invertir con cuidado unas 5 a 8 veces el frasco tapado inmediatamente antes del uso. Evitar la formación de espuma.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los reactivos sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Conservar los reactivos en sus frascos originales.

Estabilidad de los reactivos en los frascos originales abiertos:

Estabilidad:	
En el analizador cobas t	48 horas
A 2-8 °C	7 días (frasco tapado)

Considerando las numerosas combinaciones posibles de conservación (en parte en el analizador, en parte a 2-8 °C), cada laboratorio debería establecer sus propias condiciones de estabilidad según las necesidades individuales. Estas fechas no deberían exceder los plazos indicados arriba, determinados bajo condiciones controladas.

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Plasma humano citratado al 3.2 %.

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observe exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico a 0.11 M (1 parte).^{11,12}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/μL.

El factor plaquetario 4 (FP4) se fija con alta afinidad a la heparina. Este factor es liberado durante la agregación plaquetaria y en el caso de ruptura plaquetaria. En la monitorización del tratamiento con heparina, cualquier liberación de FP4 debido a una toma de muestras inadecuada puede conducir a resultados falsos. Centrifugar la muestra de sangre en el plazo de 1 hora tras su obtención.

Estabilidad:	
15-25 °C	2 horas

No congelar las muestras antes de usarlas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07103484190, CC 25 mM, 10 x 15 mL
 - [REF] 07105100190, Con 1, 20 x 1 mL
 - [REF] 07105339190, Con 2, 20 x 1 mL
 - [REF] 07106912190, Con 4, 20 x 1 mL
 - [REF] 07204736190, Day Clean, 12 x 11 mL
- Adicionalmente pueden usarse otros controles apropiados.

- Agua destilada o desionizada
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo del test, siga atentamente las instrucciones dadas en la presente metódica. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Coloque los reactivos, los controles y el calibrador (según sean requeridos) en sus frascos originales en las posiciones previstas del analizador.

aPTT LowS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, baja sensibilidad

cobas®

Calibración

No se aplica porque se indican unidades primarias (segundos).

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	15 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	30 mg/dL
Hemoglobina	1000 mg/dL
Intralipid	800 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹³

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{14,15}

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede prolongar el aPTT.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (lisis del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación.

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como la bivalirudina, el argatrobán y dabigatrán o de inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el rivaroxabán, apixabán y fondaparinux influye en los resultados de test (prolongación)¹⁶, lo que puede tener importancia clínica.

De acuerdo con la información del fabricante, el fármaco antibacteriano ORBACTIV puede prolongar el tiempo de coagulación y alterar el tiempo de coagulación durante hasta 48 horas tras administración.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Valores teóricos

20.1-27.6 segundos

Estos valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 129 muestras de plasma humano.

Los valores normales pueden variar según las condiciones locales y la población de pacientes. Los pacientes de edad avanzada tienden a tener un aPTT disminuido¹⁷, mientras que el valor de bebés y niños puede ser prolongado.¹⁸

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días.¹⁹ Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con 1	25.8	0.1	0.5	0.2	0.8
Con 2	49.5	0.5	0.9	1.0	2.0
Con 4	69.5	0.8	1.2	2.3	3.3
Plasma 1	25.1	0.2	0.6	0.3	1.0
Plasma 2	56.9	0.5	0.8	1.1	2.0
Plasma 3	70.2	0.4	0.6	0.6	0.8

Comparación de métodos

Una comparación del test aPTT LowS en el analizador **cobas t 411** (y) con un método automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes (s):

Número de muestras medidas: 143

Passing/Bablok²⁰ Regresión lineal

$$y = 0.898x + 0.715$$

$$y = 0.964x - 2.94$$

$$r = 0.918$$

$$r = 0.964$$

Los tiempos de tromboplastina parcial activada determinados usando el reactivo aPTT LowS se ubicaron entre aproximadamente 21.1 y 163 segundos.

Referencias bibliográficas

- Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. J Lab Clin Med 1953;41:637-647.
- Turi DC, Peerschke EI. Sensitivity of Three Activated Partial Thromboplastin Time Reagents to Coagulation Factor Deficiencies. Am J Clin Pathol;1986;85:43-49.
- Brandt JT, Triplett DA, Laboratory Monitoring of Heparin. Effect of Reagents and Instruments on the APTT, AM.J.Clin. Path. 1981;76:530-537.
- Van der Velde EA, and Poller L. The APTT Monitoring of Heparin - The ISTH/ICSH Collaborative Study. Thromb Haemos 1995;73:73-81.
- Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost; 2002 Jan;87(1):163-4.
- Kelsey PR. The Diagnosis of Lupus Anticoagulants by the Partial Thromboplastin Time. Thromb. Haemost 1984;52:172-175.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Asti D, et al. Activated partial thromboplastin time: results of a case-control study evaluating six commercial reagents in assessing the risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006;4:1407-1409.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. Blood 2004;104;12:3631-3634.
- Boekel E, Bartels Piet. Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Times Are Related to Elevated Plasma Levels of TAT, F1+2, D-Dimer and FVIII:C. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32:137-142.
- Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. J Thromb Haemost 2006;4:752-6.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.

aPTT LowS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, baja sensibilidad

- 13 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 14 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 15 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 16 Stroobants AK, van Dam W, Bakker B, et al. Interference study of direct thrombin inhibitors and anti-Xa inhibitors on hemostasis assays on a cobas t 411 system, ISTH congress 2015, poster abstract.
- 17 Cawkwell RD. Patient's age and activated partial thromboplastin time test. Thromb Haemostasis 1983;39:780-781.
- 18 Gallistl S, Muntean W, Leschnik B, et al. Longer aPTT Values in Healthy Children than in Adults: No Single Cause. Thrombosis Research 1997;88:355-359.
- 19 CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- 20 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente y las metódicas de todo el material empleado.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del estuche
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

Farm. ROBERTA M.F.L. MAZZA
PRODUCES ROCHE S.A. G.e.L.
Division Diagnostica
DT & APODERADA ILGAL

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2020, Roche Diagnostics

0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



aPTT MedS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, media sensibilidad

REF	CONTENT	SYSTEM
07103425190	20 x 5 mL	cobas t 411

Español

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) fue descrito por primera vez por Langdell y cols.¹ Se emplea para detectar las alteraciones en la vía de activación por contacto (factores VIII, IX, XI, XII) y en la vía común (factores II, V, X y fibrinógeno) de la cascada de coagulación.²

La determinación del aPTT puede solicitarse en el marco de la evaluación preoperatoria para averiguar las tendencias a la hemorragia, especialmente si la intervención quirúrgica conlleva un elevado riesgo de pérdida de sangre o si el paciente presenta una historia clínica de hemorragias. Asimismo, el aPTT se utiliza en la monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada (HNF).^{3,4,5}

El aPTT también está prolongado durante el tratamiento con anticoagulantes orales, después de la administración de inhibidores de la trombina tales como la hirudina y el argatrobán o ante la presencia de anticoagulantes circulantes dirigidos contra un factor. Asimismo, la hepatopatía y la coagulopatía de consumo pueden llevar a resultados de aPTT prolongado.^{6,7,8}

Los resultados de aPTT disminuidos se asocian a la hipercoagulabilidad.^{9,10} La presencia de inhibidores no específicos, como los anticoagulantes lúpicos, pueden prolongar el aPTT.¹¹

Principio del test

El plasma se preincuba con el reactivo aPTT MedS que contiene una mezcla de fosfolípidos purificados y activadores de contacto que estimulan la generación del factor XIIa. Esta activación por contacto se realiza durante un tiempo especificado. Después de añadir cloruro cálcico, se inicia la cascada de coagulación intrínseca. Se mide el tiempo a partir de la adición de cloruro de calcio hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- 20 frascos con 5 mL c/u.

