

TIEMPO DE PROTROMBINA/ (PT/INR)

El análisis i-STAT® PT/INR es una determinación del tiempo de protrombina en la sangre que se usa para el control de la terapia con anticoagulantes orales (Coumadin o warfarina). El análisis determina el tiempo necesario para la activación completa del curso extrínseco del flujo de coagulación cuando se inicia (activa) con una tromboplastina.

En el análisis de tiempo de protrombina, la coagulación se inicia mezclando la muestra con tromboplastina tisular. En los análisis de tiempo de protrombina tradicionales, la activación completa se indica cuando la trombina activada convierte el fibrinógeno en fibrina y se detectan coágulos extensos o localizados mecánica u ópticamente. El análisis i-STAT PT/INR es similar, salvo que el punto final se indica mediante la conversión de un sustrato de trombina distinto del fibrinógeno. Se utiliza un sensor electroquímico para detectar esa conversión.

El sustrato de trombina añadido es H-D-fenilalanil-pipecolil-arginina-p-amino-p-metoxidifenilamina, que tiene la estructura:



La trombina une el enlace amídico en el término de carboxi- del residuo de arginina (indicado mediante los dos guiones), ya que el enlace se asemeja estructuralmente a la conexión amídica mediante trombina del fibrinógeno. El producto de la reacción trombina - sustrato es el tripéptido electroquímicamente inerte Fenilalanil - Pipecolil - Arginina y el compuesto electroactivo $\text{NH}_3^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$. La formación del compuesto electroactivo se detecta de forma amperométrica y se mide el tiempo de detección.

El resultado del análisis de PT/INR se comunica como Ratio Normalizada Internacional (INR) y, opcionalmente, en segundos. La INR es el método recomendado de comunicación de resultados para el control de la terapia con anticoagulantes orales.¹ Se determinan un tiempo de protrombina normal medio, i-STAT Prothombin Time (seg), y un ISI siguiendo las recomendaciones de la OMS en un laboratorio acreditado por el CAP. Los resultados de INR se calculan usando la siguiente ecuación:

$$\text{INR} = \frac{\text{[Tiempo de protrombina en plasma del paciente i-STAT (seg)]}^{\text{ISI}}}{\text{[Tiempo de protrombina normal medio i-STAT (seg)]}}$$

Los tiempos expresados en segundos, que se indican opcionalmente, reflejan los tiempos de PT en plasma tradicionales. El tiempo comunicado se obtiene del resultado de PT/INR y la siguiente ecuación usando un ISI de 1,05 y un tiempo de PT en plasma normal medio de 12,0 segundos.

$$\text{INR} = \frac{\text{[Tiempo de protrombina en plasma del paciente (seg)]}^{\text{ISI}}}{\text{[Tiempo de protrombina normal medio (seg)]}}$$

Si los resultados parecen incongruentes con la evaluación clínica, deberá tomarse una nueva muestra del paciente y analizarse usando otro cartucho.

Uso previsto

El análisis i-STAT PT, un análisis de tiempo de protrombina, resulta útil para el control de pacientes que reciben terapia con anticoagulantes orales como Coumadin o warfarina.

Contenido

Cada cartucho i-STAT PT/INR proporciona una cámara de recogida de muestras, sensores para detectar el punto final de la coagulación y reactivos secos necesarios para iniciar y permitir la coagulación. Los componentes de la matriz inerte y los reactivos están recubiertos en una sección que se encuentra sobre el canal de los sensores e incluyen los siguientes ingredientes reactivos:

Ingrediente Reactivo	Origen Biológico	Cantidad Mínima
Tromboplastina tisular recombinante	Humano	0,18 mg
Heparinasa I	<i>Flavobacterium heparinum</i>	0,018 IU
Sustrato de trombina	No Aplicable	0,4 µg

Trazabilidad metrológica

La prueba de tiempo de protrombina (PT/INR) del Sistema i-STAT mide la Ratio Normalizada Internacional (sin dimensión) que expresa el tiempo relativo necesario para una activación completa, por la tromboplastina, del flujo de coagulación en la sangre arterial o venosa para el control *in vitro* de la terapia con anticoagulantes orales (Coumadin o warfarina). Los valores PT/INR asignados a los controles de i-STAT están certificados por los procedimientos de medición de referencia internacional de la OMS y la preparación de referencia internacional recomendada por la OMS². Los controles del Sistema i-STAT sólo están validados para su uso con el Sistema i-STAT, y los valores asignados pueden no ser conmutables con otros métodos. Puede solicitar más información sobre la trazabilidad metrológica a Abbott Point of Care Inc.

Valores previstos

Análisis/Abreviatura	Unidades	Rango clínico verificado
Tiempo de protrombina/ (PT/INR)	INR	0,9 - 6,0*

*No se han establecido las características de rendimiento de la medición de i-STAT PT/INR para valores de INR mayores de 6,0.

Características de rendimiento

Los datos de rendimiento típico resumidos a continuación han sido obtenidos en centros de atención sanitaria por profesionales sanitarios adiestrados en el uso del Sistema i-STAT y los métodos de comparación.

Imprecisión

Se realizaron estudios iniciales para obtener datos de imprecisión en muestras de sangre venosa y capilar. Las muestras de sangre venosa se recogieron por duplicado en dos centros. Las muestras de sangre capilar se recogieron por duplicado en 1 centro con la misma lanceta capilar. Los datos de dichos estudios se resumen a continuación:

Estadística	Centro 1 (venosa)	Centro 2 (venosa)	Centro 3 (capilar)
n	181	102	33
Media (INR)	2,6	2,4	2,5
%CV	4,7%	4,0%	4,6%

Los datos de imprecisión para el control de plasma liofilizado que se muestran a continuación se obtuvieron en estudios realizados en un centro de Abbott Point of Care durante los ensayos clínicos. Los valores de desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (%CV) que se indican son un ejemplo del rendimiento actual. Si desea más información sobre los datos de la media del control de plasma, consulte las hojas de asignación de valores actuales.

Control de plasma	Media	SD	%CV
Nivel 1	1,1 (INR)	0,05	4,5%
Nivel 2	2,5 (INR)	0,17	6,9%

Intervalo de referencia

En un estudio para determinar un intervalo de referencia para PT/INR, se tomaron muestras venosas de voluntarios sanos en tubos de plástico y se analizó la sangre con un lote de cartuchos en el Sistema i-STAT. Se tomaron muestras capilares de los mismos voluntarios usando Softclick Pro (para 3 niveles de profundidad) y se analizaron con el mismo lote de cartuchos. Se determinaron intervalos de referencia para INR en muestras venosas y capilares de acuerdo con la directriz C28-A2 CLSI.³ Los datos se resumen en la siguiente tabla:

Estadística	Sangre venosa	Sangre capilar
n	120	119
Media (INR)	1,0	1,0
SD	0,1	0,1
Rango de referencia (INR)	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2

Debido a las numerosas variables que pueden afectar a los resultados de PT/INR, cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de referencia.

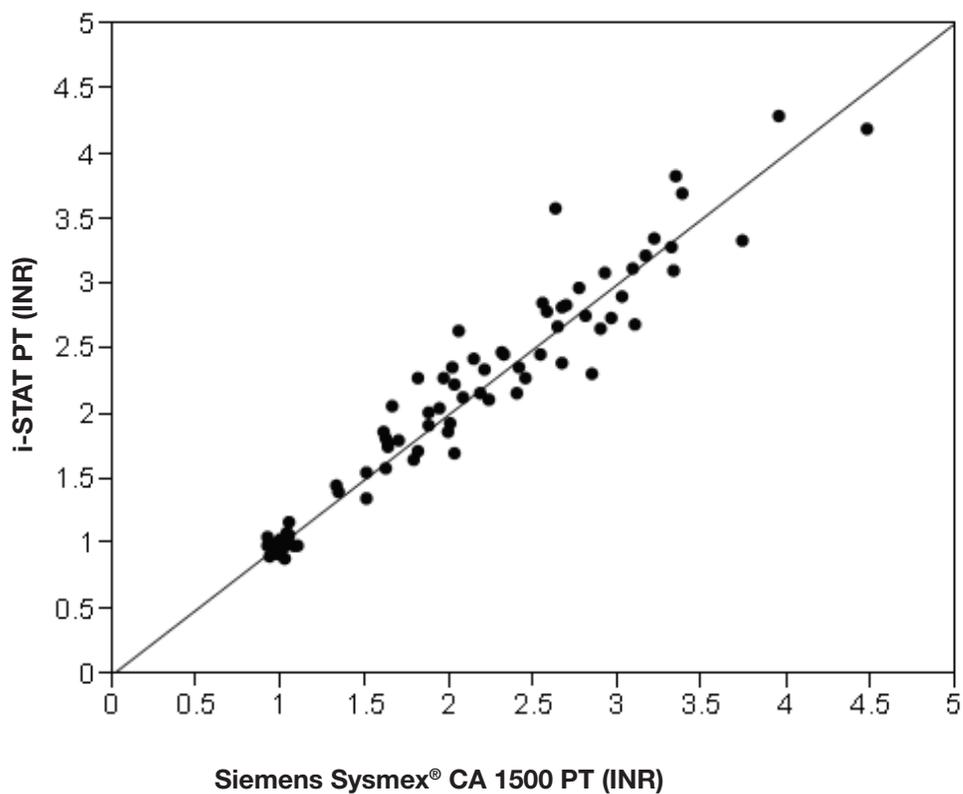
Comparación de métodos

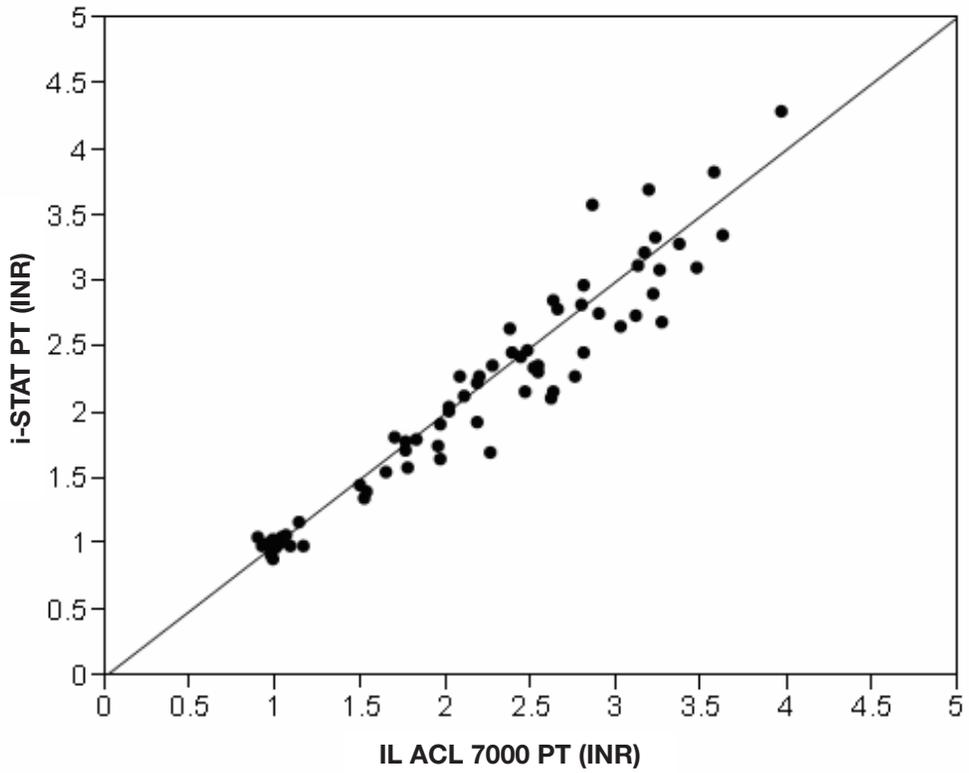
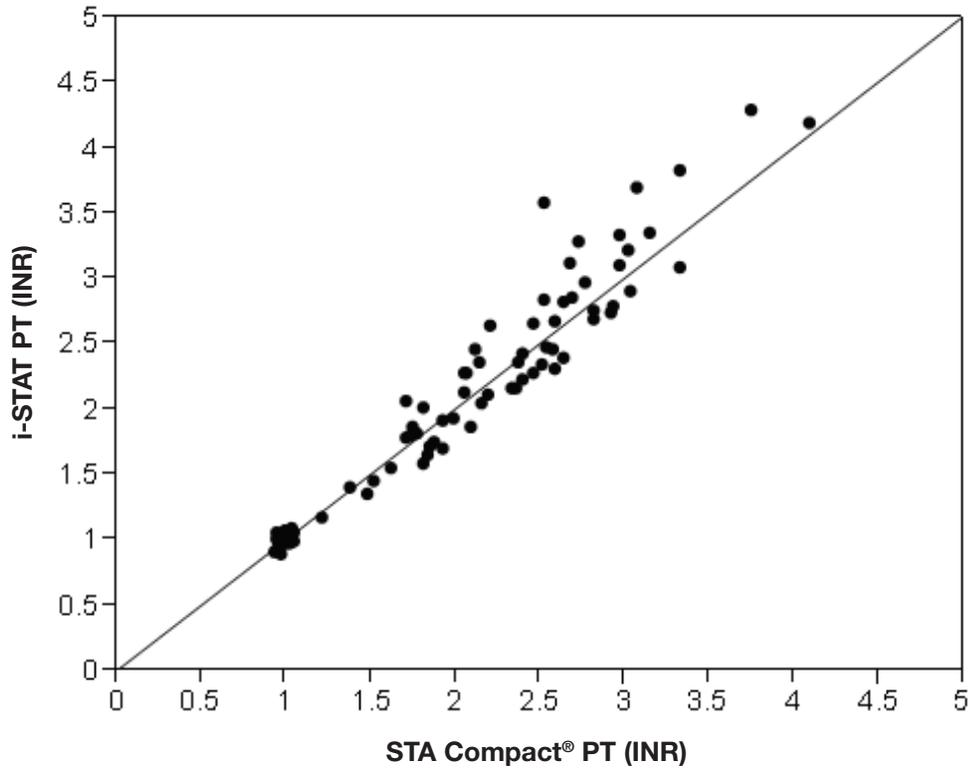
Se obtuvieron datos para la comparación de métodos en el laboratorio de referencia Hemostasis Reference Laboratory (Hamilton, Ontario, Canada). Se recogieron muestras venosas de pacientes externos sometidos a terapia rutinaria con anticoagulantes orales en tubos de plástico y se analizaron por duplicado con múltiples lotes de cartuchos en el Sistema i-STAT. Se analizó por duplicado plasma procedente de tubos con un anticoagulante de citrato en los instrumentos de comparación utilizando los reactivos Dade® Innovin®, STA Neoplastine® CI Plus y HemosIL® RecombiPlasTin 2G®.

El análisis de la regresión Deming⁴ se realizó en la primera repetición de cada muestra. En la siguiente tabla de comparación de métodos, n es el número de especímenes del conjunto de datos, $S_{y,x}$ es el error típico de la estimación y r es el coeficiente de correlación.

Las comparaciones metodológicas variarán de una ubicación a otra en función de las diferencias en el manejo de las muestras, los reactivos y los sistemas de instrumentos en uso, así como otras variables específicas de cada ubicación. Debería llevarse a cabo un estudio de correlación para establecer las diferencias entre la medición de i-STAT PT/INTR y los otros métodos empleados.

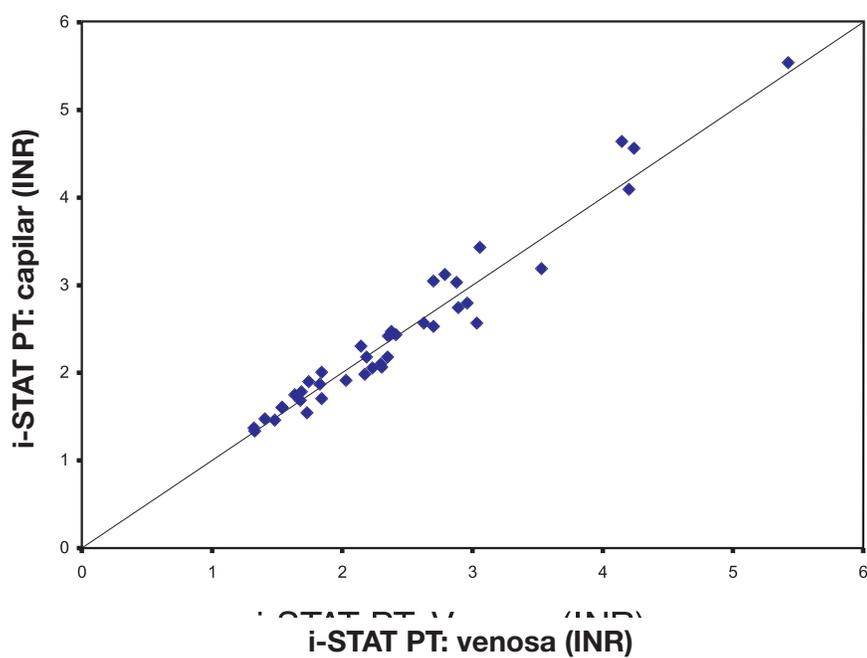
Estadística	i-STAT respecto a Siemens Sysmex® CA-1500 y el reactivo Dade® Innovin®	i-STAT respecto a STA Compact® y el reactivo Neoplastine® CI Plus	i-STAT respecto a IL ACL 7000 y el reactivo HemosIL® RecombiPlasTin 2G®
n	78	78	69
Media (INR)	2,1	2,1	2,2
Rango (INR)	0,9 - 4,5	0,9 - 4,1	0,9 - 4,0
Sx (INR)	0,843	0,772	0,840
Pendiente	0,981	1,074	0,972
Ordenada en el origen (INR)	0,084	-0,100	0,003
r	0,963	0,964	0,962
Sy.x	0,233	0,229	0,233





A continuación se muestran datos de un centro para establecer una comparación entre los resultados de las muestras capilares y las muestras venosas analizadas en el Sistema i-STAT.

Estadística	Capilar frente a venosa
n	39
Media (INR)	2,4
Rango (INR)	1,3 - 5,4
Sx (INR)	0,960
Pendiente	1,049
Ordenada en el origen (INR)	-0,098
Sy.x	0,128
r	0,978



Factores que afectan a los resultados

- La presencia de heparina, citrato, oxalato o EDTA exógenos, procedentes de los dispositivos de extracción de sangre, interferirá en los resultados del análisis.
- Una técnica de toma de muestras deficiente puede dar lugar a resultados incorrectos. (Véase a continuación Recogida y preparación de especímenes).
- Las jeringas o tubos de vidrio pueden activar prematuramente la coagulación, dando lugar a periodos de coagulación acelerados y valores de INR menores. Las muestras venosas deben obtenerse en jeringas o tubos de plástico.
- Los resultados de PT/INR pueden verse afectados por fármacos que se administran habitualmente.
- Abbott Point of Care no ha definido el análisis i-STAT PT/INR con pacientes que presenten anticuerpos anticoagulantes de lupus. Si se conoce o sospecha la presencia de dichos anticuerpos, hay que considerar la utilización de un análisis de laboratorio de tiempo de protrombina con un reactivo que no sea sensible a los anticuerpos anticoagulantes de lupus o bien un método de laboratorio alternativo.

Limitaciones del análisis i-STAT PT/INR

- El analizador ha de permanecer durante la prueba sobre una superficie horizontal y no sometida a vibraciones, con la pantalla hacia arriba. También se considera válido el uso del dispositivo portátil cuando se encuentra en el downloader/recharger (descargador/cargador).
- El ensayo i-STAT PT/INR no se ve afectado por concentraciones de fibrinógeno entre 70 mg/dL y 541 mg/dL. La metodología electrogénica del ensayo i-STAT PT/INR no mide el coágulo físico y no depende de si el fibrinógeno se transforma o no en un coágulo de fibrina. Por lo tanto, el ensayo i-STAT PT/INR no refleja la extensión del tiempo de coagulación relacionado con la reducción del fibrinógeno (p. ej., coagulopatía de consumo), la coagulación intravascular diseminada o el síndrome de desfibrinación.
- El análisis i-STAT PT/INR no se ve afectado por concentraciones de hasta 1,0 U/mL de heparina no fraccionada.
- Se ha demostrado que los valores de hematocrito comprendidos entre el 25 y el 54% de PCV no afectan a los resultados.
- Se ha descubierto que Cubicin® (daptomicina inyectable) produce, en función de la concentración, una falsa prolongación del tiempo de protrombina (PT) y una elevación del INR al utilizar el análisis i-STAT PT/INR. Se recomienda emplear un método alternativo para evaluar el PT/INR en los pacientes tratados con este antibiótico.
- El análisis i-STAT PT/INR puede producir una falsa prolongación del tiempo de protrombina (PT) y una elevación del INR en muestras contaminadas con gluconato de clorhexidina.
- El análisis i-STAT PT/INR no está destinado para evaluar deficiencias de factores individuales.

Recogida y preparación de especímenes

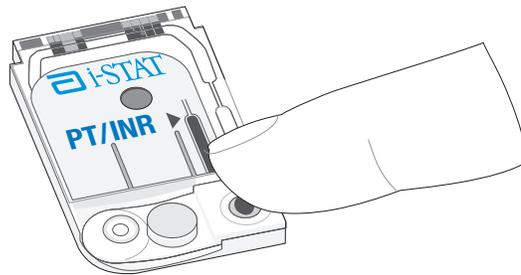
Precaución: el cartucho i-STAT PT/INR está diseñado para admitir una muestra de entre 20 y 45 microlitros. Un sola gota de sangre, ya sea de una punción en el dedo o formada en la punta de una jeringa, normalmente estará comprendida dentro de ese intervalo. Si se deposita un volumen mayor en el depósito de la muestra, tenga cuidado al cerrar el cartucho, ya que el exceso de sangre puede ser expulsado del cartucho.

El análisis i-STAT PT/INR puede realizarse con muestras venosas o arteriales.

Punción percutánea

1. Extraiga el cartucho de la bolsa de papel metalizado y deposítelo sobre una superficie plana.
2. Prepare la lanceta o instrumento punzante y colóquelo aparte hasta que lo necesite.
3. Limpie y prepare con una solución acuosa de isopropanol al 70% (70% v/v) el dedo del que tomará la muestra.⁵ Deje que el dedo se seque completamente antes de tomar la muestra. No se recomienda utilizar torundas o soluciones que contengan otras sustancias distintas al isopropanol (por ej., gluconato de clorhexidina) para desinfectar las zonas de punción. Si desea más información, consulte el apartado “Limitaciones de la prueba i-STAT PT/INR” de las hojas de información y análisis del cartucho PT/INR.
4. Puncione la parte inferior de la yema del dedo con el instrumento punzante.
5. Oprima suavemente el dedo para que se forme una gota de sangre y realice el análisis con la primera muestra de sangre. *Evite oprimir con fuerza y repetidamente (“ordeñar”), ya que podría causar hemólisis o contaminar el fluido tisular de la muestra.*
6. Ponga la gota de sangre en contacto con el fondo del depósito de la muestra. Cuando entre en contacto con el depósito de la muestra, la sangre será absorbida hacia el interior del cartucho.
7. Aplique la muestra hasta que alcance la marca de llenado indicada en el cartucho.
8. Doble el cierre de la muestra sobre el depósito de la muestra.
9. Presione el extremo redondeado del cierre hasta que encaje en su sitio.

Nota: para hacer aún más sencilla la aplicación de la muestra al cartucho de prueba, puede llevarse el cartucho hasta el dedo, facilitando la aplicación. Asegúrese de que el instrumento esté en todo momento sobre una superficie plana y sin vibración para la realización del análisis.



Venipunción

- Debe utilizarse una técnica de recogida que dé como resultado un buen flujo sanguíneo.
- La muestra que se vaya a analizar debe extraerse en un **dispositivo de recogida de plástico** (una jeringa de plástico o un tubo de vacío de plástico).
- El dispositivo de recogida **no puede contener anticoagulantes**, tales como heparina, EDTA, oxalato o citrato.
- El dispositivo de recogida **no puede contener activadores de coágulos ni separadores de suero**.
- La muestra debe introducirse inmediatamente en el depósito para muestras de un cartucho. Debe ponerse una gota de sangre en contacto con el fondo del depósito de la muestra. Cuando entre en contacto con el depósito de la muestra, la sangre será absorbida hacia el interior del cartucho.
- Si es necesario realizar una segunda medición, ha de obtenerse una nueva muestra.

Nota: algunos expertos recomiendan extraer y descartar una muestra (venosa) de al menos 1,0 mL antes de extraer la muestra para la prueba de coagulación.⁶

Referencias

1. Kirkwood TBL. Calibration of Reference Thromboplastins and Standardisation of the Prothrombin Time Ratio. *Thrombosis Haemostasis*, 49 (3) 238-244, 1983.
2. L. Poller, The Prothrombin Time (Synonymous with thromboplastin time or Quick test), World Health Organization, Geneva, WHO/LAB/98.3, 1998.
3. CLSI. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline---Second Edition. CLSI document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2000.
4. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
5. CLSI. Procedures and Devices for the Collection of Diagnostic Capillary Blood Specimens; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document H4-A6 [ISBN 1-56238-677-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2008.
6. Corriveau, Donna; Fritsma, George (ed.): *Hemostasis and Thrombosis in the Clinical Laboratory*. Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, pp 70-71.

i-STAT es una marca comercial registrada de Abbott Group of Companies en varios países.

Dade Innovin y BCS son marcas comerciales registradas de Dade Behring Inc., Deerfield (IL, EE.UU.)

STA Compact es una marca comercial registrada de Diagnostica Stago, Cedex, France.

STA Neoplastine es una marca comercial registrada de Diagnostica Stago, Cedex, France.

Sysmex es una marca comercial registrada de Sysmex Corporation.

ACL, HemosIL, y RecombiPlasTin son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Instrumentation Laboratory Company.

Cubicin es una marca comercial registrada de Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, (MA, EE.UU.)



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

EC REP

Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



IVD

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