

## **CELITE ACTIVATED CLOTTING TIME/ (<sup>CELITE</sup>ACT)**

---

Il test <sup>Celite</sup>ACT (Activated Clotting Time, tempo di coagulazione attivata) Celite® i-STAT® misura il tempo necessario per l'attivazione completa del processo di coagulazione.<sup>1</sup>

Nei test ACT convenzionali, tale processo si avvia mescolando un campione di sangue intero con un attivatore particellare. L'attivazione completa è indicata dalla comparsa di coaguli estesi o localizzati causati dalla trasformazione del fibrinogeno in fibrina operata dalla trombina attivata. Tali coaguli vengono rilevati con un metodo meccanico.

Il test <sup>Celite</sup>ACT i-STAT differisce dai test tradizionali poiché il punto finale è indicato dalla trasformazione di un substrato della trombina diverso dal fibrinogeno e la rilevazione dell'evento avviene mediante un sensore elettrochimico. Il substrato utilizzato nell'analisi elettrogenica ha un legame con un amide che riproduce il legame scisso dalla trombina nel fibrinogeno.

Il substrato è costituito da H-D-fenilalanil-pipecolil-arginina-*p*-amino-*p*-metossidifenilammina avente la seguente struttura:



La trombina determina la scissione del legame con l'amide in corrispondenza del gruppo carbossilico terminale del residuo di arginina (indicato dai due trattini), a causa della somiglianza strutturale di quest'ultimo con il legame con l'amide che viene scisso dalla trombina nel fibrinogeno. I prodotti della reazione fra trombina e substrato sono un tripeptide elettrochimicamente inerte, il fenilalanile - pipecolite - arginina, e il composto elettroattivo  $\text{NH}_3^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$ . La formazione del composto elettroattivo viene rilevata con il metodo amperometrico e il tempo di rilevamento viene misurato in secondi. Il test rileva il tempo di coagulazione attivata (ACT) come tempo di sangue intero (WBT) in secondi.

L'analisi <sup>Celite</sup>ACT i-STAT è calibrata per l'Hemochron Celite FTCA510 e per l'uso di provette riscaldate. Tuttavia, gli utenti dei sistemi i-STAT®1 possono personalizzare le loro postazioni i-STAT in modo da visualizzare i risultati ACT calibrati per l'Hemochron Celite ACT e per l'uso di provette non riscaldate, ossia a temperatura ambiente. La personalizzazione interessa solo le analisi eseguite sui pazienti e non viene applicata ai test di controllo della qualità o di proficiency.

Il tipo di personalizzazione scelto (con o senza provette riscaldate) viene visualizzato sullo schermo dell'analizzatore, rispettivamente con i messaggi PREWRM o NONWRM. È utile notare che postazioni diverse di uno stesso ospedale possono utilizzare profili di personalizzazione diversi. Prima di effettuare l'analisi sul paziente, è importante verificare di aver selezionato la modalità di calibrazione corretta. Per informazioni più dettagliate sulla funzione di personalizzazione, consultare il Bollettino tecnico intitolato "Opzioni per la calibrazione dei risultati delle analisi ACT: CONFRONTO TRA LE MODALITÀ DI CALIBRAZIONE DEI RISULTATI CON PROVETTE PRERISCALDATE e NON PRE-RISCALDATE per l'i-STAT®1 Analyzer".

Se i risultati non concordano con la valutazione clinica, il campione di sangue prelevato dal paziente deve essere analizzato nuovamente con un'altra cartuccia.

## Uso previsto

i-STAT Celite Activated Clotting Time (<sup>Celite</sup>ACT) è un test diagnostico *in vitro* che utilizza sangue intero fresco ed è utile per il monitoraggio di pazienti a cui viene somministrata eparina per il trattamento dell'embolia polmonare o della trombosi venosa nonché per il monitoraggio della terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a procedure mediche come cateterizzazione, intervento di cardiocirurgia, intervento chirurgico, trapianto d'organo e dialisi.

