

Español

Prospecto de Chip PL

para la medición de la capacidad hemostática primaria

USO PREVISTO:

El chip T-TAS 01 PL está diseñado para uso en laboratorio clínico en el análisis del proceso de formación de trombos plaquetarios (función hemostática primaria) en pacientes con un historial de afecciones asociadas a una función hemostática primaria deficiente o al uso de tratamiento antiagregante plaquetario. La prueba utiliza muestras de sangre entera anticoagulada con BAPA para medir la adhesión plaquetaria a una superficie recubierta de colágeno trombogénico y la agregación, lo que causa aumento de la presión de flujo al interior del chip PL. La prueba mide la función hemostática primaria como el área bajo la curva presión-tiempo (AUC), con un AUC < 260 que sugiere una función hemostática primaria anormal. Es posible que sea necesario realizar pruebas adicionales para identificar la(s) causa(s) de la función hemostática primaria anormal. La prueba se ha evaluado en pacientes que reciben tratamiento antiagregante plaquetario, en pacientes con COVID-19, en pacientes con enfermedad de von Willebrand y en pacientes con trombostenia de Glanzmann. No se han evaluado otros trastornos de la hemostasia primaria.

RESUMEN Y PRINCIPIO DE LA PRUEBA:

La hemostasia primaria describe el mecanismo fisiológico de la formación de tapones plaquetarios (trombos) tras una lesión vascular. La hemostasia primaria precede a la hemostasia secundaria, que implica la activación de la cascada de coagulación y la estabilización del trombo plaquetario. Los defectos y trastornos de la hemostasia primaria pueden atribuirse a causas hereditarias o adquiridas (incluida la disfunción plaquetaria inducida por el tratamiento antiagregante plaquetario) y pueden sospecharse porque el paciente presenta hematomas, sangrado espontáneo de las membranas mucosas y sangrado excesivo durante la menstruación o tras un traumatismo. Estos defectos y trastornos pueden interferir con la adhesión de las plaquetas al colágeno, o pueden interferir con la activación y agregación de las plaquetas (disfunción plaquetaria). Las causas más comunes de la deficiencia de la función hemostática primaria son la enfermedad de von Willebrand (vWD) y el uso de tratamiento antiagregante plaquetario.

El sistema T-TAS 01 es un dispositivo de diagnóstico in vitro que consta de un instrumento de mesa controlado por una computadora personal dedicada y una cámara de flujo desechable de un solo uso. El chip PL está diseñado para medir específicamente la formación de trombos plaquetarios (PTF) en condiciones fisiológicas en una vía analítica recubierta de colágeno que consiste en 26 canales microcapilares¹⁻¹⁰. La formación de trombos plaquetarios es un indicador directo de la función hemostática primaria del paciente. El ensayo se realiza en condiciones de flujo arterial utilizando muestras de sangre entera anticoagulada con bencilsulfonil-D-Arg-Pro-4-amidinobencilamida (BAPA). El BAPA es un anticoagulante que inhibe la trombina y el factor Xa, bloqueando la cascada de coagulación y permitiendo que el ensayo PL mida específica y únicamente el proceso de formación de trombos plaquetarios (hemostasia primaria). Durante el ensayo, la muestra de sangre se expone a tensiones de cizallamiento arterial a $1\ 500\ s^{-1}$ en presencia de una superficie recubierta de colágeno, lo que provoca la unión de las plaquetas al colágeno mediada por el factor de von Willebrand (vWF), y la activación de las plaquetas. La activación de las plaquetas causa la liberación de factores endógenos contenidos en las plaquetas que reclutan y activan otras plaquetas y causan la agregación, y la formación de trombos plaquetarios. Al crecer, el trombo plaquetario causa la oclusión de los canales microcapilares, lo que aumenta la presión de flujo dentro del chip del ensayo. El proceso de formación de trombos plaquetarios en la cámara de flujo es monitorizado continuamente por un sensor de presión que rastrea los cambios de presión en la trayectoria del flujo. Los resultados se calculan automáticamente al cabo de 10 minutos o cuando la presión de una lectura llega a 60 kPa por encima de la presión de base, lo que ocurra primero. Los resultados se muestran como AUC, que es el área bajo la curva de presión de flujo tras 10 minutos.

REACTIVOS Y MATERIALES PROPORCIONADOS:

El chip PL es un chip de ensayo de un solo uso, listo para utilizarse. Todos los reactivos necesarios para hacer la prueba están contenidos en el chip de ensayo. La vía analítica del chip PL contiene colágeno tipo I aislado de tendón de cerdo e inmovilizado en la superficie del chip. Cada chip PL

tiene dos vías analíticas, por lo que es posible realizar mediciones de dos muestras de sangre con un chip de ensayo.