El reactivo consiste en partículas de dióxido de silicón como activador y una mezcla purificada de fosfátidos de soja además de tampón, estabilizadores y conservantes.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El reactivo está listo para el uso. Dejar reposar el reactivo aPTT MedS durante 20 minutos a 15-25 °C. Para asegurar la homogeneidad, invertir con cuidado unas 5 a 8 veces el frasco tapado inmediatamente antes del uso. Evitar la formación de espuma.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los reactivos sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada. Conservar el reactivo en los frascos originales.

Estabilidad de los reactivos abiertos en los frascos originales:

Estabilidad:	
En el analizador cobas t	48 horas
A 2-8 °C	7 días (frasco tapado)

No congelar.

Considerando las numerosas combinaciones posibles de conservación (en parte en el analizador, en parte a 2-8 °C), cada laboratorio debería establecer sus propias condiciones de estabilidad según las necesidades individuales si el reactivo se almacena parcialmente a 2-8 °C. Estas fechas no deberían exceder los plazos indicados arriba, determinados bajo condiciones controladas.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Plasma humano citratado al 3.2 %.

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{12,13}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

El factor plaquetario 4 (FP4) se fija con alta afinidad a la heparina. Este factor es liberado durante la agregación plaquetaria y en el caso de ruptura plaquetaria. En la monitorización del tratamiento con heparina, cualquier liberación de FP4 debido a una toma de muestras inadecuada puede conducir a resultados falsos. Centrifugar la muestra de sangre en el plazo de 1 hora tras su obtención.

Estabilidad:	
15-25 °C	2 horas
A -80 °C (\pm 5 °C)	11 semanas

Descongelar las alícuotas de plasma congeladas durante 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y mezclarlas cuidadosamente para la homogeneización evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas enseguida. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07103484190, CC 25 mM, 10 x 15 mL
- [REF] 07105100190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07105339190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07106912190, Con 4, 20 x 1 mL
- [REF] 07204736190, Day Clean, 12 x 11 mL
- Agua destilada o desionizada
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo del test, siga atentamente las instrucciones dadas en la presente metódica. Consultar el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

aPTT MedS

Tiempo de tromboplastina parcial activada, media sensibilidad

cobas®

- 11 Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost 2020, 18:2828-2839.
- 12 CLSI. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; Approved guideline, Fifth edition. CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, Wayne PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2008.
- 13 CSLI. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. Second Edition. CLSI guideline H47-A2 Vol. 28 No. 20 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
- 14 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 15 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 16 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 17 Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018, 2018:339-347.
- 18 Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost 2018, 118:437-450.
- 19 Moser KA, Smock KJ. Direct oral anticoagulant (DOAC) interference in hemostasis assays. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021, 2021:129-133.
- 20 Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, Arcizet J, Giacomello R, De Pooter N: Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. Thromb Haemost 2016, 116:9-16.
- 21 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

© 2023, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente y las metódicas de todo el material empleado.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

Farm. PORFATA W. LE. MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. S.p.A.
Division Diagnostics
DT & APPLICAZIONE LEGAL

PT Cal Set

Prothrombin Time Calibrator Set

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07575416 190	6 x 1 x → 1 mL	cobas t 511 cobas t 711

Español

Información del sistema

Los códigos de calibrador para los analizadores **cobas t** son 26017-26022.

Uso previsto

Prothrombin Time Calibrator Set sirve para la calibración de pruebas de coagulación de Roche en los analizadores **cobas t** indicados. Adicionalmente, el juego de calibradores Prothrombin Time Calibrator Set puede emplearse para determinar el ISI local y el TPNM local.

Características

El presente juego de calibradores consiste en seis plasmas liofilizados para la calibración de las pruebas de tiempo de protrombina (PT Rec y PT Owren) en INR (International Normalized Ratio = razón normalizada internacional). Además, sirve para realizar la calibración en % para el test PT Rec.

Los valores de los diferentes niveles de plasma han sido calibrados para cada prueba de TP efectuada en los analizadores **cobas t** indicados. Los calibradores también son aptos para determinar los valores locales del ISI (índice de sensibilidad internacional) y del TPNM (Tiempo de Protrombina Normal Medio).

Reactivos - Soluciones de trabajo

- PT Cal Set: 6 frascos para 6 x 1 mL Plasma humano, citratado y liofilizado.

Los valores exactos de calibrador específicos del lote están disponibles electrónicamente en forma de código de barras o de ficha de valores a través de **cobas link**.

Valores del calibrador

Los valores de calibrador han sido determinados y evaluados según un protocolo interno.

La trazabilidad a la prueba correspondiente se indica en la metódica del respectivo reactivo del sistema.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Todos los hemoderivados humanos se prepararon exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentan anticuerpos anti-HCV, anticuerpos anti-HIV ni HBsAg. Los métodos de prueba se efectúan con ensayos que han sido aprobados por la FDA o que cumplen con las normas legales aplicables a la puesta en el mercado de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* para uso humano en la Unión Europea.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{1,2}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Instrucciones de uso

Reconstituir cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo 1 mL de agua destilada o desionizada. A continuación, volver a taponar el frasco con el tapón de goma, agitarlo suavemente y dejar reposar durante 30 minutos

a 15-25 °C. Inmediatamente antes del uso, agitar el frasco otra vez para obtener una solución homogénea. Evitar la formación de espuma.

Transferir el calibrador reconstituido del frasco original a un recipiente de muestras insertado en un soporte para tubos antes de colocarlo en el instrumento.

Las etiquetas de código de barras adjuntas están destinadas exclusivamente a los analizadores **cobas t**. Sirven para la identificación del calibrador. Adherir las etiquetas de código de barras a los tubos que llevan los recipientes de muestras con el material de calibración y colocar los tubos en el rack del analizador designado.

Asegurar que los recipientes sean colocados en los tubos debidamente etiquetados con el código de barras correcto.

Asegurar que las etiquetas de código de barras de los tubos sean sustituidas al cambiar de lote.

No combinar los frascos de calibrador de diferentes lotes de calibradores.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar los frascos **en posición vertical**.

Los calibradores sin abrir permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad de los calibradores reconstituidos en los recipientes de muestras:

en el analizador cobas t	2 horas
---------------------------------	---------

¡Congelar sólo una vez!

La congelación de los frascos originales (con tapón sellado) debe efectuarse de manera rápida. Estabilidad a -20 °C: 28 días.

Descongelar los calibradores a 37 °C en un baño de agua durante como máximo 10 minutos. Después, los calibradores deben usarse dentro de dos horas.

Material suministrado

- Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"
- Etiquetas de códigos de barras

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada

Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo del test, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Utilizar este calibrador conforme a las instrucciones indicadas en la metódica del reactivo de sistema empleado.

Determinación del ISI local y del TPNM local

Cada lote de reactivos PT está provisto de un ISI específico del lote determinado por el fabricante conforme a la metodología de la OMS.³

Sin embargo, las condiciones específicas de cada laboratorio y cada analizador particular pueden influir en el ISI. Para compensar estas condiciones locales, determinar el ISI local con PT Cal Set. Asimismo, PT Cal Set sirve para determinar un TPNM local.

Los valores locales de ISI y TPNM se calculan según la fórmula siguiente:

$$\text{Log (segundos)} = 1/\text{ISI} * \text{log (INR)} + \text{log (TPNM)}$$

correspondiente a la ecuación lineal:

PT Cal Set

Prothrombin Time Calibrator Set

cobas®

$$y = a \cdot x + b$$

siendo:

x = logaritmo de valores diana del INR

y = logaritmo de los tiempos de coagulación medios

a = 1/ISI

b = log (TPNM)

Cada concentración de calibrador se determina por duplicado con el respectivo reactivo PT. El logaritmo del tiempo de coagulación medio en segundos de cada concentración de calibrador (eje y) se traza contra el logaritmo del valor diana asignado a esta concentración de calibrador (eje x). Para determinar la pendiente **a** y la intersección **b** se utiliza una regresión lineal.