## Contenuto

Ogni cartuccia <sup>Celite</sup>ACT i-STAT è munita di una camera di raccolta del campione, di sensori per il rilevamento del punto finale della coagulazione e dei reagenti secchi necessari per avviare e rendere possibile la coagulazione. Gli stabilizzatori e i reagenti, che ricoprono una sezione del canale del sensore, comprendono i seguenti ingredienti reattivi:

Ingrediente reattivo	Quantità minima
Terra di diatomee	14,4 µg
Substrato per la trombina	0,36 µg

## Tracciabilità metrologica

Il test ACT i-STAT misura l'intervallo di tempo (in secondi) richiesto per ottenere l'attivazione completa del processo di coagulazione con una cartuccia Celite® nel sangue arterioso o venoso per il monitoraggio *in vitro* dei pazienti ai quali vengono somministrati livelli medio-alti di eparina. Attualmente, non esistono procedure di misurazione di riferimento o di calibrazione standard utilizzate a livello internazionale per il test <sup>Celite</sup>ACT. I valori del test <sup>Celite</sup>ACT assegnati alle soluzioni di controllo i-STAT sono tracciabili e conformi alla procedura di misurazione di riferimento selezionata, che utilizza provette in vetro attivate con terra di diatomee (Celite), un timer automatico e un sistema viscosimetrico per la rilevazione della coagulazione, e viene eseguita in condizioni di temperatura e di analisi specifiche. Le soluzioni di controllo i-STAT possono essere utilizzate solo con il sistema i-STAT. Pertanto, i valori assegnati non possono essere utilizzati in sostituzione di quelli ottenuti con altri metodi. Ulteriori informazioni sulla tracciabilità metrologica possono essere richieste direttamente a Abbott Point of Care Inc.

## Valori previsti

Analisi/ abbreviazione	Unità	Range rilevabile	Range di riferimento (PREWRM)	Range di riferimento (NONWRM)
Activated Clotting Time/ACT	Secondi	50 - 1000*	74 - 125	84 - 139

\* Il range da 80 a 1000 secondi è stato verificato mediante studi di confronto metodologico.

## Importanza clinica

Il test ACT è impiegato principalmente per il monitoraggio dello stato di anticoagulazione del paziente in seguito a somministrazione di eparina nel corso di procedure mediche o chirurgiche. Viene comunemente utilizzato in caso di cateterismo cardiaco, interventi di angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA), dialisi renale, emodialisi e circolazione extracorporea durante gli interventi di bypass.

## Caratteristiche

I dati sulle prestazioni riassunti qui di seguito sono stati raccolti in ambiente sanitario da personale esperto nell'uso del sistema i-STAT e di metodi di confronto. Se non diversamente indicato, tutti i dati utilizzano la modalità di calibrazione PREWRM.

**I dati Precision** sono stati raccolti da Abbott Point of Care Inc. e nel corso di test clinici effettuati secondo un protocollo consigliato da i-STAT per l'uso con materiale plasmatico di controllo. I risultati ottenuti sono riproducibili in studi futuri sulle prestazioni a condizione che vengano adottati lo stesso disegno sperimentale e le stesse procedure di analisi dei dati.

Controllo del plasma	n	Media	DS	%CV
Livello 1	329	221 secondi	18 secondi	8,1
Livello 2	438	456 secondi	22 secondi	4,8

I dati di confronto metodologico sono stati raccolti utilizzando una modifica alle linee guida CLSI EP9-A.<sup>2</sup> I campioni di sangue venoso o arterioso sono stati prelevati in siringhe di plastica e analizzati in doppio con il sistema i-STAT e con metodi di confronto. Tutti i campioni sono stati analizzati subito dopo il prelievo. Gli studi hanno preso in esame popolazioni di pazienti in cui il test ACT è comunemente utilizzato. Ciò ha comportato l'analisi di campioni di riferimento, campioni trattati con eparina e campioni invertiti con eparina prelevati da pazienti nel corso di interventi di cateterismo e bypass cardiaco.