Artículo	Contenido	Número de catálogo
Chip PL	20 chips	18002

MATERIALES REQUERIDOS PERO NO PROPORCIONADOS:

Artículo	Número de catálogo
T-TAS 01 Total Thrombus Formation Analysis System Instrument	18001
PL Chip Reservoir Set	18003
BAPA Tube	18004
Mineral Oil (número de catálogo de Sigma-Aldrich 330779)	N/A
Pipeta capaz de pipetear 320 µL y puntas de pipeta desechables	N/A
Kimwipes u otro paño libre de polvo	N/A

*Advertencia: Use los aceites minerales designados. De lo contrario, el dispositivo puede dañarse.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Precaución: La ley federal restringe la venta de este dispositivo a la venta por o bajo la orden de un profesional médico autorizado.
- Sólo para uso diagnóstico in vitro.
- Sólo para uso profesional.
- Las muestras de sangre, los chips de ensayo usados, los depósitos usados y las puntas de pipeta son potencialmente infecciosos. Deben seguirse métodos adecuados de manipulación y eliminación de conformidad con las reglamentaciones locales, estatales y federales.
- Los resultados deben interpretarse en conjunción con otros hallazgos clínicos y resultados de pruebas de laboratorio.
- Seguir cuidadosamente las instrucciones y procedimientos descritos en este prospecto.
- No utilizar los productos después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.
- No usar el chip PL si la bolsa protectora está rota o perforada antes de abrirla.
- No usar chips que estén doblados o deformados.

REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN:

No sacar el chip de ensayo de la bolsa hasta que esté listo para usarse.

El chip de ensayo sin abrir es estable cuando se almacena entre 2 y 8 °C hasta la fecha de caducidad presente en la etiqueta del paquete. Los chips de ensayo deben usarse dentro de las 8 horas siguientes a su retirada de la bolsa sellada.

Antes de usar los chips de ensayo refrigerados, dejar que los chips de ensayo individuales en bolsa alcancen la temperatura ambiente durante al menos 15 minutos antes de usarlos. Si una caja de kit que contiene múltiples chips de ensayo se retira de refrigeración, dejar que la caja alcance la temperatura ambiente durante al menos 1 hora antes del uso. Los chips de ensayo no utilizados que estén aún en bolsa sellada deben volverse a refrigerar.

RECOLECCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS:

Las mediciones con el sistema T-TAS 01 implican la evaluación de la actividad biológica y dependen de una correcta extracción de muestras de sangre. Las muestras de sangre extraídas para análisis con el chip PL deben extraerse únicamente en el tubo BAPA designado. Otros anticoagulantes no son adecuados para usarse con el ensayo PL y deben evitarse.

- Extraer sangre venosa fresca anticoagulada con BAPA usando una aguja de calibre 21 o mayor (calibre 18-20).
- Mezclar el anticoagulante con la muestra invirtiendo suavemente el tubo 5 veces.
- Almacenar la muestra de sangre en posición vertical a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de realizar la prueba con el chip PL. No utilizar una plataforma de agitación.
- Las muestras de sangre deben medirse entre 30 minutos y 6 horas después de la extracción.
- Transportar las muestras en posición vertical a temperatura ambiente y evitar las temperaturas extremas. El uso de sistemas de transporte de tubo neumático puede causar la activación de las

plaquetas. Esos sistemas de transporte deberán ser validados por el laboratorio para determinar su idoneidad.

- Evitar el uso de muestras hemolizadas. Si una muestra parece estar hemolizada, se debe obtener y probar otra muestra.
- Si es necesario repetir la prueba, asegurarse de que la muestra de sangre se ha mantenido de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente, o extraer una nueva muestra.

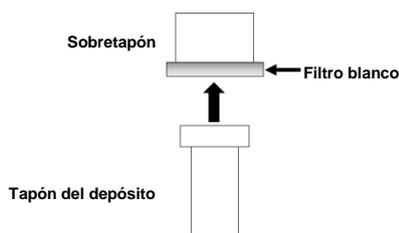
PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA:

Notas de procedimiento:

- No sacar el chip de ensayo de la bolsa hasta que esté listo para usarse.
- Asegurarse de que los chips de ensayo hayan alcanzado la temperatura ambiente antes de realizar el ensayo.
- Ensamblar el tapón y sobretapón del depósito.
- Hay que tener cuidado de evitar los espacios de aire y las burbujas. Las muestras de sangre deben dispensarse cuidadosamente por la pared del depósito para evitar la introducción de burbujas.
- Es importante asegurar una conexión estrecha entre el depósito y la boquilla, y entre el tapón del depósito y el depósito. Una conexión suelta podría comprimirse al conectar el depósito al puerto de muestreo del chip de ensayo, lo cual puede hacer que la muestra de sangre entre en la vía analítica prematuramente. Si la muestra de sangre entra en la vía analítica antes de que se inicie el ensayo, se recomienda cancelar el ensayo y repetir el procedimiento utilizando otra vía analítica o chip de ensayo.
- El depósito debe insertarse en el puerto de muestreo del chip de ensayo en posición vertical. Evitar sujetar la boquilla durante este paso y evitar conectar en ángulo el depósito al puerto de muestreo del chip de ensayo .