Los analizadores **cobas t** indicados pueden realizar este cálculo de manera completamente automatizada. Para más detalles, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente. Alternativamente, ambos valores pueden determinarse gráficamente o utilizando un software estándar. Los valores locales de ISI y TPNM pueden calcularse de la manera siguiente:

ISI = 1 / a	TPNM (en segundos) = 10 ^b
-------------	--------------------------------------

Referencias bibliográficas

- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- WHO technical report series No. 889, 1999, Annex 3.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del estuche
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2020, Roche Diagnostics

0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



Farm. ROBERTA NIELI BOZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. Di L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DT & APODDRADA LEGAL

AT

Antithrombin

cobas[®]

REF	CONTENT	SYSTEM
07430035190	▽ 100	ID del sistema 07 2006 2 cobas t 511 cobas t 711

Español**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
AT	28240

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación cuantitativa de la actividad de la antitrombina en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados. Este test se emplea como ayuda en el diagnóstico de la deficiencia de antitrombina.

Características

La antitrombina (AT) es un inhibidor de la proteasa de serina (serpina) que circula en el plasma a concentraciones de 112-140 mg/L. Tiene una vida media de dos a tres días.^{1,2} Parecida a otras serpinas, la AT actúa como inhibidor suicida que se fija de manera covalente al factor de coagulación diana provocando su inactivación. Además de la trombina y del factor Xa, la AT inhibe los factores de coagulación IXa, XIa, XIIa, la calicreína y la plasmina. Potenciada por la interactividad con la heparina, la actividad de la AT es hasta 1000 veces mayor.

La deficiencia de antitrombina está asociada con un riesgo mayor de trombosis venosa. Las deficiencias hereditarias de AT son raras con una tasa de prevalencia entre 1:500 y 1:5000 en la población general.³ Los primeros eventos trombóticos suelen presentarse a una edad temprana.

Las deficiencias de AT pueden subdividirse en dos tipos, el cuantitativo (tipo I) y el cualitativo (tipo II). En la deficiencia de tipo I disminuyen tanto la actividad de la AT como la concentración de antígenos. La deficiencia de tipo II está caracterizada por una concentración normal de antígenos asociada a una baja actividad de la AT debido a una proteína disfuncional.

Son más comunes las causas adquiridas de una concentración disminuida de antitrombina. Las concentraciones de AT pueden disminuir en los siguientes casos:¹

- una síntesis hepática inferior a causa de una hepatopatía o en el tratamiento con L-asparaginasa
- un consumo excesivo de proteínas, por ejemplo a causa de una coagulación intravascular diseminada (CID), una sepsis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)⁴
- la pérdida proteica, por ejemplo en la enfermedad de Crohn activa, la colitis ulcerosa⁵ y por una proteinuria significativa como en el síndrome nefrótico.

Los individuos con deficiencia de AT pueden presentar una resistencia frente al tratamiento con heparina y requerir concentraciones elevadas de heparina para obtener una protección anticoagulante.

Principio del test

La heparina y una cantidad predefinida de trombina se añaden en exceso a la muestra. Toda la antitrombina presente en la muestra se fija a un complejo inactivo. La trombina no inhibida libera p-nitroanilina del substrato cromógeno MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA. Ya que la cantidad restante de la trombina es inversamente proporcional al contenido de antitrombina de la muestra, la actividad de la antitrombina puede calcularse a partir del aumento de la absorbancia a 408 nm.

Reactivos - Soluciones de trabajo**cobas t pack**

R1 Tampón TRIS/HCl: 100 mmol/L, pH 8.1; heparina (mucosa porcina): 2 U/mL; aprotinina (pulmón bovino): 6.5 U/mL; NaCl: 270 mmol/L; trombina (plasma bovino): 0.38 U/mL

SR^{a)} MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA-AcOH: 1.8 mmol/L

a) reactivo iniciador

R1 está en la posición B y SR está en la posición C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

Advertencia

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención:

P261 Evitar respirar la niebla o el vapor.

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

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

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

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

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

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos del casete **cobas t** pack están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
en el analizador cobas t	28 días después de perforar

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Plasma humano citratado al 3.2 %.

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{6,7}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	2 días
A 2-8 °C	14 días
A -20 °C (\pm 5 °C)	28 días

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07575297190, Global Cal, 5 x 1 mL
- [REF] 07904509190, Blank Calibrator, 6 x 12 mL
- [REF] 07539355190, Con N, 20 x 1 mL
- [REF] 07539665190, Con P, 20 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Calibración

Efectuar la calibración con el kit de calibrador indicado en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Intervalo de calibraciones:

Se recomienda una calibración a 3 puntos:

- Después del cambio de lote
- Al colocar un nuevo casete de reactivo en el analizador
- Cada 7 días observando la estabilidad a bordo
- Si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar de referencia internacional de la OMS/NIBSC.

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	20 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	20 mg/dL
Hemoglobina	350 mg/dL
Intralipid	350 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de \pm 10 % del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.⁸

Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común.^{9,10}

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán influye en los resultados del ensayo (aumento del valor medido para la actividad de AT), lo que puede tener importancia clínica.

En casos poco frecuentes pueden obtenerse resultados poco fiables debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenstrom).¹¹

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metodicas de CLEAN y Deproteinizer así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Límites e intervalos**Intervalo de medición**

15.0-150 %

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco = 5.00 %

Límite de Detección = 10.0 %

Límite de Cuantificación = 15.0 %

Tanto el Límite de Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A2 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido de $n = 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina a partir del Límite de Blanco y de la desviación estándar de las muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un error relativo máximo permisible del ≤ 30 %.

Valores teóricos

76.9-114 %

Estos valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano.

AT**Antithrombin**

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (%)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (%)	CV (%)	DE (%)	CV (%)
Con N	92.1	1.11	1.2	1.74	1.9
Con P	35.8	0.824	2.3	1.36	3.8
Plasma 1	143	2.06	1.4	2.94	2.1
Plasma 2	114	1.31	1.2	2.17	1.9
Plasma 3	71.0	1.19	1.7	1.66	2.3
Plasma 4	60.3	1.14	1.9	1.55	2.6
Plasma 5	19.6	1.07	5.4	1.24	6.3

Comparación de métodos

Se ha comparado la actividad de la antitrombina en muestras de plasma humano obtenida en un analizador **cobas t 711** (y) con la obtenida con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).
Número de muestras medidas: 128

Deming¹²

$$y = 1.01x - 4.67 \%$$

$$r = 0.991$$

Las actividades de la antitrombina determinadas con el reactivo AT se situaron entre el 16.9 y el 144 %.

Referencias bibliográficas

- 1 Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. American Journal of Hematology 2010;85:947–950.
- 2 Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: Issues in laboratory diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2002;126:1326–1336.
- 3 Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: A review. Haemophilia 2008;14:1229–1239.
- 4 Iba T, Gando S, Murata A. Predicting the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-associated coagulopathy with hemostatic molecular markers and vascular endothelial injury markers. The Journal of TRAUMA Injury, Infection, and Critical Care 2007;63:1093–1098.
- 5 Cakal B, Gokmen A, Yalinkilic M. Natural anticoagulant protein levels in Turkish patients inflammatory bowel disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2010;21:118–121.
- 6 CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- 7 CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- 8 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.

cobas[®]

- 9 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 10 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 11 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 12 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.


En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



Farm. ROBERTA DE LE PIZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. U.E.I.
Division Diagnostics
DT & APOTECARIA LEGAL

Thrombin Time

REF	CONTENT	SYSTEM
06503535190	▽ 150	ID del sistema 07 2001 9 cobas t 511 cobas t 711

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
TT	28220

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de trombina (TT) en plasma citratado humano en los analizadores **cobas t** indicados.

Características

El tiempo de trombina (TT) es una medición del tiempo que tarda el plasma en formar un coágulo. El test TT se solicita para evaluar un posible trastorno hemorrágico o un episodio trombotico.

El TT está prolongado en el caso de:

- disminución de la concentración de fibrinógeno (hipofibrinogenemia o afibrinogenemia).^{1,2}
- alteración funcional del fibrinógeno (disfibrinogenemia).^{1,2}
- presencia de inhibidores directos de la trombina como el dabigatrán, la bivalirudina y el argatroban.^{3,4,5,6,7,8}
- presencia de heparina.^{9,10}
- presencia de aprotinina.^{1,9,10}
- presencia de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina y/o una fibrinólisis aumentada, por ejemplo a causa de una terapia trombolítica.^{1,9,10}

En neonatos, los valores de TT pueden superar el intervalo normal.¹¹

Principio del test

El test TT consiste en un reactivo de trombina tamponado. Una vez añadida al plasma del paciente, la trombina convierte el fibrinógeno endógeno en fibrina insoluble. Se mide el tiempo transcurrido entre la adición del reactivo hasta la formación del coágulo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

cobas t pack

SR^{a)} Reactivo liofilizado con 2-10 unidades NIH^{b)}/mL de trombina bovina.

a) reactivo iniciador

b) National Institute of Health (instituto nacional de la salud de los EE. UU.)

SR está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
en el analizador cobas t	Para cada vial: 5 días tras reconstitución

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Plasma humano citratado al 3.2 %.

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{12,13}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	4 horas
A 15-25 °C	2 horas - para las muestras de los pacientes tratados con heparina

No congelar las muestras antes de usarlas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07539355190, Con N, 20 x 1 mL
- [REF] 07539673190, Con P+, 20 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada
- Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Calibración

No se aplica porque se indican unidades primarias (segundos).

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Thrombin Time

Los intervalos y límites de control deberían adaptarse a las necesidades individuales del laboratorio. Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Se recomienda realizar el control de calidad siempre después de la calibración de un lote y, a continuación, al menos cada 5 días (respectando la estabilidad del reactivo después de la reconstitución). Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - Interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	3 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	15 mg/dL
Hemoglobina	200 mg/dL
Intralipid	300 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de $\pm 10\%$ del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹⁴

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{15,16}

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán o de inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el edoxabán, influye en los resultados del ensayo TT (prolongación del tiempo de coagulación) lo que puede ser de importancia clínica.

La N-acetilcisteína (NAC) prolonga el tiempo de coagulación.

La acción fibrinolítica de la estreptoquinasa (destrucción del coágulo) prolonga los tiempos de coagulación.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Valores teóricos

16.1-19.7 segundos

Estos valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano normal.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días.¹⁷ Se obtuvieron los resultados siguientes:

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con N	16.9	0.154	0.9	0.202	1.2
Con P+	32.5	0.491	1.5	0.540	1.7
Plasma 1	17.1	0.154	0.9	0.270	1.6
Plasma 2	31.0	0.385	1.2	1.18	3.8
Plasma 3	42.1	0.546	1.3	0.618	1.5

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Plasma 4	62.0	0.831	1.3	0.963	1.6
Plasma 5	105	1.49	1.4	1.79	1.7

Comparación de métodos

Una comparación del test TT en el analizador **cobas t 711 (y)** con un método automatizado de coagulación (x) ha dado la siguiente correlación (segundos):

Número de muestras medidas: 122

Deming¹⁸

$y = 1.220x - 10.4$ segundos

$r = 0.810$

Los tiempos de trombina determinados con el reactivo TT se ubicaron entre 15.6 y 107 segundos.

Referencias bibliográficas

- Ignjatovic V. Thrombin Clotting Time. Haemostasis: methods and protocols (ed. Monagle P). Methods in molecular biology 2013;992:131-138.
- Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory Diagnosis of Dysfibrinogenemia. Arch Pathol Lab Med 2002;126:499-505.
- Stroobants AK, van Dam W, Bakker B, et al. Interference study of direct thrombin inhibitors and anti-Xa inhibitors on hemostasis assays on a cobas t 411 system, ISTH congress 2015, poster abstract.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thrombosis and Haemostasis 103.6/2010;1116-1127.
- Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring Direct Thrombin Inhibitors with Routine and Dedicated Coagulation Assay. Am. J. Clin. Pathol. 2012;138:551-558.
- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory assessment of anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. A systematic review. Chest 2017;151(1):127-138.
- van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors. Semin Thromb Hemost 2017; [Epub ahead of print].
- Dietrich K, Stang L, van Ryn J, Mitchell LG. Assessing the anticoagulant effect of dabigatran in children: an in vitro study. Thromb Res 2015;135(4):630-635.
- Rochon AG, Shore-Lesserson L. Coagulation monitoring. Anesthesiol Clin. 2006;24(4):839-856.
- Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. Anesthesiology 1999;91:1122-1151.
- Dube B, Dube RK, Bhargava V, et al. Hemostatic parameters in newborn-I. Effect of gestation and rate of intrauterine growth. Thromb Haemost 1986;55(1):47-55.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.

Thrombin Time

- 16 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 17 CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- 18 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.







En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. PORFATA M.F.LI MAZZA
PRODOTTI ROCHE S.A. S.p.A.
Division Diagnostics
DT & APODIACATA LEGAL

HIL Test

REF	CONTENT	SYSTEM
07470045 190	▽ 2300	cobas t 511 cobas t 711

Español**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
HIL Test	28180

Uso previsto

Prueba *in vitro* para la determinación semicuantitativa del índice lipémico, del índice hemolítico y del índice icterico en plasma citratado en los analizadores **cobas t**.

Generalidades

Las pruebas analizadas en laboratorios clínicos pueden estar afectadas por componentes endógenos y exógenos de la matriz de la muestra. Algunos de estos factores potencialmente interferentes pueden ser detectados en la fase preanalítica por el color de la muestra, mientras que otros se detectan únicamente si se dispone de información adicional y/o mediante el análisis directo. Los respectivos límites del análisis están descritos para cada método sujeto a interferencias. Sin embargo, las interferencias debidas a la hemólisis (hemoglobina), la ictericia (bilirrubina) y la lipemia (turbidez) son difíciles de predecir ya que dependen mucho del método aplicado.¹ La cuantificación aproximada de estos interferentes puede efectuarse con HIL Test en los sistemas Roche **cobas t** indicados. Tras efectuar una medición semicuantitativa, los analizadores pueden indicar el índice hemolítico (H), el índice icterico (I) y el índice lipémico (L) de las muestras.

Los resultados de HIL Test constituyen una ayuda para evaluar potenciales interferencias por hemólisis, ictericia o lipemia.

Hemólisis

La hemólisis se define como la liberación de componentes intracelulares de los eritrocitos y de otras células sanguíneas a la parte extracelular de la sangre. Después de esta liberación, la hemólisis puede detectarse en el plasma por el color rojo producido por la hemoglobina. La hemólisis puede aparecer *in vivo* (p.ej. debido a la circulación extracorpórea o durante la infección por el parásito de la malaria) así como *in vitro* en todas las etapas de la fase preanalítica (muestreo, transporte de las muestras y almacenamiento). En el caso de la hemólisis *in vitro* de la muestra puede ser que se haya iniciado el proceso de coagulación.

Ictericia

La ictericia se define como una concentración plasmática elevada de la bilirrubina conjugada y sin conjugar. Las concentraciones elevadas de la bilirrubina pueden deberse a enfermedades o situaciones en las que, a causa de procesos hemolíticos, se produce más bilirrubina de la que el hígado es capaz de metabolizar. La inmadurez hepática y otras enfermedades en las que el mecanismo de conjugación de la bilirrubina está afectado pueden causar aumentos similares de la bilirrubina circulante sin conjugar. La obstrucción del conducto biliar o el daño de la estructura hepatocelular causan concentraciones elevadas de la bilirrubina conjugada (directa) y de la bilirrubina sin conjugar (indirecta) en el torrente sanguíneo.

Lipemia

La lipemia se define como la turbidez evidente a simple vista en muestras de plasma. La causa más frecuente de lipemia es una elevada concentración de triglicéridos en el plasma. Puede deberse a una alimentación no balanceada, a trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas o a la infusión de lípidos.

Nota importante

La prueba HIL Test no es apta para la determinación cuantitativa de la hemoglobina, de la bilirrubina ni de los triglicéridos.

Principio del test

La prueba HIL Test está basada en el cálculo de la absorbancia de muestras diluidas de plasma citratado a diversas longitudes de onda para la determinación semicuantitativa de los niveles de hemólisis, ictericia y lipemia.

Los analizadores diluyen una alícuota de la muestra de paciente con una solución fisiológica (cloruro de sodio al 0.9 %) a fin de medir las absorbancias a 408, 588, 625 y 800 nm. Los analizadores calculan los valores del índice HIL a partir de estos valores de absorbancia.

ID del sistema 07 2006 3

Reactivos - Soluciones de trabajo**cobas t pack****SR**^{a)} Cloruro de sodio al 9 %

a) reactivo iniciador

SR está en las posiciones B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t pack** está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t pack** en posición **vertical**.El **cobas t pack** sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
en el analizador cobas t	12 semanas después de perforar

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observe exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico a 0.11 M (1 parte).^{2,3}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L.

Nota: efectúe el test HIL Test paralelamente a los parámetros respectivos.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

HIL Test

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Equipo usual de laboratorio

Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo del test, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Calibración

No se requiere ninguna calibración.

Cálculo

Los sistemas **cobas t** calculan automáticamente los índices HIL de cada muestra.

Los índices HIL no tienen unidades.

Limitaciones del análisis - interferencias

El intervalo de medición, el Límite de Blanco, el Límite de Detección y los datos de rendimiento indicados en lo siguiente se refieren a muestras que contienen sólo uno de los tres factores de interferencia hemólisis, ictericia o lipemia.

Las muestras con más de un factor interferente pueden mostrar desviaciones.

Se han observado desviaciones significativas del verdadero índice particularmente en muestras artificiales que fueron tanto altamente hemolíticas como altamente lipémicas

Intervalo de medición

Índice H, índice I e índice L: 5-100

Límite de Blanco y Límite de Detección

Límite de Blanco de los Índices H, I y L = 3

Límite de Detección de los Índices H, I y L = 5

Tanto el Límite de Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A2 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido de n = 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada en muestras humanas según un protocolo externo (repetibilidad n = 21). Se han obtenido los siguientes resultados:

Índice H

	Media	DE	CV %
Muestra 1	6.96	1.12	16.1
Muestra 2	9.68	0.745	7.7
Muestra 3	30.3	1.04	3.4
Muestra 4	51.4	1.13	2.2

Muestra 5	85.1	0.509	0.6
-----------	------	-------	-----

Índice I^{b)}

	Media	DE	CV %
Muestra 1	5.99	0.422	7.0
Muestra 2	9.08	0.256	2.8
Muestra 3	27.9	0.443	1.6
Muestra 4	48.9	0.280	0.6
Muestra 5	87.0	0.591	0.7

b) determinado en muestras con bilirrubina conjugada.

Índice I^{c)}

	Media	DE	CV %
Muestra 1	6.42	0.353	5.5
Muestra 2	10.7	0.412	3.9
Muestra 3	32.5	0.521	1.6
Muestra 4	54.2	1.03	1.9
Muestra 5	86.2	0.624	0.7

c) determinado en muestras con bilirrubina sin conjugar.

Índice L

	Media	DE	CV %
Muestra 1	6.16	0.101	1.6
Muestra 2	11.4	0.154	1.4
Muestra 3	30.9	0.352	1.1
Muestra 4	51.3	0.621	1.2
Muestra 5	85.1	0.751	0.9

Referencias bibliográficas

- Guder WG, da Fonseca-Wolheim F, Heil W, et al. The Haemolytic, Icteric and Lipemic Sample Recommendations Regarding their Recognition and Prevention of Clinically Relevant Interferences. J Lab Med 2000;24:357-364.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo

HIL Test



HIL Test

CALIBRATOR

Calibrador



Volumen tras reconstitución o mezcla

GTIN

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA WILLE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. Q. E. L.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Información de pedido

REF	CONTENT		Analizadores adecuados para el cobas c pack
08105502190	Antithrombin (100 pruebas)	ID del sistema 2024 001	cobas c 303, cobas c 503
Material requerido adicionalmente (no suministrado):			
11012045122	Precimat Chromogen (6 x 0.5 mL)	Código 20430	
11012002122	PreciChrom I/II (12 x 1 mL)	Códigos 20370/20371	

Español**Información del sistema****AT:** ACN 20240**Indicaciones de uso**

Test *in vitro* para la determinación cuantitativa de la actividad de la antitrombina humana en plasma en los sistemas **cobas c**.

Características^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}

La antitrombina (AT) es una glucoproteína monocatenaria sintetizada en el hígado y tiene un peso molecular de aproximadamente de 58200 daltons. Actúa como inhibidor progresivo que no sólo inactiva la trombina (factor IIa), sino también otras proteasas de serina, como sobre todo el factor Xa y, aunque en menor grado, los factores IXa, XIa, XIIa además de la plasmina y la calicreina. La heparina acelera considerablemente la inactivación de los factores IIa y Xa. La concentración de antitrombina juega un papel importante para mantener el equilibrio hemostático.

En el año 1965 se hizo referencia por primera vez a la deficiencia hereditaria de antitrombina con complicaciones tromboembólicas. Se trata de una deficiencia hereditaria autosómica dominante que aparece con casi la misma frecuencia en los hombres que en las mujeres. Se distinguen dos tipos:

- Deficiencia de tipo I: debido a la reducida síntesis hepática, la concentración y la actividad de la antitrombina están reducidas en la misma medida.
- Deficiencia de tipo II: la concentración de antitrombina sigue siendo normal mientras que su actividad biológica disminuye debido a una estructura molecular alterada.

Si bien la deficiencia adquirida de antitrombina es mucho más común que su deficiencia hereditaria, mucho menos frecuentemente hace aumentar el riesgo de trombosis. La concentración y actividad de la antitrombina están reducidas en la misma medida. La deficiencia de antitrombina puede ser consecuencia de:

- una síntesis disminuida debido a una función hepática restringida (hepatopatía) o inmadura (neonatos, prematuros). En general, todos los factores e inhibidores de la coagulación hepatodependientes disminuyen en la misma medida. Debido al total equilibrio hemostático, no aumenta el riesgo de trombosis.
- Pérdida intravascular de antitrombina debido a su peso molecular relativamente bajo:
 - Pérdida renal en el síndrome nefrótico
 - Pérdida intestinal durante enteropatías con pérdida de proteínas
 - Liberación aumentada a la zona extravascular debido a un incremento en la permeabilidad vascular
- Pérdida aumentada debido a una activación elevada o de larga duración del proceso de coagulación, p.ej.
 - en el postoperatorio
 - durante tratamientos intravenosos continuos con heparina
 - en coagulopatías de consumo, CID
- En infecciones sépticas existe una relación directa entre la disminución de la actividad de la antitrombina y la gravedad de la infección o su desarrollo. Si en el examen clínico surge la sospecha de una sepsis, se recomienda efectuar una determinación precoz y durante el curso de la enfermedad para controlar la actividad de AT III y garantizar la detección precoz de una CID.

Principio del test

Test cinético colorimétrico.

El presente ensayo se basa en el principio de ensayo de la antitrombina como cofactor de la heparina.

La heparina y una cantidad predefinida de trombina se añaden en exceso a la muestra. La antitrombina libre presente se fija a la trombina para formar un complejo inactivo. La trombina no inhibida libera p-nitroanilina del

substrato cromógeno MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA. Ya que la cantidad restante de la trombina es inversamente proporcional al contenido de antitrombina de la muestra, la actividad de la antitrombina se puede calcular a partir del aumento de la absorbancia a 415 nm.

Antitrombina + heparina \longrightarrow [Antitrombina-heparina]

[Antitrombina-heparina] + trombina_{en exceso} \longrightarrow [Antitrombina-heparina-trombina] + trombina_{residual}

MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA + H₂O $\xrightarrow{\text{Trombina}}$ MeOCO-Gly-Pro-Arg-OH + p-nitroanilina

Reactivos - Soluciones de trabajo

R1 Tampón TRIS/HCl: 100 mmol/L, pH 8.1; heparina (mucosa porcina): 2 U/mL; aprotinina (pulmón bovino): 6.5 U/mL; NaCl: 270 mmol/L; trombina (plasma bovino): 0.38 U/mL

R3 MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA · AcOH: 1.8 mmol/L

R1 está en la posición B y R3 está en la posición C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

**Advertencia**

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención:

P261 Evitar respirar la niebla o el vapor.

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

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

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

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

AT**Antithrombin****cobas®****Eliminación:**

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

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Preparación de los reactivos

Los reactivos están listos para el uso.

Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 2-8 °C: véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c** pack.

En uso y refrigerado en el analizador: 28 días

Obtención y preparación de las muestras

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Plasma: plasma tratado con citrato de sodio.

Recoger el plasma citratado en tubos estándar de muestras.

Descongelar las muestras congeladas a 37 °C y mezclarlas bien. Antes de realizar el ensayo, dejar reposar 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación, analizar inmediatamente. Para los análisis de coagulación, no volver a congelar una muestra descongelada.

La presión del torniquete debe hallarse entre la presión sistólica y la diastólica y no debería superar 1 minuto. Esperar durante por lo menos 10 minutos antes de repetir el procedimiento en una misma vena.

Usar jeringas desechables con una solución de citrato sódico estéril de 0.11 mol. El volumen de sangre extraído en la jeringa debe ser exactamente 9 veces el volumen de la solución de citrato de sodio. Extraer la muestra con la suficiente lentitud para evitar un vacío significativo en la jeringa. Mezclar bien la muestra de sangre inmediatamente después de recogerla evitando la formación de espuma. Transferir a un tubo de centrifuga y centrifugar durante 10 minutos a aproximadamente 2000 g (alrededor de 3000 rpm en una centrifuga de laboratorio usual) y que las muestras de ensayo queden dentro del periodo de estabilidad indicado. La centrifugación debe efectuarse dentro de 2 horas de obtenida la sangre. Pipetear el sobrenadante.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Estabilidad:¹⁰ 2 días a 15-25 °C
2 semanas a 2-8 °C
1 mes a (-15)-(-25) °C

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el

manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Aplicación para plasma**Definición del test**

Tiempo de reacción	10 min		
Longitud de onda (sub/princ)	700/415 nm		
Pipeteo de reactivo		Diluent	
R1	90 µL	-	
R3	19 µL	-	
<i>Volumenes de muestra</i>	<i>Muestra</i>	<i>Dilución de muestra</i>	
		Muestra	Diluent
Normal	1 µL	-	-
Disminuido	1 µL	-	-
Aumento	1 µL	-	-

Para obtener más información sobre las definiciones de test, consulte la pantalla Aplicación del analizador y test correspondientes.

Calibración

Calibradores	S1: H ₂ O S2: Precimat Chromogen
Modo de calibración	Regresión lineal
Intervalo de calibraciones	Recalibración a 1 punto con S1 - después de 24 horas en el analizador Calibración completa - después de cambiar el cobas c pack - si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional de la OMS/NIBSC.

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con el material de control indicado en la sección "Información de pedido". Adicionalmente puede usarse otro material de control apropiado.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

Los sistemas **cobas c** calculan automáticamente la actividad de analito de cada muestra.

Limitaciones del análisis - interferencias

Criterio: recuperación dentro de ± 8 % para las muestras con una actividad de antitrombina ≤ 80 % y dentro de ± 10 % para las muestras con una actividad de antitrombina > 80 %.

Ictericia:¹¹ sin interferencia significativa hasta un índice I de 60 para la bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 1026 µmol/L o 60 mg/dL).

Hemólisis:¹¹ sin interferencia significativa hasta un índice H de 1000 (concentración aproximada de hemoglobina: 621 µmol/L o 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹¹ sin interferencia significativa hasta un índice L de 2000. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común.^{12,13}

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).¹⁴

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina como el dabigatrán, la bivalirudina y el argatroban puede influir en los resultados del ensayo, lo que puede tener importancia clínica.^{15,16,17,18,19}

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

ACCIÓN REQUERIDA

Programación de lavado especial: en los sistemas **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Todos los lavados especiales necesarios para evitar la contaminación por arrastre están disponibles a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

5-150 %

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 5 %

Límite de Detección = 5 %

Límite de Cuantificación = 5 %

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la actividad por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja actividad.

El Límite de Detección corresponde a la menor actividad de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error total del 20 %. Se ha determinado con muestras de baja actividad de antitrombina.

Valores teóricos²⁰

Adultos: 80-120 %

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

Precisión

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI); repetibilidad ($n = 84$) y precisión intermedia (2 alícuotas por serie, 2 series por día, 21 días). Los resultados de repetibilidad y precisión intermedia se obtuvieron con un analizador **cobas c 503**.

Repetibilidad	Media %	DE %	CV %
PreciChrom I	106	0.831	0.8
PreciChrom II	45.9	0.721	1.6
Plasma humano 1	16.3	0.738	4.5
Plasma humano 2	80.8	0.798	1.0
Plasma humano 3	106	0.951	0.9
Plasma humano 4	133	1.17	0.9
Plasma humano 5	135	0.982	0.7
Precisión intermedia	Media %	DE %	CV %
PreciChrom I	107	2.43	2.3
PreciChrom II	48.0	2.54	5.3
Plasma humano 1	17.8	2.85	16.0
Plasma humano 2	82.1	2.13	2.6
Plasma humano 3	108	2.05	1.9
Plasma humano 4	135	2.04	1.5
Plasma humano 5	137	1.72	1.3

Los datos obtenidos con los analizadores **cobas c 503** son representativos para los analizadores **cobas c 303**.

Comparación de métodos

Se ha comparado la actividad de la antitrombina en muestras de plasma humano obtenida en un analizador **cobas c 503** (y) con la actividad obtenida con el reactivo correspondiente en un analizador **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 72

Passing/Bablok ²¹	Regresión lineal
$y = 0.985x + 0.669$ %	$y = 0.982x + 1.04$ %
$\tau = 0.963$	$r = 0.999$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre el 11.5 y 150 %.

Se ha comparado la actividad de la antitrombina en muestras de plasma humano obtenida en un analizador **cobas c 303** (y) con la actividad obtenida con el reactivo correspondiente en un analizador **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 73

Passing/Bablok ²¹	Regresión lineal
$y = 1.048x - 1.97$ %	$y = 1.041x - 1.21$ %
$\tau = 0.952$	$r = 0.998$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre el 15.6 y 142 %.

Referencias bibliográficas

- Neubauer M, Ramschak H, Lanzer G. Antithrombin III, the most important inhibitor of hemostasis. Physiology and clinical aspects. Wien Med Wochenschr. 1986;136:560-562.
- Menache D, Grossman BJ, Jackson CM. Antithrombin III: Physiology, deficiency, and replacement therapy. Transfusion. 1992;32(6):580-588.
- Thaler E. Antithrombin-III-Mangel und Thrombophilie. Hämostaseologie. 1985;5:127-133.
- Lane DA, Olds RR, Thein SL. Antithrombin and its deficiency states. Blood Coagul Fibrinolysis. 1992;3:315-341.
- Schrader J, Köstering H, Scheler F. Klinische Relevanz der Bestimmung von Antithrombin III. Laboratoriumsblätter. 1983;33:87-98.
- Hiller E, Riess H. Klinische Bedeutung der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin III und Protein C. Therapiewoche. 1985;35:1533-1541.
- Hasler K, Wörner D, Bernstein P. Antithrombin-III-Aktivitätsabfall im Plasma unter intravenöser kontinuierlicher Heparintherapie. Hämostaseologie. 1990;10:133-137.

AT

Antithrombin

- 8 Wüst T, Beeser H, Lang HR. Diagnostik und Therapie der Verbrauchskoagulopathie. Intensivmed. 1990;27:177-82.
- 9 Ostermann H, Kienast J. Bedeutung der Gerinnungsinhibitoren für Diagnostik und Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung. In: Anders O, Jacob J, eds. Gerinnungsstörungen. Diagnostik und Behandlung (5. Rostocker Symposium, September 1995). Schriesheim: Weller, 1996.
- 10 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 11 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 12 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 13 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 14 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 15 Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays. Am J Clin Pathol 2012;138:551-558.
- 16 Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature Thromb Res. 2012 Dec;130(6):956-966.
- 17 Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Thromb Haemost 2012;107:985-997.
- 18 Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. J Thromb Haemost 2011.
- 19 Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, et al. Expert group on coagulation of the external quality assurance in laboratory medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. Thromb Haemost 2011;105:371-378.
- 20 Dacie and Lewis. Practical Haematology. 11th edition, 2011:453
- 21 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
→	Volumen para reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

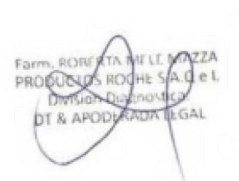
La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2023, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



REF	CONTENT	SYSTEM
09344667190	▽ 255	ID del sistema 07 2007 5 cobas t 511 cobas t 711

Español**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)	Información
PT Owren A	28141	INR (calculado por MNPTe ISI) segundos (resultado sin calibrar)
PT Owren B	28161	INR (resultados calibrados) segundos (resultado sin calibrar)

Para más detalles, consulte la sección «Cálculo y calibración».

Uso previsto

Test *in vitro* para la determinación del tiempo de protrombina de Owren en plasma citratado en los analizadores **cobas t** indicados.

El tiempo de protrombina de Owren se emplea como ayuda en el manejo del tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Características

El reactivo PT Owren consiste en una tromboplastina de cerebro de conejo con plasma bovino añadido del cual se han eliminado los factores de coagulación II, VII y X.¹ El plasma bovino constituye una fuente para el factor V y el fibrinógeno. Por lo tanto, ni la deficiencia de factor V ni la deficiencia de fibrinógeno pueden detectarse por el presente reactivo.

El test PT Owren sirve para el seguimiento de pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante oral.²

Principio del test

El reactivo PT Owren se incuba con la muestra de paciente. La adición de cloruro de calcio provoca la activación de la cascada de coagulación extrínseca. Se mide el tiempo transcurrido desde la adición del cloruro de calcio hasta la formación de un coágulo de fibrina. El reactivo contiene un neutralizador de heparina que inhibe la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) que están presentes en la muestra a concentraciones terapéuticas de modo que no pueden influir en el tiempo de coagulación de PT medido.

Reactivos - Soluciones de trabajo**cobas t pack**

R1 Reactivo de tromboplastina liofilizada obtenida de cerebro de conejo y plasma bovino.

R1 está en las posiciones A, B y C.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Peligro

H318 Provoca lesiones oculares graves.

Prevención

P280 Llevar gafas/máscara de protección.

Respuesta

P305 + P351 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. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

El casete **cobas t** pack está listo para el uso y forma una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas t** pack en posición **vertical**.

El **cobas t** pack sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad del cobas t pack abierto:	
en el analizador cobas t	para cada frasco: 5 días tras reconstitución

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado: plasma humano citratado al 3.2 %

Emplear tubos estándar de plástico o de vidrio siliconado. Observar exactamente la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato sódico (0.11 M; 1 parte).^{3,4}

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar 15 minutos a 2500 g o de modo que el recuento de plaquetas sea < 10000 plaquetas/ μ L y que las muestras de ensayo queden dentro del período de estabilidad indicado.

Estabilidad:	
A 15-25 °C	24 horas
A -20 °C (\pm 5 °C)	6 semanas
A -80 °C (\pm 5 °C)	3 meses

Las alícuotas de plasma congeladas deben descongelarse dentro de 5 minutos a 37 °C en un baño de agua y homogeneizarse mezclándolas cuidadosamente evitando la formación de espuma. Analizar las muestras descongeladas dentro de 2 horas. No volver a congelar las muestras.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos – Soluciones de trabajo"

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 07539355190, Con N, 20 x 1 mL
- [REF] 07539665190, Con P, 20 x 1 mL
- [REF] 06754180190, NaCl, 45 mL
- [REF] 07154984190, CC 25mM, 50 mL
- Para la aplicación PT Owren B, usar además:
- [REF] 07575416190, PT Cal Set, 6 x 1 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Agua destilada o desionizada

• Analizador de coagulación **cobas t**. Para el material requerido adicionalmente, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente.

Realización del test

Para asegurar el funcionamiento óptimo de las pruebas, siga atentamente las instrucciones del presente documento. Consulte la Asistencia al Usuario apropiada para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Cálculo

Los resultados del ensayo PT Owren pueden expresarse en:

- Tiempo (en segundos); el valor de TP del paciente se compara con un valor de plasma normal
- INR (International Normalized Ratio = razón normalizada internacional)

a. Cálculo del INR a partir del ISI y del tiempo de protrombina normal medio (TPNM)

Los reactivos de tromboplastina pueden variar significativamente en cuanto a su sensibilidad frente a la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Sin corregir, estas diferencias pueden conducir a diferencias inaceptables de los regímenes de dosificación de anticoagulantes orales.²

Para compensar estas variaciones en la sensibilidad de tromboplastina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) que permite la obtención de resultados independientes del reactivo durante la fase estable del tratamiento con anticoagulantes.⁵

El ISI específico del lote de reactivo sirve para convertir en INR el TP del paciente (en segundos) según la fórmula siguiente:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TPNM})^{\text{ISI}}$$

El TPNM corresponde a la media geométrica del test de TP en segundos de como mínimo 20 donantes sanos.^{6,7}

El valor ISI de un reactivo de tromboplastina específico se obtiene comparando el reactivo de tromboplastina a estandarizar con una tromboplastina de referencia internacional. El ISI se determina a partir de plasma normal y de plasma de pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral estable según un esquema predeterminado.⁵

Los tiempos obtenidos con los dos reactivos de tromboplastina se contraponen el uno contra el otro en papel doble logarítmico. La pendiente de la recta de regresión ortogonal multiplicada por el ISI de la tromboplastina de referencia corresponde al ISI de la tromboplastina examinada.⁵

Los valores ISI y TPNM específicos del lote están disponibles electrónicamente en forma de código de barras y ficha de valores a través de cobas link.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional para tromboplastina (conejo, simple) de la OMS.

Los ISI y TPNM locales también pueden determinarse con PT Cal Set (para más detalles, consulte las instrucciones de uso de PT Cal Set, [REF] 07575416190). Se recomienda usar el INR para la evaluación del TP de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Para el INR se han publicado intervalos terapéuticos recomendados.^{2,8,9,10}

b. Calibración

Efectuar la calibración con el kit de calibrador indicado en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Calibración del INR

Alternativamente a la determinación del INR mediante ISI y TPNM, también es posible determinar el INR del paciente por calibración del INR. Para ello deben usarse los niveles de calibrador 1-5 de PT Cal Set enumerados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)" y los valores INR asignados e indicados en la hoja adjunta.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar internacional para tromboplastina (conejo, simple) de la OMS.

Efectuar la calibración con el PT Cal Set indicado en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Intervalo de calibraciones: debe realizarse una calibración completa

- Por lote de reactivos
- Según sea necesario de acuerdo con los procedimientos de control de calidad

Control de calidad

La exactitud y reproducibilidad de los resultados se confirma mediante controles.

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Material requerido adicionalmente (no suministrado)".

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y de los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración
Bilirrubina conjugada	Para muestras con tiempo de medición normal (≤ 164 s): 66 mg/dL Para muestras con tiempo de medición prolongado (> 164 s): 35 mg/dL
Bilirrubina sin conjugar	66 mg/dL
Hemoglobina	1300 mg/dL
Intralipid	2000 mg/dL

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

Se analizaron las interferencias producidas por la lipemia, hemoglobina y bilirrubina según el método de Glick.¹¹

La presencia de anticoagulantes lúpicos puede llevar a tiempos de coagulación prolongados y con ello a alteraciones del INR.

Fármacos: no se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{12,13}

La actividad fibrinolítica de la estreptoquinasa influye en los tiempos de coagulación y, por lo tanto, en los valores de INR.

Heparina: no se han registrado interferencias significativas en una mezcla de plasma con un INR de 2.2 completada con heparina hasta una concentración de 1.0 UI/mL para la heparina no fraccionada (HNF). Tampoco se han registrado interferencias significativas en una mezcla de plasma con un INR de 2.4 completada con heparina hasta una concentración de 1.5 UI/mL para heparina de bajo peso molecular (HBPM).

La presencia en la muestra de inhibidores directos de la trombina, tales como el argatrobán, la bivalirudina y el dabigatrán o de inhibidores del factor X activado (FXa), tales como el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán influye en los resultados del ensayo PT Owren (prolongación en [seg], incremento en [INR]), lo que puede tener importancia clínica.

La presencia de oritavancina (Orbactiv) en la muestra influye en los resultados del ensayo de PT Owren.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Ciclo de lavado especial: los pasos de lavado especial son necesarios cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores **cobas t**. Consulte la lista actualizada de las contaminaciones por arrastre que encontrará en las metódicas de CLEAN y Deproteinizer, así como la Asistencia al Usuario. En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Valores teóricos

18.2-27.2 segundos

Los valores corresponden a los percentiles 2.5 y 97.5 de los resultados obtenidos a partir de un total de 200 muestras de plasma humano.

Los resultados con un INR superior a 5 deben validarse repitiendo la medición.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La repetibilidad y la precisión intermedia se determinaron con muestras humanas y controles según la directiva EP05 del instituto CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) con 2 alícuotas por serie, 2 series por día, durante 21 días.¹⁴ Se obtuvieron los resultados siguientes:

Resultados en segundos

Muestra	Media (s)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (s)	CV (%)	DE (s)	CV (%)
Con N	20.9	0.0919	0.4	0.164	0.8
Con P	45.6	0.296	0.6	0.442	1.0
Plasma 1	19.8	0.0880	0.4	0.147	0.7
Plasma 2	34.3	0.197	0.6	0.240	0.7
Plasma 3	76.4	0.397	0.5	0.773	1.0
Plasma 4	100	0.837	0.8	1.22	1.2
Plasma 5	131	1.52	1.2	2.36	1.8
Plasma 6	194	3.69	1.9	5.29	2.7
Plasma 7	229	3.39	1.5	6.79	3.0

Resultados en INR basados en ISI y TPNM

Muestra	Media (INR)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (INR)	CV (%)	DE (INR)	CV (%)
Con N	1.02	0.00512	0.5	0.00825	0.8
Con P	2.04	0.0126	0.6	0.0185	0.9
Plasma 1	0.970	0.00362	0.4	0.00614	0.6
Plasma 2	1.58	0.00859	0.5	0.0101	0.6
Plasma 3	3.22	0.0152	0.5	0.0290	0.9
Plasma 4	4.11	0.0298	0.7	0.0439	1.1
Plasma 5	5.21	0.0541	1.0	0.0829	1.6
Plasma 6	7.20	0.119	1.7	0.174	2.4
Plasma 7	8.37	0.108	1.3	0.128	2.6

Resultados en INR basados en la calibración del INR

Muestra	Media (INR)	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE (INR)	CV (%)	DE (INR)	CV (%)
Con N	1.03	0.00408	0.4	0.00741	0.7
Con P	2.05	0.00125	0.6	0.0179	0.9
Plasma 1	0.975	0.00378	0.4	0.00622	0.6
Plasma 2	1.59	0.00831	0.5	0.0105	0.7
Plasma 3	3.24	0.0146	0.5	0.0290	0.9
Plasma 4	4.13	0.0304	0.7	0.0438	1.1
Plasma 5	5.23	0.0537	1.0	0.0834	1.6
Plasma 6	6.95	0.114	1.6	0.165	2.4
Plasma 7	8.05	0.101	1.3	0.205	2.6

Comparación de métodos

INR basado en ISI y TPNM

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Owren en el analizador **cobas t 711 (y)** con un ensayo automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 141

Deming¹⁵

$$y = 0.953x + 0.147$$

$$r = 0.977$$

Los tiempos de protrombina obtenidos con el reactivo PT Owren se situaron entre 0.913 y 4.22 INR.

INR basado en ISI y TPNM frente a INR basado en la calibración del INR

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Owren en el analizador **cobas t 711** basado en ISI y TPNM (y) con el INR determinado con el analizador **cobas t 711** basado en la calibración del INR (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 141

Passing-Bablok¹⁶

$$y = 1.037x - 0.0342$$

$$r = 1.000$$

Los tiempos de protrombina obtenidos con el reactivo PT Owren se situaron entre 0.913 y 4.22 INR.

INR basado en ISI y TPNM (incl. intervalo de tiempo de medición prolongado)

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Owren en el analizador **cobas t 711 (y)** con un ensayo automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 148

Deming¹⁵

$$y = 0.841x + 0.172$$

$$r = 0.978$$

Los tiempos de protrombina obtenidos con el reactivo PT Owren se situaron entre 0.876 y 9.41 INR.

INR basado en ISI y TPNM frente a INR basado en la calibración del INR (incl. intervalo de tiempo de medición prolongado)

Una comparación del INR determinado con el reactivo PT Owren en el analizador **cobas t 711 (y)** con un ensayo automatizado de coagulación (x) ha dado las correlaciones siguientes:

Número de muestras medidas: 153

Passing-Bablok¹⁶

$$y = 1.038x - 0.0525$$

PT Owren

Prothrombin Time

$r = 1.000$

Los tiempos de protrombina obtenidos con el reactivo PT Owren se situaron entre 0.876 y 9.41 INR.

Referencias bibliográficas

- Owren PA. Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. Lancet 1959; 2: 754-758.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. Circulation 2003; 107: 1692-1711.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- WHO technical report series No. 889, 1999, Annex 3.
- Poller L. The Prothrombin Time. WHO/LAB/98.3.
- Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AMHP, et al. College of American Pathologists. Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Arch Pathol Lab Med 1998;122:768-781.
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, et al. Oral Anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1995;108:231S-S46S.
- Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update, British Society for Haematology 2005;132:277-285.
- BCGuidelines.ca, Guidelines & Protocols, Warfarin Therapy management; Effective Date: October 1, 2010
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Para más información, consulte la Asistencia al Usuario del analizador correspondiente y las metódicas de todos los componentes empleados.


Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT Contenido del kit

SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics

 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Farm. ROBERTA WELT MAZZA
PRODUTTO ROCHE S.p.A. d.e.l.
Divisione DIAGNOSTICA
DT & APODIAMAZIONE LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PRODUCTOS ROCHE S.A.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 72 pagina/s.