L'analisi di regressione di Deming<sup>3</sup> è stata eseguita sulla prima copia di ogni campione. Nella tabella di confronto metodologico,  $n$  corrisponde al numero di campioni nel gruppo di dati,  $S_{xx}$  e  $S_{yy}$  si riferiscono a stime di imprecisione basate rispettivamente sulle copie del metodo di confronto e del metodo i-STAT,  $S_{y.x}$  è l'errore standard della stima e  $r$  è il coefficiente di correlazione.

Il confronto metodologico varia da sito a sito, a seconda delle differenze di manipolazione dei campioni, dei reagenti e degli apparecchi in uso e di altre variabili specifiche del sito.

Laboratorio di cateterismo	Medtronic HR-ACT	Hemochron CA510/FT CA510
n	270	418
Sxx	10,1	19,7
Syy	10,7	13,5
Inclinazione	1,15	0,86
Int't	-30	-3
Sy.x	32,5	22,5
Xmin	73	63
Xmax	523	763
r	0,848	0,903

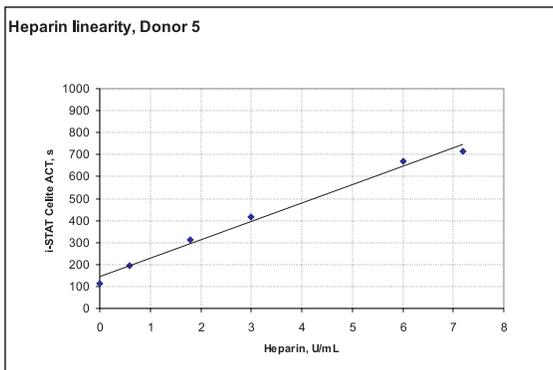
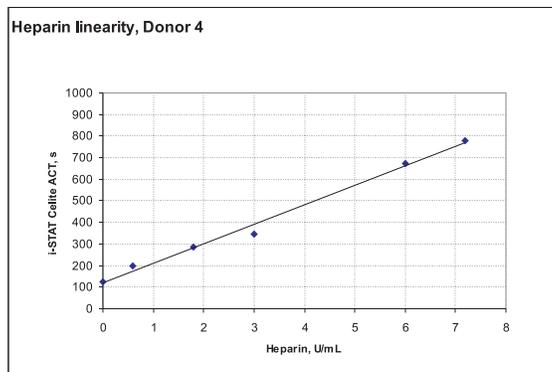
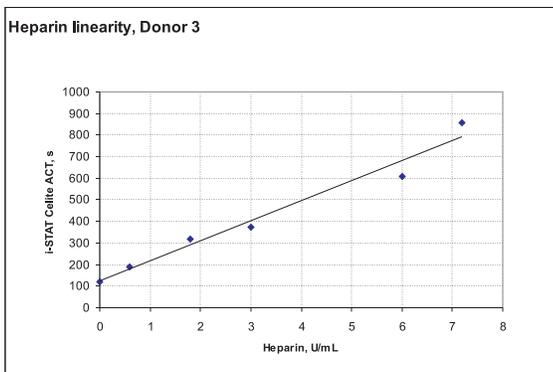
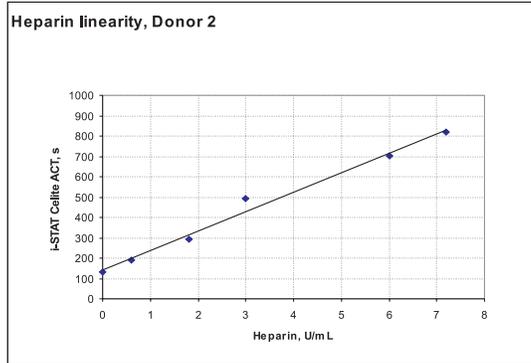
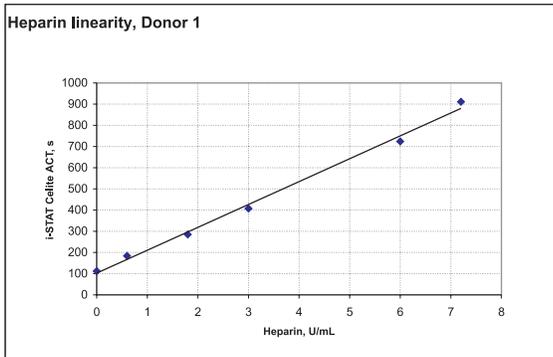
Sala operatoria di chirurgia vascolare	Hemochron CA510/FT CA510		
	Sito 1	Sito 2	Sito 3
n	35	30	24
Sxx	15,8	34,2	24,4
Syy	13,0	11,5	20,8
Inclinazione	0,85	1,10	1,19
Int't	4	-52	-73
Sy.x	43,8	17,4	62,1
Xmin	118	94	125
Xmax	671	735	767
r	0,912	0,952	0,891