Preparación del ensayo:

- No sacar el chip de ensayo de la bolsa hasta que esté listo para usarse.
- Los chips de ensayo pueden colocarse en el precalentador durante al menos 1 minuto antes del ensayo, para permitir la estabilización de la temperatura. Este paso es opcional pero puede reducir el tiempo necesario para calentar el chip hasta la temperatura de funcionamiento.
- Ensamblar el tapón y sobretapón del depósito antes de realizar el ensayo presionando firmemente la parte ancha del tapón del depósito contra el filtro blanco del sobretapón.



Prueba de las muestras de sangre:

El ensayo PL se realiza a 36 °C, esto se controla mediante una platina calentada en el instrumento. El procedimiento del ensayo T-TAS 01 se resume a continuación, y el usuario es guiado en cada uno de los pasos mediante instrucciones en pantalla.

1. Retirar el chip de ensayo de la bolsa sellada e insertar el chip de ensayo en la platina del instrumento T-TAS 01.
2. Limpiar cualquier exceso de aceite mineral de la boquilla con una toallita Kimwipe o un paño sin polvo y conectar el depósito a la boquilla con firmeza.
3. Mezclar la muestra de sangre invirtiéndola suavemente 5 veces, y pipetear 320 μ L de sangre entera anticoagulada con BAPA hacia el depósito. El volumen permitido de la pipeta puede ser entre 300 y 330 μ L.
4. Mientras sujeta el depósito, insertar el tapón del depósito firmemente con un ligero movimiento de giro, y luego levantarlo para quitarle el sobretapón.
5. Mientras sujeta el depósito, invertir el depósito y conectarlo verticalmente al puerto de muestreo del chip de ensayo con un ligero movimiento de giro hasta que se sienta resistencia. Evitar hacer la conexión en ángulo.

6. Presionar el botón de inicio en la pantalla táctil de la computadora. Los resultados se generan automáticamente.

Una vez completado el ensayo, retirar suavemente el depósito del puerto de muestreo del chip de ensayo. Sujetar el depósito en posición horizontal para evitar la fuga de su contenido y girar para retirar el depósito usado de la boquilla. Colocar la boquilla en su soporte y desechar los depósitos usados, las puntas de pipeta y los chips de ensayo en un contenedor de residuos de riesgo biológico adecuado.

RESULTADOS:

Los resultados se expresan como AUC, que es el área bajo la curva de presión de flujo en un período de 10 minutos.

Interpretación:

Un AUC \geq 260 indica que no se han identificado los defectos hemostáticos primarios.

Un AUC $<$ 260 se considera anormal e indica una deficiencia en la función hemostática primaria (formación reducida de trombos plaquetarios).

VALORES ESPERADOS:

Intervalo de referencia:

El intervalo de referencia del AUC para el ensayo T-TAS 01 PL es 270,0 - 447,7.

El intervalo de referencia se determinó a partir del 5.^o al 95.^o percentil (90% central) de los resultados del AUC obtenidos de las mediciones del ensayo PL en tres centros clínicos con una población de 142 individuos (96 mujeres, 46 hombres, edad $38,0 \pm 11,3$ años) sin antecedentes de disfunción plaquetaria hereditaria o adquirida y sin evidencia de laboratorio de tener la enfermedad de von Willebrand. Los resultados del ensayo PL de AUC no fueron influenciados por edad, género, etnia o raza.

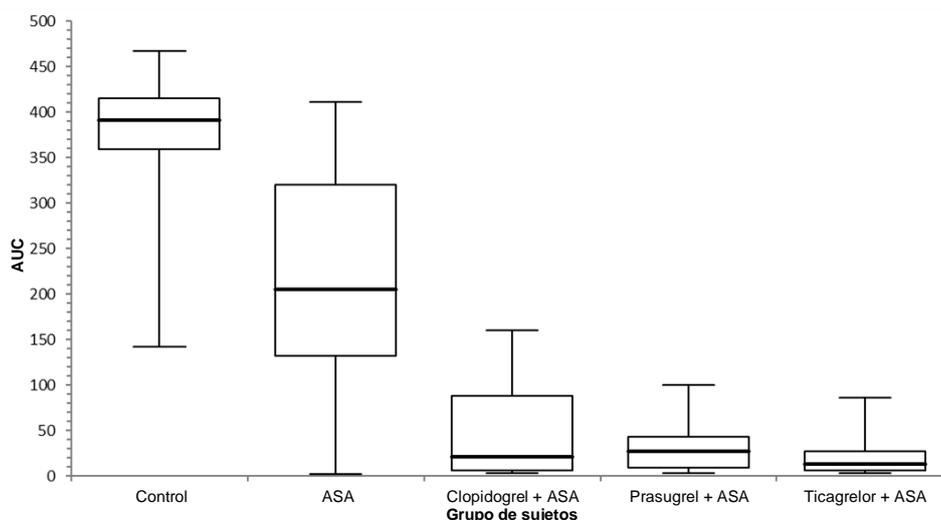
DESEMPEÑO CLÍNICO:

La sensibilidad y la concordancia negativa del ensayo PL para detectar condiciones asociadas con función hemostática primaria anormal se calcularon a partir de los datos obtenidos de un total de 274 sujetos adultos de entre 21 y 92 años inscritos en un total de 6 centros de investigación. La concordancia negativa se calculó utilizando los resultados del ensayo PL de donantes sanos que confirmaron tener una función hemostática primaria normal porque no tenían pruebas de laboratorio ni diagnóstico previo de trastornos que afectarían la función hemostática primaria, ni tomaban medicamentos que afectarían la función hemostática primaria. La sensibilidad se calculó utilizando los resultados del ensayo de PL de los siguientes grupos de pacientes con condiciones asociadas a una función hemostática primaria deficiente: sujetos que recibían tratamiento antiagregante plaquetario (81 mg de monoterapia con aspirina y tratamiento antiagregante plaquetario doble), sujetos diagnosticados con la enfermedad de von Willebrand y sujetos diagnosticados con trombostenia de Glanzmann. En el grupo de pacientes con vWD, había 12 pacientes con vWD tipo 1, 10 pacientes con vWD tipo 2, y 3 pacientes con vWD tipo 3.

A continuación se presenta un resumen de los resultados de AUC del ensayo T-TAS 01 PL para los distintos grupos de sujetos.

Grupo	N	Media	SD	Mediana	Rango
Donantes saludables	142	381,5	55,5	390,9	142,5 – 467,7
Monoterapia con aspirina	57	218,4	114,4	205,7	2,7 – 410,9
Clopidogrel + ASA	18	46,2	47,3	21,7	3,6 – 159,8
Prasugrel + ASA	15	31,1	26,7	27,1	3,6 – 100,2
Ticagrelor + ASA	14	23,1	25,1	13,6	3,2 – 86,6
Enfermedad de von Willebrand	25	149,3	152,7	64,1	7,2 – 422,3
Trombostenia de Glanzmann	3	7,1	10,7	1,6	0,3 – 19,5

Los resultados de la distribución del AUC en controles sanos y sujetos que reciben tratamiento antiagregante plaquetario se muestran a continuación.



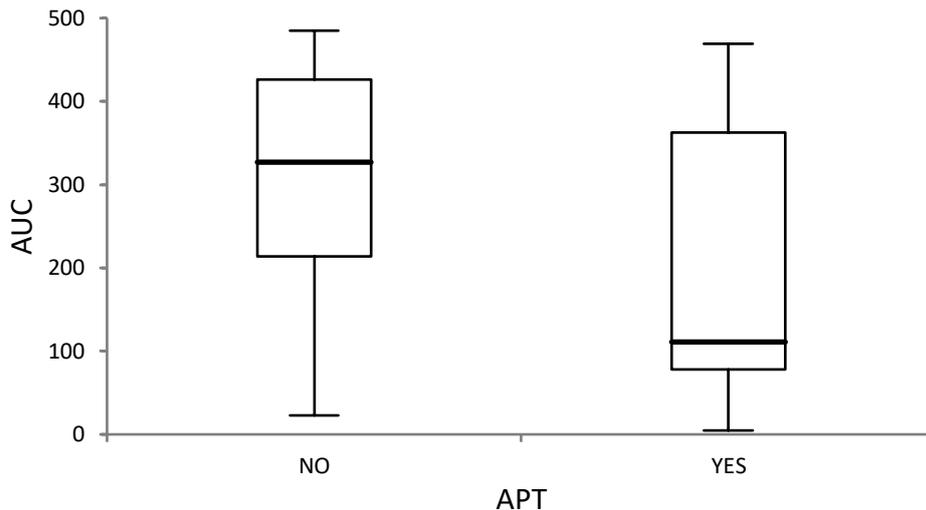
En la tabla que figura a continuación se presenta un resumen de la concordancia negativa y la sensibilidad de corte del AUC < 260 para la monoterapia con aspirina (ASA), el tratamiento antiagregante plaquetario doble (DAPT, separado por tipo de DAPT), la enfermedad de von Willebrand (vWD) y la trombostenia de Glanzmann (GT).

Parámetro	N	Valor	95% IC
Concordancia negativa	142	95,8%	91,1-98,0%
Sensibilidad (ASA)	57	68,4%	55,5-79,0%
Sensibilidad (clopidogrel + ASA DAPT)	18	100,0%	81,5-100,0%
Sensibilidad (prasugrel + ASA DAPT)	15	100,0%	78,2-100,0%
Sensibilidad (ticagrelor + ASA DAPT)	14	100,0%	76,8-100,0%
Sensibilidad (vWD)	25	72,0%	50,6-87,9%
Sensibilidad (GT)	3	100,0%	43,9-100,0%

La gravedad de la enfermedad de Von Willebrand puede ser muy variable, particularmente la vWD tipo 1, y es posible que los pacientes con vWD leve no presenten sangrado clínicamente significativo. Dentro del grupo de pacientes con vWD, los PFA-100 anormales con Col/EPI y Col/ADP mostraron una sensibilidad similar a la del ensayo PL con Col/EPI y Col/ADP demostraron una sensibilidad similar a la del ensayo PL (80%, [95% IC 61-90%]) y hubo una excelente concordancia general entre el ensayo PL y el ensayo PFA-100 (88% en total [69-97%], porcentaje de concordancia positiva 72% [51-88%], porcentaje de concordancia negativa 100% [40-100%]). La totalidad de 7 pacientes con vWD con resultados de AUC por encima de 260 tuvieron resultados normales de PFA-100 o de antígeno vWD o de actividad de vWD, y resultados de FVIII:C que fueron todos superiores a los niveles considerados como fuertemente asociados con vWD (30%)¹¹.

El efecto del tratamiento antiagregante plaquetario sobre la capacidad hemostática primaria está influido por la potencia (es decir, la dosis o la cantidad de agentes antiagregantes plaquetarios tomados), la duración del tratamiento antiagregante plaquetario administrado al paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis. Los resultados que sean inconsistentes con la presentación clínica deben evaluarse en el contexto de la potencia, la duración y el tiempo transcurrido desde la última dosis.

Las mediciones del ensayo PL se realizaron en un estudio de 74 pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 confirmada mediante PCR. El 92 % de los pacientes se inscribieron en un plazo de 8 días después del ingreso hospitalario. Un total de 23 pacientes estaban tomando medicamentos que reducen la función hemostática primaria, como monoterapia con aspirina (N = 19), clopidogrel + DAPT de aspirina (N = 2), monoterapia con clopidogrel (N = 1) y ketorolaco (N = 1). Los resultados de AUC del ensayo PL se resumen a continuación en el gráfico y la tabla.



Grupo	N	Media del ACU	% con AUC < 260
Pacientes con COVID-19 que no reciben un tratamiento antiagregante plaquetario (APT NO)	51	307,1	37,3 %
Pacientes con COVID-19 que reciben un tratamiento antiagregante plaquetario (APT SI)	23	186,2	69,6 %

Los pacientes que no reciben un tratamiento antiagregante plaquetario presentaron una variabilidad significativa en la función hemostática primaria y cerca del 40 % presentó una función hemostática primaria anormal (AUC < 260), pese a no recibir un tratamiento antiagregante plaquetario y no tener antecedentes de trastornos de hemostasia primaria. En los pacientes que reciben un tratamiento antiagregante plaquetario, principalmente monoterapia con aspirina, los resultados de la media del AUC fueron significativamente inferiores que el resultado del AUC en pacientes que no recibían un tratamiento antiagregante plaquetario ($p = 0,0018$), y cerca del 70 % presentó signos de una función hemostática primaria anormal (AUC < 260).

Los resultados demuestran que existe una variabilidad significativa en la función hemostática primaria en pacientes con infección por COVID-19 y que, en pacientes con infección por COVID-19, el ensayo PL puede detectar una función hemostática primaria anormal provocada por los medicamentos que afectan a la función plaquetaria. La variabilidad de la función hemostática primaria en pacientes con COVID-19, tal y como se mide en el ensayo T-TAS 01 PL, también se ha confirmado en otro estudio¹².

DESEMPEÑO ANALÍTICO:

Rango reportable:

El rango reportable se establece desde el valor más bajo hasta el más alto registrado en los estudios clínicos. El rango reportable para el AUC del ensayo T-TAS 01 PL es de 0,3 – 467,7.

Precisión:

La precisión del ensayo se evaluó con tres operadores, tres instrumentos T-TAS 01 y tres lotes de chips PL. Se analizaron muestras de sangre entera anticoagulada con BAPA extraída de un donante de control y de dos donantes que tomaban aspirina. Las muestras de sangre mostraron resultados de AUC que representaban muestras con capacidad hemostática primaria normal (Alta), capacidad hemostática primaria anormal (Baja) y capacidad hemostática cerca del punto de corte del ensayo (Media). Los resultados estaban dentro de las especificaciones de $CV \leq 15\%$ o $SD \leq 39$ y se resumen a continuación.

Muestra	N	Media	Repetibilidad Dentro de la serie (SD, %CV)	Entre operadores (SD, %CV)	Entre lotes (SD, %CV)	Entre instrumentos (SD, %CV)	Total (SD, %CV)
Alta	36	428,1	10,7, 2,5	2,0, 0,5	4,7, 1,1	1,6, 0,4	11,9, 2,8
Media	36	237,3	31,7, 13,4	6,4, 2,7	10,5, 4,4	0,0, 0,0	34,0, 14,3
Baja	36	130,7	18,4, 14,1	11,8, 9,0	13,5, 10,3	0,0, 0,0	25,7, 19,6

También se estudió la reproducibilidad entre centros mediante 5 réplicas de mediciones de ensayo PL por día durante 5 días en cada uno de los tres lugares diferentes utilizando muestras de sangre entera anticoagulada con BAPA proveniente de cuatro donantes. Entre los donantes se encontraban un donante de control sano y tres donantes que recibían tratamiento con aspirina y tuvieron resultados de AUC altos, medios y bajos similares a los del estudio de precisión. Todos los resultados en cada día de prueba estuvieron dentro de las especificaciones de $CV \leq 15\%$ o $SD \leq 39$.

Interferencia en el ensayo:

Las mediciones del ensayo T-TAS 01 PL no implican el uso de reactivos o enzimas externas. Los agentes farmacéuticos y sus metabolitos, y las sustancias dietéticas pueden ejercer su influencia al afectar la capacidad hemostática primaria biológica real, no el ensayo PL. Las muestras de sangre de pacientes que han ingerido sustancias que se sabe afectan la función hemostática primaria (como medicamentos antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos) pueden presentar una función hemostática primaria reducida. Del mismo modo, se sabe que ciertos ácidos grasos y lípidos encontrados en diversas dietas afectan la función hemostática primaria.

Las siguientes sustancias fueron probadas por su capacidad de interferir con el resultado del AUC del ensayo PL y no afectaron significativamente los resultados del AUC cuando estuvieron presentes en las concentraciones plasmáticas señaladas.

Compuesto	Clase	Concentración	Compuesto	Clase	Concentración
Acetaminofén	Analgésico	7,8 mg/dL	Heparina	Anticoagulante	525 U/L
Bilirrubina	Componente sanguíneo	40 mg/dL	L-tiroxina	Hormona	0,0858 mg/dL
Cafeína	Estimulante	21,6 mg/dL	Metformina	Antidiabético	2,4 mg/dL
Captopril	Inhibidor de la ECA	0,528 mg/dL	Omeprazol	Inhibidor de bomba de protones	1,68 mg/dL
Catequina	Flavanol/antioxidante	5 mg/dL	Pravastatina	Estatina	0,414 mg/dL
Cilostazol	Vasodilatador/antiagregante plaquetario	1,25 mg/dL	Propranolol	Beta bloqueante	0,202 mg/dL
Dabigatran	Anticoagulante	0,047 mg/dL	Rivaroxabán	Anticoagulante	0,044 mg/dL
Dextrano 40	Expansor de plasma	2400 mg/dL	Estreptoquinasa	Fibrinolítico	50 000 U/dL
Diltiazem	Bloqueador de canal de calcio	0,18 mg/dL	Teofilina	Broncodilatador	6 mg/dL
Dipiridamol	Vasodilatador/antiagregante plaquetario	0,25 mg/dL	Tirofiban	Antiagregante plaquetario	N/A
Aceite de pescado	Suplemento dietético	25,6 mg/dL	Triglicéridos	Componente sanguíneo	750 mg/dL
Ibuprofeno	AINE	0,438 mg/dL	Warfarina	Anticoagulante	7,5 mg/dL

Se sabe que el cilostazol, el dipiridamol, el ibuprofeno y el tirofiban inhiben la actividad plaquetaria y reducen el resultado del AUC de manera dependiente de la dosis. No se determinó la concentración máxima de tirofiban que no produce interferencia.

La hemodilución de hasta 20% no afectó significativamente los resultados del AUC del ensayo PL.

El llenado insuficiente del tubo de extracción de sangre con BAPA hasta un 50% no afectó significativamente los resultados del AUC del ensayo PL.

LIMITACIONES DE LA PRUEBA:

- Los microtrombos, partículas o burbujas de aire de la muestra podrían afectar negativamente los resultados de la prueba y deben evitarse. Hay que tener cuidado de asegurar una adecuada extracción de muestras y evitar las burbujas de aire durante la transferencia de la muestra al depósito.
- La prueba se ha evaluado con muestras de sangre entera anticoagulada con BAPA. No se han evaluado otros tipos de muestra y anticoagulantes y estos no deben utilizarse.
- La dirección del laboratorio debería confirmar si el intervalo de referencia y el rendimiento de la prueba son los adecuados para la población de pacientes a los que se va a realizar la prueba.

- La historia clínica y el historial de medicamentos del paciente deben revisarse si los resultados son inconsistentes con la presentación clínica. Se sabe que muchos medicamentos afectan la función plaquetaria.
- Un bajo recuento de plaquetas o un bajo hematocrito pueden producir resultados bajos de AUC. No se han evaluado muestras de sangre con nivel de hematocrito inferior a 25% o recuento de plaquetas inferior a $114 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Se sabe que ciertos ácidos grasos y lípidos presentes en varias dietas humanas afectan la función plaquetaria. Los médicos podrían aconsejar a los pacientes que se abstengan de consumir alimentos grasos antes de la prueba.
- La función hemostática primaria puede verse afectada por anomalías congénitas de las plaquetas o el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria, lo cual podría observarse como resultados anormales del AUC. No se ha establecido el desempeño de ensayo del chip PL para agentes inhibidores de plaquetas o anomalías plaquetarias congénitas distintos de los descritos en este documento.
- El ensayo PL mide la función hemostática primaria general, que representa la totalidad de vías de activación plaquetarias que pueden estimularse en condiciones de cizallamiento arterial sobre una superficie recubierta de colágeno. En consecuencia, los pacientes con evidencia proveniente de otros ensayos basados en agonistas de algún efecto de un tratamiento antiagregante plaquetario determinado podrían mostrar una función hemostática primaria dentro de los valores normales con el ensayo PL.
- Los pacientes con vWD tipo 2N no han sido evaluados con el ensayo PL. La vWD tipo 2N no está asociada con la formación deficiente de trombos plaquetarios; por tanto, los pacientes con vWD tipo 2N podrían tener niveles normales del AUC PL.
- Los resultados numéricos del ensayo PL no se han evaluado en cuanto a su correlación con la gravedad de la enfermedad.
- Los resultados anormales del ensayo de PL no constituyen por sí mismos una prueba diagnóstica de la administración de tratamiento antiagregante plaquetario o de la presencia de vWD o de trombostenia de Glanzmann. Los resultados del ensayo PL deben interpretarse siempre en conjunto con la historia médica del paciente, la presentación clínica y otros hallazgos.

CONTROL DE CALIDAD:

Se pueden realizar tres tipos de comprobaciones de Sistema (SC) para evaluar el desempeño del instrumento T-TAS 01: SC simple, SC automática y SC manual. Consulte el Manual del Usuario del T-TAS 01 para obtener instrucciones sobre cómo realizar el control de calidad del instrumento.

Como parte del control de calidad del sistema de ensayo T-TAS 01 PL, se recomienda analizar por duplicado una muestra de sangre de donante de control por cada nueva remesa de chips PL recibida o cuando la institución desee verificar el funcionamiento del sistema. Se considerará que el sistema está controlado si la media del AUC se encuentra dentro del rango de referencia establecido. Si el AUC está fuera del rango de referencia, repita este procedimiento con un segundo individuo del grupo de donantes de control establecido por el laboratorio.

Si la media del AUC de ambos individuos está fuera del rango de referencia, contacte con Soporte Técnico. Si la media del AUC del segundo individuo está dentro del rango de referencia, se debe sopesar el estado de la función plaquetaria y el historial de medicación del primer individuo.

A efectos de las pruebas de control de calidad, se debería establecer un grupo de donantes de control. Los donantes calificados para control de calidad deben tener un resultado de AUC cercano a la mitad del rango de referencia y resultados de réplica aceptables.

El siguiente procedimiento es un ejemplo de cómo establecer el grupo de donantes de control:

1. Las personas que sean posibles donantes deben estar libres de cualquier medicamento o condición que se sepa afecta la función plaquetaria.
2. Probar a cada potencial donante mediante dos mediciones replicadas con el chip PL.
3. Habilitar al donante si la media duplicada está dentro del rango de referencia y el coeficiente de variación (CV) duplicado es menor o igual a 15%.

Nota: Es posible que sea necesario modificar el rango aceptable en función de la media de las AUC establecida por distintos laboratorios para adultos normales.

Se recomienda que el laboratorio lleve a cabo el procedimiento de control de calidad de manera consistente con su programa de control de calidad establecido y de conformidad con los reglamentos o requisitos de acreditación locales, estatales o federales.

ASISTENCIA:

Si necesita ayuda, comuníquese con su distribuidor local.

REFERENCIAS:

1. Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, Fukasawa M, Koide T, Maruyama I, Tanaka KA. A novel automated microchip flowchamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost.* 2011 Oct;9(10):2029-37.
2. Hosokawa K, Ohnishi T, Fukasawa M, Kondo T, Sameshima H, Koide T, Tanaka KA, Maruyama I. A microchip flowchamber system for quantitative assessment of the platelet thrombus formation process. *Microvasc Res.* 2012 Mar;83(2):154-61.
3. Hosokawa K, Ohnishi T, Sameshima H, Miura N, Ito T, Koide T, Maruyama I. Analysing responses to aspirin and clopidogrel by measuring platelet thrombus formation under arterial flow conditions. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):102-11.
4. Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Matsubara Y, Ohnishi T, Hosokawa K, Murata M. Studies of a microchip flow-chamber system to characterize whole blood thrombogenicity in healthy individuals. *Thromb Res.* 2013 Aug;132(2):263-70.
5. Ogiwara K, Nogami K, Hosokawa K, Ohnishi T, Matsumoto T, Shima M. Comprehensive evaluation of haemostatic function in von Willebrand disease patients using a microchip-based flow chamber system. *Haemophilia.* 2015 Jan;21(1):71-80.
6. Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Shida Y, Takeyama M, Yaoi H, Minami H, Furukawa S, Hosokawa K, Shima M. Assessing the clinical severity of type 1 von Willebrand disease patients with a microchip flow-chamber system. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):667-74.
7. Arima Y, Kaikita K, Ishii M, Ito M, Sueta D, Oimatsu Y, Sakamoto K, Tsujita K, Kojima S, Nakagawa K, Hokimoto S, Ogawa H. Assessment of platelet-derived thrombogenicity with the total thrombus-formation analysis system in coronary artery disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):850-9.
8. Yamazaki M, Ohnishi T, Hosokawa K, Yamaguchi K, Yoneyama T, Kawashima A, Okada Y, Kitagawa K, Uchiyama S. Measurement of residual platelet thrombogenicity under arterial shear conditions in cerebrovascular disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Sep;14(9):1788-97.
9. Daidone V, Barbon G, Cattini MG, Pontara E, Romualdi C, Di Pasquale I, Hosokawa K, Casonato A. Usefulness of the Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the diagnosis and characterization of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2016 Nov;22(6):949-956.
10. Ågren A, Holmström M, Schmidt DE, Hosokawa K, Blombäck M, Hjemdahl P. Monitoring of coagulation factor therapy in patients with von Willebrand disease type 3 using a microchip flow chamber system. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 5;117(1):75-85.
11. U.S. Department of Health and Human Services (National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute). The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. NIH Publication No. 08-5832, 2007 December.
12. Ghirardello S, Lecchi A, Artoni A, Panigada M, Aliberti S, Scalabrino E, La Marca S, Boscarino M, Gramegna A, Properzi P, Abruzzese C, Blasi F, Grasselli G, Mosca F, Tripodi A, Peyvandi F. Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study. *Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study.* *Thromb Haemost.* 2021 Feb 5. doi: 10.1055/s-0041-1722919.

DEFINICIÓN DE LOS SÍMBOLOS:

Símbolo	Definición
	No reutilizar
 YYYY-MM-DD	Fecha de caducidad YYYY indica el año, MM el mes y DD el día.
	Conformidad europea
	Consultar las instrucciones de uso
	Código de lote
	Número de catálogo
	Para uso diagnóstico in vitro
	Límite de temperatura
	Fabricante
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contiene suficiente para <n> pruebas
	Número de contenidos
	No utilizar si el paquete está dañado
	Este dispositivo está restringido a la venta por o bajo la orden de un profesional sanitario con licencia.
	Importador



ZACROS Corporation
1-1-1 Koishikawa, Bunkyo-ku,
Tokyo 112-0002 Japan



Medical Device Safety Service GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Germany



EU Importer
MedEnvoy
Prinses Margrietplantsoen 33 - Suite 123
2595 AM The Hague
The Netherlands

T-TAS® es una marca registrada de ZACROS Corporation

©2024 ZACROS Corporation

Todos los derechos reservados