### Fattori che incidono sui risultati\*

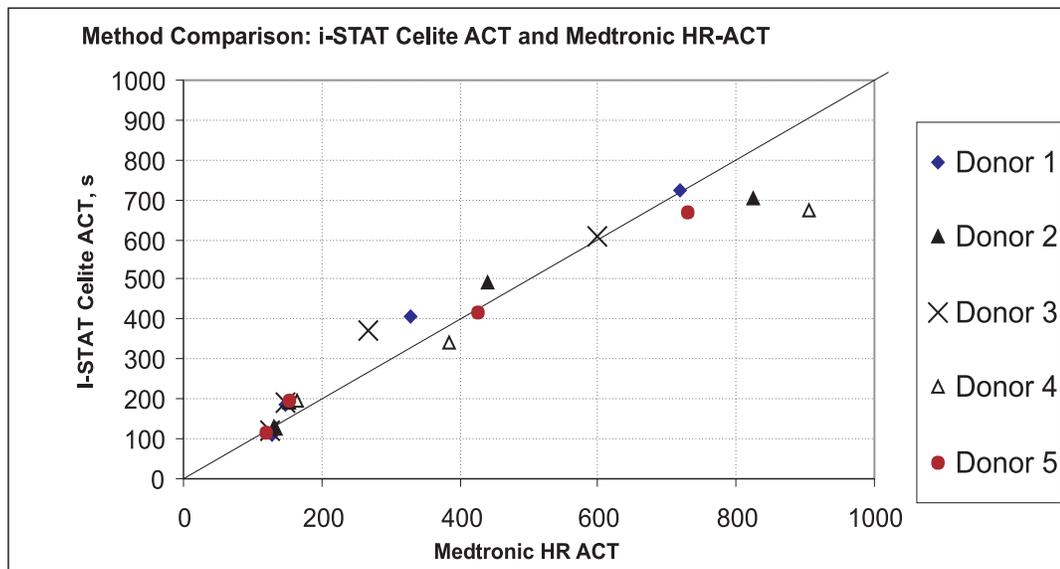
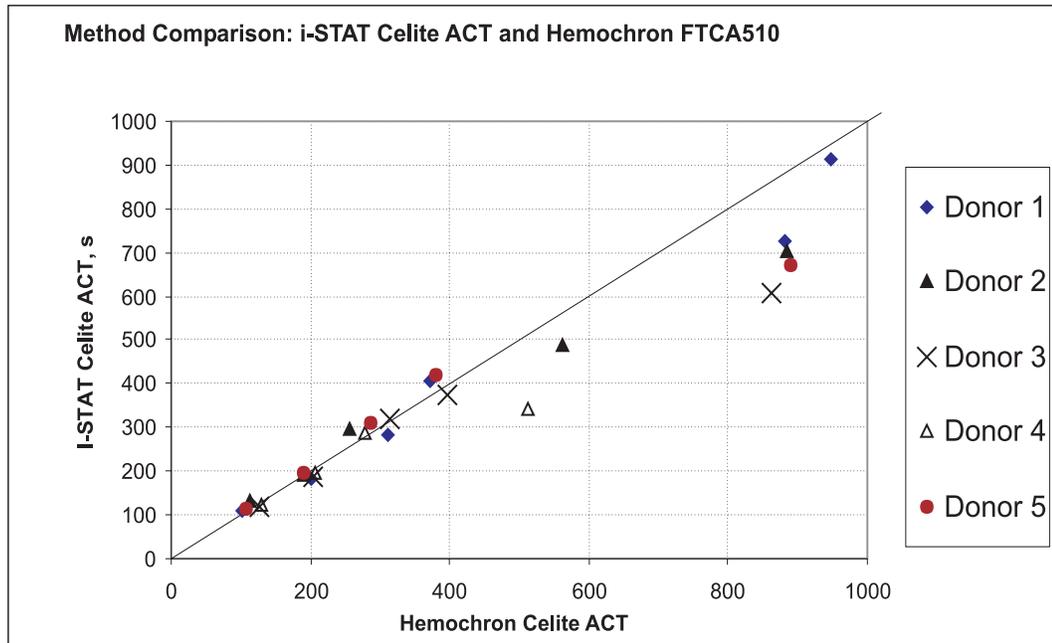
\*È possibile che vengano osservate altre sostanze interferenti. Questi risultati sono rappresentativi e i valori ottenuti possono differire a causa delle variazioni riscontrate da test a test. Il grado di interferenza a concentrazioni diverse da quelle indicate può non essere prevedibile.

**La sensibilità all'eparina** è stata dimostrata con l'impiego di campioni di sangue intero cui sono state aggiunte *in vitro* concentrazioni variabili di eparina.

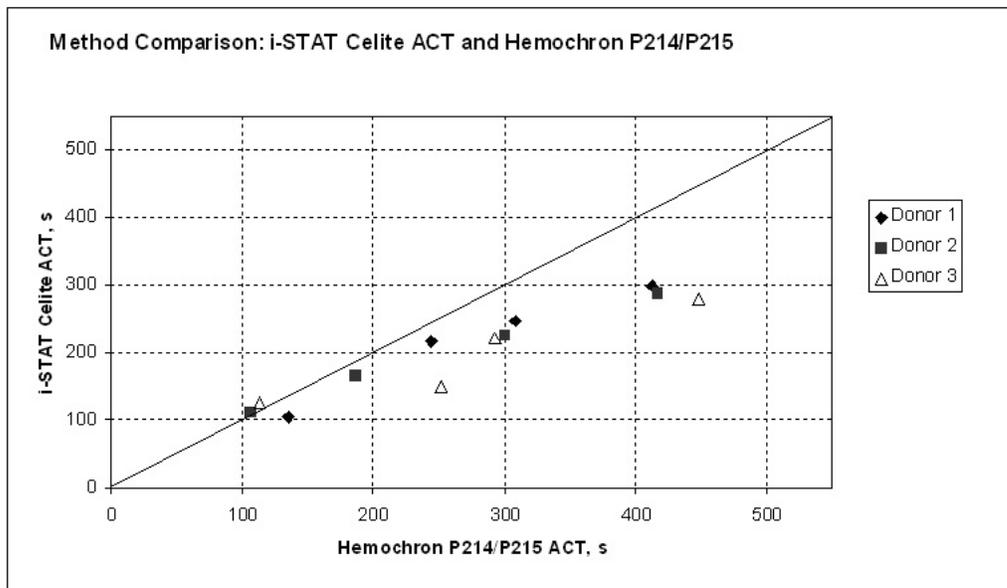
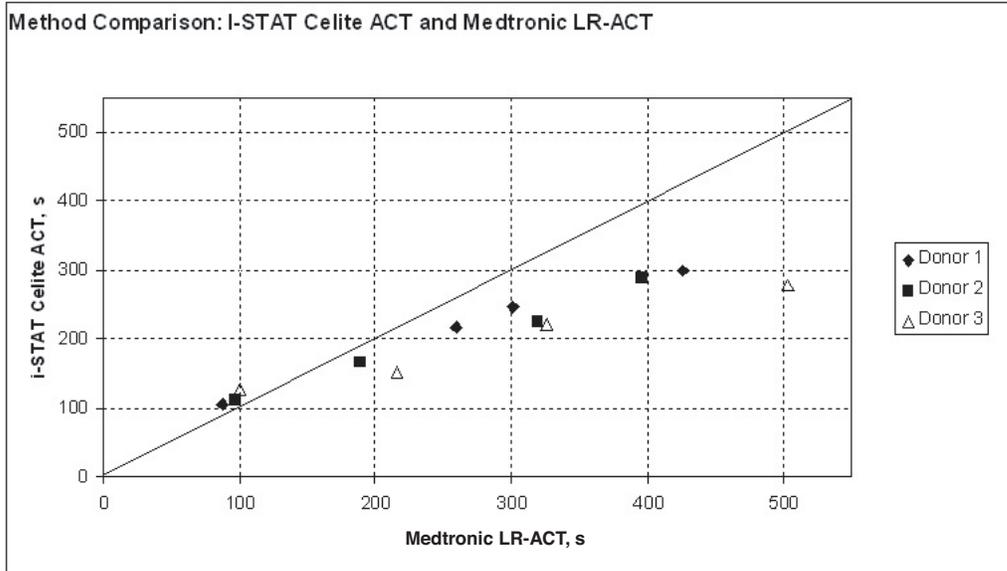
Ciascuno dei cinque grafici riportati sotto indica la reazione di un diverso donatore a una determinata concentrazione di eparina:



I grafici riportati sotto mostrano la reazione degli stessi cinque donatori in relazione al test ACT rilevata con Medtronic HR-ACT e Hemochron Celite FTCA 510.



Le prestazioni del test Celite ACT i-STAT con livelli minori di eparina sono riportate di seguito. Sono stati inclusi a due metodi ACT “a basso range” a scopo di confronto:



### Limiti del test

Il test <sup>Celite</sup>ACT i-STAT deve essere utilizzato con campioni di sangue intero fresco venoso o arterioso. La presenza di eparina di origine esogena, di citrato, di ossalato o di EDTA interferisce con i risultati del test, che possono venire compromessi anche da una tecnica errata di prelievo del campione. I campioni prelevati da cateteri non sufficientemente sciacquati o mediante venopunture traumatiche possono essere contaminati da agenti interferenti. I campioni devono essere raccolti in siringhe o provette di plastica. La raccolta in contenitori di vetro può determinare la prematura attivazione della coagulazione, facendo così rilevare tempi di coagulazione più brevi.

Il test ACT i-STAT utilizza farina fossile di marca Celite come attivatore della via intrinseca. Pertanto, il tempo di attivazione può risultare più lungo in presenza di aprotinina.<sup>4</sup> **L'uso del test per i pazienti sottoposti a terapia con aprotinina non è consigliato.**

Durante l'analisi, l'analizzatore deve poggiare su una superficie piana con il display rivolto verso l'alto. Se l'apparecchio non è perfettamente orizzontale, il risultato del test ACT può subire variazioni superiori al 10%.

La posizione orizzontale viene mantenuta anche qualora l'analizzatore venga collocato nell'alloggiamento del downloader/recharger.

L'emodiluzione può influire sull'attendibilità dei risultati.

La disfunzione piastrinica, ereditaria o acquisita, potrebbe influire sui risultati di questo test. Questo include la somministrazione di composti farmacologici, noti come inibitori piastrinici, che influiscono sulla funzione delle piastrine. Anche deficienze del fattore, disprotrombinemia, altre coagulopatie e altri composti farmacologici possono influire sui risultati del test.

Valori di ematocrito compresi fra il 20 e il 70%, concentrazioni di fibrinogeno da 100 a 500 mg/dL o una temperatura del campione compresa fra 15 e 37°C non influiscono sull'attendibilità del test ACT i-STAT.

### **Prelievo e preparazione dei campioni**

Il test <sup>Celite</sup>ACT i-STAT può essere eseguito con campioni di sangue venoso o arterioso.

#### **Venopuntura e prelievi da arteria**

- Utilizzare una tecnica di prelievo che garantisca un flusso ematico adeguato.
- Per il prelievo del campione da analizzare deve essere utilizzato un contenitore di **plastica** (siringa o provetta a vuoto di plastica).
- Il dispositivo per la raccolta **non deve contenere anticoagulanti** come eparina, EDTA, ossalato o citrato.
- Il contenitore di raccolta non deve contenere attivatori della coagulazione o sostanze per la separazione del siero.
- Il campione deve essere trasferito immediatamente nell'apposita cella di raccolta della cartuccia.
- Se è necessario ripetere l'analisi, prelevare un nuovo campione di sangue.

*Nota: alcuni esperti consigliano di prelevare e gettare un campione di almeno 1 mL prima di prelevare il campione su cui effettuare il test di coagulazione.<sup>5</sup>*

#### **Catetere permanente**

- La somministrazione di liquidi attraverso il catetere deve essere interrotta.
- Qualora fosse necessario prelevare il sangue da un catetere a permanenza, considerare i rischi di una possibile contaminazione da eparina e di una diluizione dei campioni. Lavare la linea con 5 mL di soluzione salina e smaltire i primi 5 mL di sangue o sei volumi di spazio morto.
- Prelevare il campione da analizzare con una siringa **di plastica** nuova.
- La siringa per la raccolta **non deve contenere anticoagulanti** come eparina, EDTA, ossalato o citrato.
- Il campione deve essere trasferito immediatamente nell'apposita cella di raccolta della cartuccia.
- Se è necessario ripetere l'analisi, prelevare un nuovo campione di sangue.

#### **Catetere per circolazione extracorporea**

- Sciacquare il catetere per circolazione extracorporea prelevando 5 mL di sangue con una siringa, quindi gettare la siringa.
- Prelevare il campione da analizzare con una siringa **di plastica** nuova.
- La siringa per la raccolta **non deve contenere anticoagulanti** come eparina, EDTA, ossalato o citrato.
- Il campione deve essere trasferito immediatamente nell'apposita cella di raccolta della cartuccia.
- Se è necessario ripetere l'analisi, prelevare un nuovo campione di sangue.

## Bibliografia

1. Hattersly, P. Activated coagulation time of whole blood. *Journal of the American Medical Association* 136:436-440, 1966.
2. CLSI. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples*; Approved Guideline. CLSI, documento EP9-A (ISBN 1-56238-283-7). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, 1995.
3. P.J. Cornbleet e N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
4. Wang, JS; Lin, CY; Hung, WT; Thisted, RA; Carp, RB. In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 104(4):1135-40, 1992.
5. Corriveau, Donna; Fritsma, George (ed.): *Hemostasis and Thrombosis in the Clinical Laboratory*. Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, pp 70-71.

i-STAT è un marchio registrato di Abbott Group of Companies in diverse giurisdizioni. Celite è un marchio registrato di Celite Corporation, Santa Barbara, CA, Stati Uniti per i prodotti a base di terra di diatomee. Hemochron è un marchio registrato di International Technidyne Corporation, Edison, NJ, Stati Uniti.



Abbott Point of Care Inc.  
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP The Hague  
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA