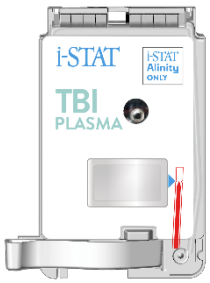
Cartucho i-STAT TBI Plasma



NOMBRE

Cartucho i-STAT TBI Plasma REF 04X64-25

USO PREVISTO

El análisis i-STAT TBI Plasma es un grupo de inmunoensayos diagnósticos *in vitro* que se utiliza, junto con el instrumento i-STAT Alinity, para obtener mediciones cuantitativas de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCH-L1) en plasma, así como una interpretación semicuantitativa de los resultados del análisis derivados de estas mediciones. La interpretación de los resultados del análisis se utiliza, junto con otra información clínica, para ayudar a evaluar a pacientes a partir de 18 años con sospecha de traumatismo craneoencefálico leve (puntuación de la escala de coma de Glasgow de 13 a 15) en las 12 horas siguientes a la lesión, para ayudar a determinar la necesidad de realizar una tomografía computarizada (TC) de la cabeza. Un resultado "Not Elevated" (No elevada) en el análisis se asocia a la ausencia de lesiones intracraneales traumáticas agudas visualizadas en una TC de la cabeza.

El análisis debe utilizarse con plasma preparado a partir de muestras anticoaguladas con EDTA en un entorno de laboratorio clínico por parte de un profesional sanitario. El análisis i-STAT TBI Plasma no está diseñado para utilizarse en puntos de cuidado.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN/IMPORTANCIA CLÍNICA

Principio del análisis

El cartucho i-STAT TBI Plasma es un inmunoensayo multiplex que contiene ensayos para la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCH-L1) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Los ensayos analizan la presencia de estos biomarcadores en una única muestra de plasma y producen una interpretación semicuantitativa del análisis basada en mediciones de UCH-L1 y GFAP en aproximadamente 15 minutos. El cartucho i-STAT TBI Plasma está diseñado para procesarse únicamente en el instrumento i-STAT Alinity.

Ambos ensayos del cartucho utilizan el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) tipo sándwich con detección electroquímica de la señal enzimática resultante. Cada uno de los anticuerpos de captura específicos de los antígenos (GFAP y UCH-L1) se inmoviliza en un sensor electroquímico independiente fabricado sobre un chip de silicio. En otra ubicación del chip de silicio del sensor también se depositan los anticuerpos de detección conjugados con la enzima fosfatasa alcalina (conjugados de anticuerpos de detección-FA) que son específicos de una región o epítopo independiente de cada antígeno. La muestra de plasma entra en contacto con los sensores, lo que permite que los conjugados de anticuerpos de detección-FA se disuelvan en la muestra. Los antígenos presentes en la muestra interactúan tanto con los conjugados de anticuerpos de detección-FA como con los anticuerpos de captura inmovilizados y forman un sándwich (anticuerpo de

detección-FA/antígeno/anticuerpo de captura) en las superficies de sus respectivos sensores electroquímicos durante un periodo de incubación de aproximadamente doce minutos. A continuación, la muestra y el exceso de conjugados de anticuerpos de detección-FA se eliminan de los sensores. Dentro del líquido de lavado hay un sustrato para la enzima FA. La enzima FA que se encuentra dentro del sándwich fragmenta el sustrato y se libera un producto electroquímicamente detectable. El sensor electroquímico (amperométrico) de cada ensayo mide este producto enzimático, que es proporcional a la concentración de GFAP y UCH-L1 en la muestra.

El cartucho i-STAT TBI Plasma es un cartucho de análisis de un solo uso. El cartucho contiene un chip de biosensor y todos los reactivos necesarios para ejecutar el ciclo del análisis. El instrumento i-STAT Alinity controla automáticamente todos los movimientos del líquido (muestra de análisis o reactivo) mediante la interacción electromecánica con el cartucho. No se requieren reactivos ni pasos adicionales para procesar el cartucho.

Trascendencia clínica

Un traumatismo craneoencefálico (TBI, por sus siglas en inglés) es una lesión estructural o alteración fisiológica de la función cerebral a causa del impacto de una fuerza mecánica externa en el cerebro. La lesión resultante puede tener una clasificación de leve a grave en función de los síntomas clínicos, el nivel de consciencia y las técnicas de neuroimagen. Mientras que el traumatismo craneoencefálico grave presenta síntomas más evidentes, los pacientes con traumatismo craneoencefálico leve siguen siendo difíciles de diagnosticar con objetividad. La tomografía computarizada (TC), la técnica de neuroimagen más utilizada en la exploración urgente de pacientes con traumatismo craneal, tiene ventajas respecto a la técnica de adquisición de imágenes por resonancia magnética (IRM) debido a su rápida adquisición y su alta resolución espacial en cuanto a las estructuras anatómicas detalladas de la cabeza. Se estima que el 90 % de las TC de cabeza en pacientes sospechosos de tener un traumatismo craneoencefálico leve dan resultados negativos en cuanto a lesiones cerebrales clínicamente importantes [1]. Una única TC de la cabeza sin contraste expone al paciente a una dosis de radiación comparable a ocho meses de radiactividad natural [2]. Evitar el uso innecesario de neuroimágenes y la exposición a la radiación asociada es importante para el cuidado del paciente, especialmente para evitar el desarrollo de cataratas o tumores malignos en órganos radiosensibles como la glándula salival, la glándula tiroides y la retina. Un método para reducir la exposición innecesaria a la radiación en pacientes con sospecha de traumatismo craneoencefálico leve es la medición de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCH-L1) liberadas desde el cerebro a la sangre; esto sería una oportunidad para mejorar la atención de este grupo de pacientes [3,4].

Proteína ácida fibrilar glial

La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) es una proteína estructural de astrocitos. La GFAP se encuentra en el parénquima cerebral. Metting y sus colaboradores demostraron que la GFAP sérica aumentaba en pacientes con traumatismo craneoencefálico y TC anómala, y también demostraron que la GFAP era elevada en pacientes con lesión axonal en IRM tres meses después de la lesión [5]. En un estudio dirigido por Papa y sus colaboradores, la GFAP era detectable en suero menos de 1 hora después de un traumatismo craneal y era capaz de distinguir con fiabilidad entre pacientes con traumatismo craneoencefálico leve y aquellos sin traumatismo craneal [6]. En este mismo estudio, los niveles de GFAP en sangre fueron elevados en pacientes con anomalías intracraneales traumáticas en TC en comparación con aquellos sin lesiones; también se pudieron utilizar para predecir qué pacientes requerirían intervención neuroquirúrgica [6].

Hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1

La hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCH-L1) es una proteína que participa en el metabolismo de la ubiquitina que se encuentra en el interior de las neuronas [7]. Se han detectado aumentos de UCH-L1 en sangre en el suero de pacientes con traumatismo craneoencefálico leve y moderado en el transcurso de 1 hora desde la lesión [8]. Los niveles medidos en las 4 horas siguientes a la lesión fueron significativamente más altos en los pacientes con traumatismo craneoencefálico en TC que en aquellos con una apariencia intracraneal normal en TC. Se ha demostrado que los niveles de UCH-L1 en sangre son capaces de distinguir a pacientes con traumatismo craneoencefálico leve de aquellos pacientes sin traumatismo craneal y, al igual que ocurre con la GFAP, los niveles de UCH-L1 fueron mucho más altos en pacientes que requirieron intervención neuroquirúrgica [8].

REACTIVOS

Contenido

Cada cartucho i-STAT TBI Plasma contiene todos los reactivos necesarios para hacer el análisis. El cartucho contiene un tampón y conservantes. A continuación se proporciona una lista de los ingredientes reactivos:

Ingrediente reactivo	Fuente biológica	Cantidad mínima
Conjugado de anticuerpo/fosfatasa alcalina	IgG murino/intestino bovino	0,005 µg
IgG	IgG murino	18,0 µg
IgG	IgG caprino	12 µg
IgG	IgG leporino	18,0 µg
IgM	IgM murino	0,60 µg
Fosfato de sodio aminofenil	N/A	2,7 mg
Heparina	Intestino porcino	0,45 IU

Advertencias y precauciones

IVD

- Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

- NO LOS REUTILICE. Los cartuchos están diseñados para un solo uso.

- Aunque la muestra se encuentra dentro del cartucho, los cartuchos usados deben desecharse como residuos con riesgo biológico según las normativas reguladoras locales, estatales y nacionales.

Rx ONLY

- Precaución: Las leyes federales restringen la venta de este dispositivo a un médico o por orden de un médico

- El sistema i-STAT ejecuta automáticamente un conjunto completo de verificaciones de la calidad del rendimiento del instrumento y el cartucho cada vez que se analiza una muestra. Este sistema de calidad interno suprimirá los resultados generando un error de verificación de la calidad (QCF, por sus siglas en inglés) si el instrumento o el cartucho no cumplen determinadas especificaciones. Para minimizar la probabilidad de arrojar resultados con errores significativos, las especificaciones internas son muy estrictas. Es frecuente que el sistema suprima un porcentaje muy pequeño de resultados en condiciones normales de

funcionamiento debido a la rigurosidad de estas especificaciones. Sin embargo, si el instrumento o los cartuchos se han visto afectados, los resultados pueden suprimirse de forma continua y uno u otro debe ser sustituido para restaurar las condiciones de funcionamiento normales. Cuando la falta de disponibilidad de los resultados mientras se espera la sustitución de instrumentos o cartuchos es inaceptable, Abbott Point of Care Inc. recomienda tener un instrumento i-STAT Alinity de reserva y cartuchos de un número de lote alternativo.

- Cuando se genera un QCF, el instrumento i-STAT muestra un código numérico y el siguiente paso a seguir. Para obtener información adicional sobre los QCF, consulte el manual de operaciones del sistema i-STAT Alinity System. La tasa de fallos por los QCF puede ser de hasta el 3,45 % con una media del 2,33 %. La tasa de fallo de dos cartuchos consecutivos debido a los QCF puede ser de hasta el 0,51 %.

Para conocer otras advertencias y precauciones sobre el sistema i-STAT System, consulte el manual de operaciones del sistema i-STAT Alinity System disponible en www.globalpointofcare.abbott.

Condiciones de conservación

Nota: Para un rendimiento óptimo, se recomienda almacenar los cartuchos a una temperatura de entre 2 y 8 °C (35-46 °F).

- La fecha de caducidad expresada en el embalaje como AAAA-MM-DD indica el último día en que se puede utilizar el producto.
- Refrigeración entre 2 y 8 ºC (35-46 ºF) hasta la fecha de caducidad.
- Temperatura ambiente entre 18 y 30 ºC (64-86 ºF). Mientras no se sobrepase la fecha de caducidad del cartucho, este puede mantenerse a temperatura ambiente durante un máximo de 14 días.
- Deje que los cartuchos refrigerados se estabilicen a temperatura ambiente durante 5 minutos (si se trata de un solo cartucho) o 1 hora (si se trata de toda la caja) antes de utilizarlos como se describe en el "Procedimiento para el análisis de los pacientes" que se indica a continuación. Los cartuchos deben estar a temperatura ambiente antes de sacarlos del paquete de partes.

INSTRUMENTOS

El cartucho i-STAT TBI Plasma está diseñado para ser utilizado con el instrumento i-STAT Alinity.

Para obtener una descripción detallada del instrumento y los procedimientos del sistema, consulte el manual de operaciones del sistema i-STAT Alinity System disponible en www.globalpointofcare.abbott.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS PARA EL ANÁLISIS

Tipos de muestras

Plasma con EDTA preparado a partir de sangre completa venosa

Volumen de la muestra: se necesitan aproximadamente 20 µL de plasma para llenar el cartucho hasta la marca de llenado.

Opciones para la extracción de sangre

Ensayo	Tubos al vacío
GFAP UCH-L1	• EDTA sin separador de plasma Llene el tubo según las recomendaciones del fabricante.

Preparación y estabilidad de la muestra

1. Centrifugue la muestra antes de que transcurran 30 minutos desde la obtención.
2. Centrifugue el tubo de extracción de sangre completa **durante 10 minutos** a **2100 FCR para producir el plasma.**

   Para preparar el plasma se puede utilizar una centrífuga de ángulo fijo o de cubo basculante.

   - La duración y la velocidad de centrifugado recomendadas darán como resultado la aplicación de al menos 21 000 "g-minutos" (el producto de la fuerza centrífuga relativa [FCR o "g"] y la duración del centrifugado en minutos).
   - El mínimo de 21 000 g-minutos también puede obtenerse utilizando otras combinaciones de FCR y duración, *por ejemplo*:

     1300 FCR durante 17 minutos (FCR **mínima** recomendada)

     3000 FCR durante 7 minutos (FCR **máxima** recomendada)

     1300 ≤ FCR ≤ 3000 con duración adaptada para alcanzar los 21 000 g-minutos.
3. Después de la centrifugación, transfiera inmediatamente y con cuidado una pequeña cantidad de plasma al pocillo para muestras del cartucho i-STAT mediante un dispositivo de transferencia (es decir, una pipeta de transferencia) sin anticoagulante. Tenga cuidado de no alterar la superficie de contacto de la capa leucocítica situada entre las capas de plasma y de eritrocitos.
4. Si no está previsto hacer el análisis de plasma inmediatamente después de la centrifugación, retire el tercio (1/3) superior del plasma separado. Colóquelo en un tubo de alícuotas, tápelo y consérvelo a temperatura ambiente durante un máximo de 2 horas.

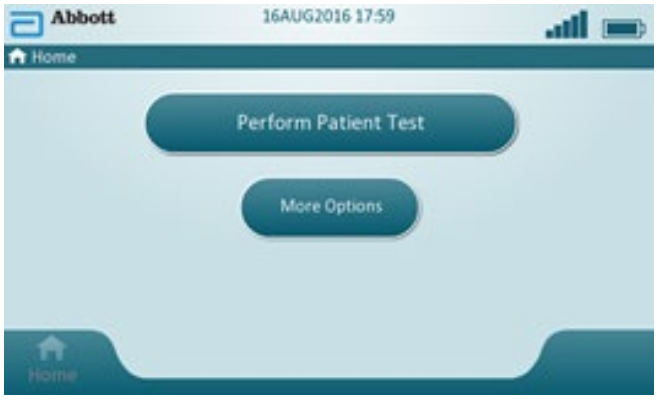
PROCEDIMIENTO PARA EL ANÁLISIS DE LOS PACIENTES

Cada cartucho está sellado en un paquete de partes (paquete de cartucho individual) para protegerlo durante el almacenamiento. No lo utilice si el paquete de partes presenta daños o está perforado.

- El cartucho no se debe extraer del paquete de partes protector hasta que esté a temperatura ambiente (18-30 °C o 64-86 °F). Para obtener los mejores resultados, el cartucho y el instrumento deben estar a temperatura ambiente.
- Debido a que la condensación en un cartucho frío puede evitar el contacto adecuado con el instrumento, deje que los cartuchos refrigerados se estabilicen a temperatura ambiente durante 5 minutos, en el caso de un solo cartucho o 1 hora, si se trata de toda la caja, antes de utilizarlos.
- Utilice el cartucho inmediatamente después de sacarlo del paquete de partes protector. La exposición prolongada puede provocar que la verificación de la calidad del cartucho sea incorrecta.
- No vuelva a introducir en el refrigerador cartuchos sin abrir que hayan sido previamente refrigerados.
- Los cartuchos pueden almacenarse a temperatura ambiente durante el periodo de tiempo indicado en la caja del cartucho.

Análisis de pacientes

1. Pulse el botón de encendido para encender el instrumento.
2. En la pantalla Home (Inicio), pulse *Perform Patient Test (Realizar análisis de paciente)*. Esto inicia el proceso del análisis de las muestras procedentes del paciente.



3. Siga las instrucciones que aparecen en la pantalla para "Scan or Enter OPERATOR ID" (Escanear o introducir el ID de operador).
4. Siga las instrucciones que aparecen en la pantalla para "Scan or Enter PATIENT ID" (Escanear o introducir el ID de paciente).
5. Siga las indicaciones que aparecen en pantalla para continuar con el análisis del paciente. Se requiere escanear "Scan (CARTRIDGE POUCH) Barcode" (Escanear código de barras [de la bolsa del cartucho]). La información no se puede introducir manualmente.
6. Siga las instrucciones que aparecen en la pantalla para "Close and Insert Filled Cartridge" (Cerrar e insertar el cartucho lleno). Los botones de acción situados en la parte inferior de la pantalla permiten avanzar, retroceder y poner en pausa la función.

Llenado y sellado del cartucho

7. Coloque el cartucho estabilizado a temperatura ambiente sobre una superficie plana.
8. Con un dispositivo de transferencia sin anticoagulante, extraiga una pequeña muestra del tubo con EDTA que se ha centrifugado para que el plasma se separe de las células. Consulte más arriba la sección sobre preparación de la muestra.
9. Llene el cartucho dirigiendo la punta del dispositivo de transferencia hacia el puerto de entrada del pocillo para muestras del cartucho.
10. Dispense lentamente la muestra hasta que alcance la marca de llenado indicada en el cartucho. El cartucho se ha llenado correctamente cuando la muestra alcanza la marca de llenado y hay una pequeña cantidad de muestra en el pocillo para muestras. La muestra debe ser continua, sin burbujas ni interrupciones.
11. Deslice el clip de cierre del cartucho sobre el pocillo para muestras.
12. Inserte **inmediatamente** el cartucho sellado en el puerto del cartucho hasta que encaje en su sitio y se oiga un clic. Una vez insertado el cartucho, aparecerá "Contacting Cartridge" (Contactando cartucho) seguido de la barra de cuenta atrás. También se muestran las siguientes alertas: "Cartridge locked in instrument. Do not attempt to remove the Cartridge." (Cartucho bloqueado en el instrumento. No intente extraer el cartucho.) y "Testing - Instrument Must Remain Level" (Comprobación: el instrumento debe permanecer nivelado).

13. Espere a que finalice el análisis. Una vez finalizado el análisis, se muestran los resultados.
14. Revise los resultados.

Tiempo de análisis

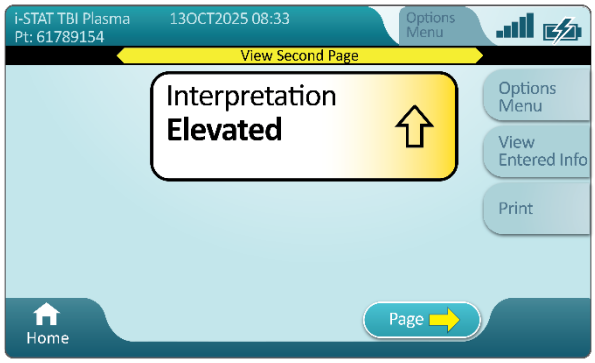
Aproximadamente 15 minutos.

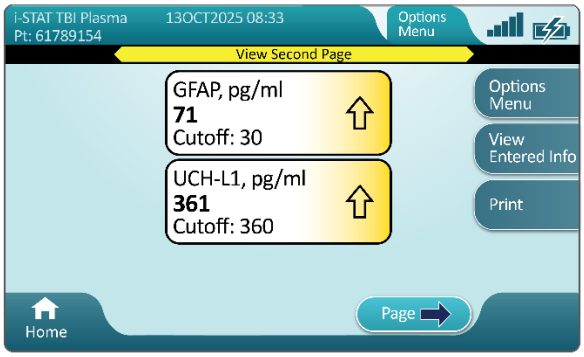
Resultados

El análisis i-STAT TBI Plasma es un ensayo semicuantitativo.

Interpretación de los resultados

Los resultados del análisis i-STAT TBI Plasma se muestran en dos páginas en el instrumento i-STAT Alinity. La primera página es la interpretación del análisis (Elevated [Elevada], Not Elevated [No elevada], Repeat Test [Repita el análisis]) (**Tabla 1**). La segunda página muestra los resultados cuantitativos. Si el resultado es "Repeat Test" (Repita el análisis), la segunda página no está disponible. A continuación se muestra un ejemplo de las páginas de interpretación y resultados.





- En el ejemplo, las casillas de resultados están marcadas en color amarillo. En la página de interpretación, el color amarillo indica un resultado "Elevated" (Elevada). En la página de resultados, el color amarillo indica resultados cuantitativos por encima del valor de corte. El objetivo es llamar la atención del operador.
- El botón de página parpadeante situado en la parte inferior de la pantalla se muestra cuando hay más de una página de resultados. Todas las pestañas de acción están inactivas hasta que se visualice la segunda página de resultados.
- Se escuchará una señal sonora cuando los resultados estén listos. Pulse **Silence** (Silencio) o retire el cartucho para silenciar el sonido.

En la siguiente tabla aparece la matriz de interpretación de los análisis en función de los resultados del ensayo de GFAP y UCH-L1 en relación con los valores de corte. Los valores de corte del ensayo fueron de 30 pg/mL para GFAP y 360 pg/mL para UCH-L1.

Tabla 1: Matriz de interpretación de los análisis

Resultado del ensayo de GFAP (relativo al valor de corte de 30 ng/mL)	Resultado del análisis de UCH-L1 (relativo al valor de corte de 360 ng/mL)	Interpretación del análisis
Below (Por debajo)	Below (Por debajo)	Not Elevated (No elevada)
Below (Por debajo)	Equal (Igual) o Above (Por encima)	Elevated (Elevada)
Equal (Igual) o Above (Por encima)	Below (Por debajo)	Elevated (Elevada)
Equal (Igual) o Above (Por encima)	Equal (Igual) o Above (Por encima)	Elevated (Elevada)
Equal (Igual) o Above (Por encima)	***†	Elevated (Elevada)
Below (Por debajo)	Not reported (Sin resultados)	Repeat Test (Repita el análisis)‡
***†	Equal (Igual) o Above (Por encima)	Elevated (Elevada)
Not reported (Sin resultados)	Below (Por debajo)	Repeat Test (Repita el análisis)‡
Not reported (Sin resultados)	Not reported (Sin resultados)	Repeat Test (Repita el análisis)‡

†Respuesta de asteriscos. Se muestra "*******" en lugar de un resultado cuantitativo. El instrumento no puede determinar un resultado cuantitativo de un sensor en particular del cartucho debido a que se ha detectado una señal del sensor que no es característica. Como el otro ensayo proporciona un resultado igual o superior al valor de corte, se obtiene un resultado de interpretación del análisis. Para obtener información adicional sobre la respuesta de asteriscos, consulte el manual de operaciones del sistema i-STAT Alinity System.

‡Los resultados no están disponibles para ambos ensayos o para uno de los ensayos, y el otro ensayo proporciona un resultado por debajo del valor de corte. La repetición del análisis aparecerá como una pantalla de error de verificación de la calidad (QCF, por sus siglas en inglés) con el código de error 152-01. Repita el análisis con un cartucho recién llenado. Si se muestra el mismo QFC, póngase en contacto con el administrador del sistema para obtener más instrucciones. Para obtener información adicional sobre los QCF, consulte el manual de operaciones del sistema i-STAT Alinity System.

Un resultado "Not Elevated" (No elevada) en el análisis se asocia la ausencia de lesiones intracraneales traumáticas agudas visualizadas en una TC de la cabeza.

Si la interpretación del análisis es "Elevated" (Elevada), se debe considerar hacer una valoración adicional mediante TC de cabeza.

INTERVALO NOTIFICABLE

Ensayo	Intervalo notificable inferior (pg/mL)	Intervalo notificable superior (pg/mL)
GFAP	30	10 000*
UCH-L1	200	3200

Los resultados pueden ir precedidos de los símbolos de mayor que (>) o menor que (<) si el resultado está fuera del intervalo notificable. La GFAP con concentraciones inferiores a 30 pg/mL y la UCH-L1 con concentraciones inferiores a 200 pg/mL se pueden medir de forma fiable en cada ensayo (consulte "Límite de cuantificación" en la sección "Características de rendimiento").

*Si se da un conjunto raro de circunstancias, el resultado cuantitativo del ensayo de GFAP podría ser ">5574". Cuando se muestra este resultado, significa que el intervalo del ensayo de GFAP se ha truncado automáticamente debido a la detección de la variabilidad de la respuesta de la señal que podría llevar a una subestimación del valor notificado. En estos casos, se puede procesar otro cartucho para obtener un resultado cuantitativo.

PROCEDIMIENTO PARA EL ANÁLISIS DE CALIDAD

Control de calidad de los líquidos

Para obtener información sobre cómo llevar a cabo el control de calidad de los líquidos, consulte las instrucciones sobre los niveles de control 1 y 2 de i-STAT TBI disponibles en www.globalpointofcare.abbott.

Verificación de la calibración

Para obtener información sobre cómo llevar a cabo el análisis de verificación de calibración, consulte las instrucciones sobre la verificación de calibración 1 y 3 de i-STAT TBI disponibles en www.globalpointofcare.abbott.

TRAZABILIDAD METROLÓGICA

El sistema i-STAT System para la detección de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) o la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCH-L1) mide la concentración de cantidad de sustancia de GFAP y UCH-L1 en el plasma (unidades de medida: pg/mL) para uso diagnóstico *in vitro*.

No hay materiales de referencia estándar internacionalmente reconocidos disponibles para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) o la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCH-L1). Los valores de GFAP y UCH-L1 asignados a los controles de i-STAT y a los materiales de verificación de la calibración son trazables a los calibradores de trabajo de Abbott Point of Care que se preparan utilizando GFAP y UCH-L1 recombinante (expresados y purificados a partir de *E. coli*). Los calibradores de trabajo son trazables a un estándar de referencia interno preparado a partir de GFAP y UCH-L1 recombinante (expresado y purificado a partir *de E. coli*).

Los controles del sistema i-STAT System y los materiales de verificación de la calibración están validados para su uso exclusivo con el sistema i-STAT System y los valores asignados no se pueden conmutar por otros métodos. Abbott Point of Care Inc. ofrece información adicional sobre la trazabilidad metrológica.

VALORES ESPERADOS

Se ha llevado a cabo un estudio de intervalos de referencia con una población general de EE. UU. Las muestras de plasma de 225 sujetos autodeclarados de entre 18 y 79 años de edad sin antecedentes de enfermedad neurológica en el plazo de 1 año se analizaron con el cartucho i-STAT TBI Plasma en el sistema i-STAT Alinity System para determinar los niveles de GFAP y UCH-L1. De acuerdo con los

resultados de los análisis, se determinó un intervalo de referencia del 95 % de una población aparentemente sana de cada biomarcador de la siguiente manera:

Tabla 2: Intervalo de referencia

Biomarcador	N	Media (pg/mL)	SD (pg/mL)	Mediana (pg/mL)	Intervalo de referencia (percentil 2,5 a 97,5) (pg/mL)
GFAP	225	19	16,2	15	2-51
UCH-L1	225	81	42,4	71	21-204

En la Sección 12.2.1 de CLSI EP28-A3c [9], el grupo de trabajo CLSI aconseja a los laboratorios que informen de los límites de decisión o de los intervalos de referencia. Para el i-STAT TBI Plasma Cartridge, como se muestra en "Interpretación de los resultados", los límites de decisión (valores de corte del ensayo) se muestran en la pantalla.

RENDIMIENTO CLÍNICO

Se ha llevado a cabo un estudio fundamental que utilizaba muestras de plasma obtenidas y archivadas (congeladas) de forma prospectiva para establecer el rendimiento clínico del análisis i-STAT TBI Plasma. El análisis de las muestras de plasma archivadas se llevó a cabo en tres centros clínicos de Estados Unidos.

Las muestras se obtuvieron originalmente en un estudio clínico prospectivo y multicéntrico [3] en el que participaron hombres y mujeres a partir de 18 años que habían dado su consentimiento y que acudieron a los servicios de urgencias con sospecha de traumatismo craneoencefálico con puntuaciones iniciales de la escala de coma de Glasgow de 13-15 y que se sometieron a una exploración por tomografía computarizada (TC) según el tratamiento habitual del centro clínico. Los sujetos fueron reclutados en 22 centros clínicos de tres países: Estados Unidos, Alemania y Hungría.

Las TC se llevaron a cabo de acuerdo con el tratamiento habitual de los centros clínicos. Las imágenes se transmitieron a un centro centralizado de procesamiento de imágenes neurológicas. Las imágenes fueron interpretadas por al menos dos neurorradiólogos que desconocían otros datos clínicos y de laboratorio; los procedimientos para puntuar las imágenes se establecieron antes de llevar a cabo la revisión de imágenes. El resultado clínico se basó en la interpretación consensuada entre dos neurorradiólogos con adjudicación por un tercer neurorradiólogo en caso necesario. Los criterios de valoración fueron positivos o negativos, según lo definido por la presencia o ausencia, respectivamente, de lesiones intracraneales traumáticas agudas. La lesión intracraneal aguda se definió como cualquier hallazgo, inducido o relacionado con un traumatismo, visualizado en la TC de la cabeza.

Se obtuvo sangre completa de cada sujeto en tubos de extracción de sangre con K2EDTA mediante venopunción y dichos tubos se centrifugaron para obtener el plasma. Las muestras se obtuvieron en las 12 horas siguientes al traumatismo craneal. Las muestras de plasma se dividieron en alícuotas y se congelaron en crioviales antes de suministrarlas a los centros de análisis.

De los 1994 sujetos con puntuaciones de la escala de coma de Glasgow de 13 a 15 incluidos en el estudio original, las muestras de 93 sujetos no se incluyeron en el análisis de rendimiento debido a la interrupción de la participación del sujeto, la falta de consentimiento para el archivado de muestras para futuras pruebas, resultados de la exploración de TC no concluyentes o ilegibles y/o tiempo desconocido desde la lesión hasta la extracción de sangre. En el análisis se incluyeron muestras de 1901 sujetos.

Las características demográficas de los sujetos representados en el análisis de rendimiento se resumen en la **Tabla 3** a continuación.

Tabla 3: Características demográficas

Característica	Resultado de la TC de la cabeza		Total
	Positivo	Negativo	
N	120	1781	1901
Edad[1] (años)			
Media	58,8	48,5	49,1
Mediana	58,5	48,0	49,0
Desviación estándar	18,29	21,01	20,99
Intervalo	(20, 95)	(18, 98)	(18, 98)
Sexo, N (%)			
Masculino	70 (58,3 %)	1005 (56,4 %)	1075 (56,6 %)
Femenino	50 (41,7 %)	776 (43,6 %)	826 (43,5 %)
Raza[2], N (%)			
Blanca	98 (81,7 %)	1245 (69,9 %)	1343 (70,6 %)
Negra o afroamericana	16 (13,3 %)	483 (27,1 %)	499 (26,2 %)
Asiática	5 (4,2 %)	24 (1,3 %)	29 (1,5 %)
Nativa de Hawái o de las islas del Pacífico	1 (0,8 %)	2 (0,1 %)	3 (0,2 %)
India americana o nativa de Alaska	1 (0,8 %)	9 (0,5 %)	10 (0,5 %)
Desconocida	1 (0,8 %)	27 (1,5 %)	28 (1,5 %)
Etnia, N (%)			
Hispana o latina	1 (0,8 %)	89 (5,0 %)	90 (4,7 %)
Ni hispana ni latina	118 (98,3 %)	1691 (94,9 %)	1809 (95,2 %)
Sin resultados	1 (0,8 %)	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)

[1] La edad se calculó en relación a la fecha del consentimiento informado.
[2] Los sujetos podrían haber indicado más de una raza.

Se tabularon las características del traumatismo craneal de los sujetos representados por las 1901 muestras incluidas en el análisis de rendimiento. En la **Tabla 4** se muestra la información relativa al tiempo transcurrido desde el traumatismo craneal hasta la exploración, desde el traumatismo craneal hasta la TC y desde el traumatismo craneal hasta la extracción de sangre, así como información sobre la escala de coma de Glasgow, la evaluación neurológica y los indicios físicos de traumatismo, categorizados según los resultados de la TC de cabeza.

Tabla 4: Características del traumatismo craneal

Característica	Resultado de la TC de la cabeza		Total
	Positivo	Negativo	
N	120	1781	1901
Tiempo transcurrido desde el traumatismo craneal hasta el examen (horas)[1]			
Media	1,9	1,6	1,6
Mediana	1,2	1,0	1,1
Desviación estándar	1,73	1,71	1,71
Intervalo	(0,3, 7,8)	(0,1, 10,7)	(0,1, 10,7)
Tiempo transcurrido desde el traumatismo craneal hasta la TC (horas)[1]			
Media	2,8	2,7	2,7
Mediana	2,1	2,2	2,1
Desviación estándar	1,95	1,93	1,93
Intervalo	(0,5, 8,9)	(0,2, 13,3)	(0,2, 13,3)
Tiempo transcurrido desde el traumatismo craneal hasta la extracción de sangre (horas)[1]			
Media	3,8	3,5	3,5
Mediana	3,3	3,1	3,2
Desviación estándar	1,91	1,88	1,89
Intervalo	(0,3, 9,3)	(0,3, 11,9)	(0,3, 11,9)
Puntuación de coma de Glasgow – N (%)			
13	7 (5,8 %)	15 (0,8 %)	22 (1,2 %)
14	19 (15,8 %)	71 (4,0 %)	90 (4,7 %)
15	94 (78,3 %)	1695 (95,2 %)	1789 (94,1 %)
Evaluación neurológica - N (%) de sujetos que experimentan:			
Pérdida de la consciencia	82 (68,3 %)	721 (40,5 %)	803 (42,2 %)
Alteración de la consciencia	92 (76,7 %)	978 (54,9 %)	1070 (56,3 %)
Confusión	44 (36,7 %)	313 (17,6 %)	357 (18,8 %)
Vómitos	14 (11,7 %)	128 (7,2 %)	142 (7,5 %)
Amnesia postraumática (APT)	81 (67,5 %)	546 (30,7 %)	627 (33,0 %)
Convulsiones postraumáticas	2 (1,7 %)	11 (0,6 %)	13 (0,7 %)
Sujetos con intoxicación por drogas o alcohol en el momento de la presentación en el centro	33 (27,5 %)	369 (20,7)	402 (21,1 %)
Mecanismo de lesión peligroso[2]	27 (22,5 %)	369 (20,7 %)	396 (20,8 %)
Señales físicas[2]			
Traumatismo visible por encima de la clavícula	101 (84,2 %)	1102 (61,9 %)	1203 (63,3 %)
Sospecha de fractura de cráneo abierta o con hundimiento	14 (11,7 %)	46 (2,6 %)	60 (3,2 %)
Signos de fractura craneal basal	10 (8,3 %)	26 (1,5 %)	36 (1,9 %)

[1] Según la hora a la que se exploró al sujeto inicialmente en el centro médico.
[2] El mecanismo peligroso de lesión fue el de peatón golpeado por un vehículo de motor, ocupante despedido de un vehículo de motor o caída desde una altura de 0,9 m o más (3 o más pies) o 5 escalones.
[3] Antes de la TC de cabeza.

Las estimaciones de rendimiento clínico del análisis i-STAT TBI Plasma se muestran en la **Tabla 5**. De las 1901 muestras, 120 se asociaron a resultados positivos de TC. De estas 120 muestras, 115 tuvieron un resultado "Elevated" (Elevada) en el análisis i-STAT TBI Plasma (115/120, sensibilidad clínica = 95,8 %). Cinco muestras asociadas con resultados positivos de TC se interpretaron como "Not elevated" (No elevada) en el análisis i-STAT TBI Plasma. La tasa de resultados falsos negativos (FN) fue del 4,2 % (5/120). Se identificaron cinco sujetos en el estudio con lesión que requerían intervención quirúrgica; ninguno de estos cinco sujetos tuvo un resultado FN, lo que sugiere que el análisis i-STAT TBI Plasma clasificó correctamente a todos estos cinco sujetos positivos en TC con una interpretación "Elevated" (Elevada) del análisis. De las 1781 muestras asociadas con resultados negativos de TC, 720 presentaban una interpretación "Not elevated" (No elevada) del análisis i-STAT TBI Plasma (720/1781, especificidad clínica = 40,4 %). La tasa de resultados falsos positivos (FP) fue del 59,6 % (1061/1781).

En general, hubo 725 muestras con interpretaciones "Not elevated" (No elevada) del análisis i-STAT TBI Plasma. De estas, 720 muestras se asociaron a resultados negativos de TC. El valor predictivo negativo (VPN) del ensayo fue del 99,3 % (720/725).

Tabla 5: Rendimiento clínico

Interpretación del análisis i-STAT TBI Plasma	**Resultado de la TC adjudicada**		**Total**
	Positivo	**Negativo**	
Elevated (Elevada)	115	1061	1176
Not Elevated (No elevada)	5	720	725
Total	120	1781	1901

Parámetros de rendimiento clínico	**N=1901**	**Intervalo de confianza del 95 %**
Sensibilidad clínica	95,8 %	90,6 %, 98,2 %
Especificidad clínica	40,4 %	38,2 %, 42,7 %
Valor predictivo negativo (VPN)	99,3 %	98,5 %, 99,7 %
Valor predictivo positivo (VPP)	9,8 %	9,2 %, 10,2 %
Índice de probabilidad negativa (IPN)	0,10	0,04, 0,23
Índice de probabilidad positiva (IPP)	1,61	1,51, 1,69

Para complementar los resultados del estudio fundamental (N=1901) descrito anteriormente, se realizó un estudio con muestras de plasma recién obtenidas de hombres y mujeres a partir de 18 años que dieron su consentimiento y que acudieron a servicios de urgencias de traumatología de nivel 1 con sospecha de traumatismo craneoencefálico, con puntuaciones iniciales de la escala de coma de Glasgow de 13-15, y que se sometieron a una tomografía computarizada (TC) de la cabeza realizada de acuerdo con el tratamiento habitual del centro clínico. Se reclutó a un total de 88 sujetos en 4 centros clínicos del estudio Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury (TRACK-TBI) en Estados Unidos.

Al igual que en el estudio fundamental, las TC se llevaron a cabo de acuerdo con el tratamiento habitual de los centros clínicos. Las imágenes fueron interpretadas por al menos dos neurorradiólogos que desconocían otros datos clínicos y de laboratorio; los procedimientos para puntuar las imágenes se establecieron antes de llevar a cabo la revisión de imágenes. El resultado clínico se basó en la interpretación consensuada entre dos neurorradiólogos, con la adjudicación de un tercer neurorradiólogo en caso necesario. Los criterios de valoración fueron positivos o negativos, según lo definido por la presencia o ausencia, respectivamente, de lesiones intracraneales traumáticas agudas. La lesión intracraneal aguda se definió como cualquier hallazgo, inducido o relacionado con un traumatismo, visualizado en la TC de la cabeza.

Se obtuvo sangre completa de cada sujeto en tubos de extracción de sangre con K3EDTA mediante venopunción y dichos tubos se centrifugaron para obtener el plasma. Las muestras se obtuvieron en las 12 horas siguientes al traumatismo craneal. Las características demográficas de los sujetos representados en el análisis de rendimiento se resumen en la **Tabla 6** a continuación.

Tabla 6: Características demográficas: Estudio complementario con muestras recientes

Característica	Resultado de la TC de la cabeza		Total
	Positivo	Negativo	
N	29	59	88
Edad (años)			
Media	49,2	39,3	42,5
Mediana	47	36	41
Desviación estándar	16,92	15,43	16,52
Intervalo	(24, 85)	(18, 76)	(18, 85)
Sexo			
Masculino	23	40	63
Femenino	6	19	25

En la **Tabla 7** se muestran las características del traumatismo craneal en los sujetos del estudio complementario con muestras de plasma recientes, incluida la información relativa al tiempo transcurrido desde el traumatismo craneal hasta la exploración, desde el traumatismo craneal hasta la TC y desde el traumatismo craneal hasta la extracción de sangre, así como información sobre la escala de coma de Glasgow, la evaluación neurológica y los indicios físicos de traumatismo, categorizados según los resultados de la TC de cabeza.

Tabla 7: Características del traumatismo craneal: Estudio complementario con muestras recientes

Característica	Resultado de la TC de la cabeza		Total
	Positivo	Negativo	
N	29	59	88
Tiempo transcurrido desde el traumatismo craneal hasta la TC (horas)			
Media	2,5	2,2	2,3
Mediana	2,0	1,9	1,9
Desviación estándar	1,76	1,39	1,51
Intervalo	(0,7, 8,7)	(0,7, 7,5)	(0,7, 8,7)
Tiempo transcurrido desde el traumatismo craneal hasta la extracción de sangre (horas)			
Media	6,6	4,4	5,1
Mediana	6,0	3,9	4,3
Desviación estándar	2,93	1,96	2,54
Intervalo	(2,3, 11,8)	(2,0, 9,9)	(2,0, 11,8)
Puntuación de coma de Glasgow – N (%)[1]			
13	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)
14	6 (6,8 %)	9 (10,2 %)	15 (17,0 %)
15	22 (25,0 %)	50 (56,8 %)	72 (81,8 %)
Evaluación neurológica - N (%) de sujetos que experimentan:			
Pérdida de consciencia	23 (79,3 %)	37 (62,7 %)	60 (68,2 %)
Confusión	19 (65,5 %)	40 (67,8 %)	59 (67,0 %)
Vómitos[2]	-	-	-

Característica	Resultado de la TC de la cabeza		Total
	Positivo	Negativo	
Amnesia postraumática (APT)	22 (75,9 %)	38 (64,4 %)	60 (68,2 %)
Convulsiones postraumáticas	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Sujetos con intoxicación por drogas cuando acuden al centro	3 (10,3 %)	2 (3,4 %)	5 (5,7 %)
Sujetos con intoxicación por alcohol cuando acuden al centro	6 (20,7 %)	4 (6,8 %)	10 (11,4 %)
Signos físicos - N (%)			
Signos de fractura craneal	9 (31,0 %)	1 (1,7 %)	10 (11,4 %)
Mecanismo de lesión - N (%)			
Aceleración/desaceleración	24 (82,8 %)	41 (69,5 %)	65 (73,9 %)
Golpe en la cabeza	4 (13,8 %)	8 (13,6 %)	12 (13,6 %)
Cabeza contra objeto	24 (82,8 %)	42 (71,2 %)	66 (75,0 %)
Caída	19 (65,5 %)	21 (35,6 %)	40 (45,5 %)

[1] Porcentaje basado en el total de sujetos.

[2] Información no recopilada.

Las estimaciones de rendimiento clínico del análisis i-STAT TBI Plasma del estudio complementario con muestras de plasma recientes se muestran en la **Tabla 8**. De los 88 sujetos analizados, 29 se asociaron a resultados positivos de TC de la cabeza. De estos 29 sujetos, 29 tuvieron un resultado "Elevated" (Elevada) en el análisis i-STAT TBI Plasma (29/29, sensibilidad clínica = 100,0 %). La tasa de falsos negativos (FN) fue del 0 % (0/29). De los 59 sujetos asociados a resultados negativos de TC, 14 presentaron una interpretación "Not elevated" (No elevada) del análisis i-STAT TBI Plasma (14/59, especificidad clínica = 23,7 %). La tasa de resultados falsos positivos (FP) fue del 76,3 % (45/59).

En general, hubo 14 muestras con interpretaciones "Not elevated" (No elevada) del análisis i-STAT TBI Plasma. Las 14 muestras se asociaron a resultados negativos de TC de la cabeza. El valor predictivo negativo (VPN) del ensayo fue del 100 % (14/14).

Tabla 8: Rendimiento clínico: Estudio complementario con muestras recientes

Interpretación del análisis i-STAT TBI Plasma	Resultado de la TC adjudicada		Total
	Positivo	Negativo	
Elevated (Elevada)	29	45	74
Not Elevated (No elevada)	0	14	14
Total	29	59	88

Parámetros de rendimiento clínico	N=88	Intervalo de confianza del 95 %
Sensibilidad clínica	100,0 %	88,3 %, 100,0 %
Especificidad clínica	23,7 %	14,7 %, 36,0 %
Valor predictivo negativo (VPN)*	100,0 %	80,2 %, 100,0 %
Valor predictivo positivo (VPP)*	39,2 %	35,9 %, 43,4 %
Índice de probabilidad negativa (IPN)	0,00	0,00, 0,50
Índice de probabilidad positiva (IPP)	1,31	1,14, 1,56

*VPN y VPP estimados en una prevalencia del 33,0 % de la tasa positiva de TC en sujetos con sospecha de traumatismo craneoencefálico leve. El VPN y el VPP ajustados en una prevalencia del 6 % (comparable con el estudio fundamental) son del 100,0 % (IC del 95 %: 96,9 %, 100,0 %) y del 7,7 % (IC del 95 %: 6,8 %, 9,1 %), respectivamente.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

A continuación se resume el rendimiento típico de los ensayos de GFAP y UCH-L1 en el cartucho i-STAT TBI Plasma con el sistema i-STAT Alinity System.

Precisión

Para evaluar la precisión del ensayo se utilizaron muestras de plasma que representaban nueve (9) niveles de GFAP y siete (7) niveles de UCH-L1 que abarcaban el intervalo notificable, así como los controles i-STAT TBI (L1 y L2). Se llevó a cabo un estudio en un solo centro basado en la directriz EP05-A3 del CLSI [10]. Cada muestra se analizó durante al menos 20 días con dos (2) ciclos al día y dos (2) resultados por ciclo para un total de 80 mediciones por muestra y lote de cartuchos. Los ciclos se separaron durante un mínimo de 2 horas.

En la **Tabla 9** y la **Tabla 10** aparece una estimación de los componentes de variabilidad en los ensayos de GFAP y UCH-L1, respectivamente. El rendimiento de precisión observado mediante los controles i-STAT TBI en 3 lotes de cartuchos se encuentra tabulado en la

Tabla 11.

Tabla 9: Estimación de la precisión del ensayo de GFAP

Muestra	N	Media (pg/mL)	Repetibilidad		Entre ciclos		Entre días		Entre lotes		En el laboratorio	
			SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)
1	238‡	17,0	1,76	10,4 %	0,91	5,4 %	0,61	3,6 %	1,31	7,7 %	2,46	14,5 %
2	238‡	30,8	2,49	8,1 %	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,52	1,7 %	2,55	8,3 %
3	238‡	65,6	3,21	4,9 %	0,87	1,3 %	1,03	1,6 %	0,62	0,9 %	3,54	5,4 %
4	238*§	104,9	3,37	3,2 %	2,08	2,0 %	0,00	0,0 %	1,50	1,4 %	4,24	4,0 %
5	238‡	962,9	22,42	2,3 %	13,61	1,4 %	17,33	1,8 %	21,17	2,2 %	37,90	3,9 %
6	160	2029,5	39,18	1,9 %	26,30	1,3 %	19,10	0,9 %	94,89	4,7 %	107,69	5,3 %
7	240	3139,5	75,98	2,4 %	35,92	1,1 %	49,34	1,6 %	97,09	3,1 %	137,57	4,4 %
8	160*†	5713,3	143,96	2,5 %	42,68	0,7 %	65,72	1,2 %	170,29	3,0 %	236,36	4,1 %
9	159†	7537,2	129,57	1,7 %	133,30	1,8 %	35,89	0,5 %	187,57	2,5 %	266,51	3,5 %

*Se obtuvo un resultado adicional de GFAP debido a la repetición del ciclo a causa de una respuesta de asteriscos en el análisis de UCH-L1.

†un (1) valor atípico eliminado del análisis

‡dos (2) valores atípicos eliminados del análisis

§tres (3) valores atípicos eliminados del análisis

Tabla 10: Estimación de la precisión del ensayo de UCH-L1

Muestra	N	Media (pg/mL)	Repetibilidad		Entre ciclos		Entre días		Entre lotes		En el laboratorio	
			SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)
1	238‡	72,5	4,88	6,7 %	1,73	2,4 %	0,00	0,0 %	3,93	5,4 %	6,50	9,0 %
2	239†	300,1	15,12	5,0 %	5,94	2,0 %	0,00	0,0 %	15,54	5,2 %	22,48	7,5 %

Muestra	N	Media (pg/mL)	Repetibilidad		Entre ciclos		Entre días		Entre lotes		En el laboratorio	
			SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)
3	240	519,9	29,56	5,7 %	1,54	0,3 %	13,38	2,6 %	8,21	1,6 %	33,51	6,4 %
4	238‡	1058,9	56,88	5,4 %	22,59	2,1 %	15,13	1,4 %	33,60	3,2 %	71,44	6,7 %
5	159*	1639,6	91,57	5,6 %	8,72	0,5 %	15,74	1,0 %	28,46	1,7 %	97,56	6,0 %
6	240	2067,4	111,09	5,4 %	54,99	2,7 %	46,01	2,2 %	15,00	0,7 %	133,06	6,4 %
7	239†	2849,7	145,40	5,1 %	100,56	3,5 %	0,00	0,0 %	15,16	0,5 %	177,44	6,2 %

*un (1) resultado no estaba disponible debido a una repuesta de asteriscos

†un (1) valor atípico eliminado del análisis

‡dos (2) valores atípicos eliminados del análisis

Tabla 11: Estimación de la precisión del ensayo de GFAP y UCH-L1 con controles i-STAT TBI

Muestra	N	Media (pg/mL)	Repetibilidad		Entre ciclos		Entre días		Entre lotes**		En el laboratorio	
			SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)
Ensayo de GFAP												
L1	238*§	196,7	9,94	5,1 %	2,69	1,4 %	2,25	1,1 %	5,70	2,9 %	11,98	6,1 %
L2	242*	5153,8	236,89	4,6 %	94,93	1,8 %	28,10	0,5 %	183,00	3,6 %	315,29	6,1 %
Ensayo de UCH-L1												
L1	239†	562,6	29,79	5,3 %	9,57	1,7 %	11,92	2,1 %	13,21	2,3 %	36,00	6,4 %
L2	240	1624,7	90,14	5,5 %	53,68	3,3 %	0,00	0,0 %	32,25	2,0 %	109,76	6,8 %

*Se obtuvo un resultado adicional de GFAP debido a la repetición del ciclo a causa de una respuesta de asteriscos en el análisis de UCH-L1.

†un (1) valor atípico eliminado del análisis

‡dos (2) valores atípicos eliminados del análisis

§tres (3) valores atípicos eliminados del análisis

**Esto hace referencia a estimaciones de precisión calculadas entre lotes de cartuchos. Para este estudio se utilizó un único lote de controles i-STAT TBI.

Linealidad

La linealidad de los ensayos de GFAP y UCH-L1 se estableció utilizando muestras de plasma de diferentes niveles de antígeno que abarcan desde debajo del límite inferior del intervalo notificable hasta encima del intervalo notificable superior, tanto para GFAP como para UCH-L1. El estudio se basó en la directriz EP06-A del CLSI [11]. Se demostró la linealidad para GFAP y UCH-L1 en el intervalo notificable de cada ensayo en el cartucho i-STAT TBI Plasma mediante el instrumento i-STAT Alinity. La ecuación de regresión para el intervalo lineal del ensayo de GFAP es y=1,02x-6,7. La ecuación de regresión para el intervalo lineal del ensayo de UCH-L1 es y=1,04x-17,7.

Tabla 12: Linealidad a través del intervalo notificable

Ensayo	Pendiente	Intersección	r^2
GFAP	1,02	-6,7	0,9985
UCH-L1	1,04	-17,7	0,9869

Límite de cuantización

El límite de cuantización se define como la cantidad más baja de un mensurando en una muestra que se puede medir con imprecisión %CV ≤ 20 %. Se realizó un estudio para determinar el límite de cuantización según la directriz EP17-A2 del CLSI [12]. Los análisis se realizaron en cinco (5) días utilizando cuatro (4) lotes de cartuchos y plasma de donantes normales que contenían seis (6) niveles bajos de GFAP y UCH-L1. El límite de cuantización estimado para el análisis i-STAT TBI Plasma de este estudio fue de 23 pg/mL para el ensayo de GFAP y de 70 pg/mL para el ensayo de UCH-L1.

Efecto gancho de dosis alta

Los ensayos de GFAP y UCH-L1 del cartucho i-STAT TBI Plasma en el sistema i-STAT Alinity System se evaluaron para determinar el efecto gancho de dosis alta. El análisis se ejecutó con muestras de plasma enriquecidas con un alto nivel de antígenos para cada ensayo (>100 000 pg/mL). Cada muestra fue analizada para verificar que la señal medida es mayor que la de un objetivo nominal de GFAP de 10 000 pg/mL y un objetivo nominal de UCH-L1 de 4000 pg/mL. No se observó efecto gancho en los ensayos de GFAP y UCH-L1, ya que las respuestas de señal de las muestras de dosis altas fueron significativamente superiores a 10 000 pg/mL para el ensayo de GFAP y 4000 pg/mL para el ensayo de UCH-L1.

Rendimiento de funcionamiento a temperaturas elevadas

El rendimiento de los ensayos de GFAP y UCH-L1 a temperaturas elevadas se comparó con el rendimiento a temperatura ambiente. En los cartuchos i-STAT TBI Plasma se analizaron las muestras de plasma enriquecidas con antígenos de GFAP y UCH-L1 en concentraciones alrededor de los respectivos valores de corte del ensayo. 116 de los cartuchos se procesaron en una cámara de temperatura a 30,8 °C/87,4 °F y 118 cartuchos se procesaron en un laboratorio a 24,4 °C/75,9 °F. El sesgo y el sesgo porcentual se muestran en la **Tabla 13** a continuación.

Tabla 13: Rendimiento operativo a temperaturas elevadas

N	GFAP				UCHL-1			
	Media (pg/mL)	%CV	Sesgo (pg/mL)	% de sesgo	Media (pg/mL)	%CV	Sesgo (pg/mL)	% de sesgo
116	33,4	7,5	-3,1	-8,6 %	404,0	5,9	-21,8	-5,1 %

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- El análisis i-STAT TBI Plasma no está diseñado para utilizarse como un dispositivo independiente, sino como complemento a otra información clínica para ayudar con la valoración de pacientes que son candidatos para la adquisición de imágenes neurológicas asistenciales habituales.
- Normalmente, un resultado "Not Elevated" (No elevada) se asocia a la ausencia de traumatismos craneoencefálicos agudos. Para el diagnóstico de traumatismos craneoencefálicos agudo se requiere un método de neuroimagen adecuado.
- Este dispositivo está destinado a profesionales sanitarios que trabajan en entornos de laboratorio clínico. El análisis i-STAT TBI Plasma no está diseñado para utilizarse en puntos de cuidado.
- La frecuencia de los resultados suprimidos se ve afectada por la presión atmosférica. Las tasas de resultados suprimidos pueden aumentar a grandes altitudes (con presión barométrica reducida) y pueden volverse persistentes si el análisis se realiza a más de 2286 metros (7500 pies) por encima del nivel del mar. Cuando la falta de disponibilidad de resultados sea inaceptable, Abbott Point of Care recomienda disponer de un método alternativo para evaluar a los pacientes con posible traumatismo craneoencefálico.

- Las muestras de pacientes que han estado expuestos a animales o que han recibido tratamientos o diagnósticos que emplean inmunoglobulinas o reactivos derivados de inmunoglobulinas pueden contener anticuerpos, por ejemplo, HAMA u otros anticuerpos heterófilos, que pueden interferir con los inmunoensayos y producir resultados erróneos [13-19]. Se ha notificado la generación de anticuerpos que pueden causar interferencias en respuesta a infecciones bacterianas [15]. Aunque este producto contiene reactivos que minimizan el efecto de estas interferencias y algoritmos de control de calidad diseñados para detectar sus efectos, la posibilidad de que se produzcan interferencias que provoquen resultados erróneos debe evaluarse detenidamente en casos en los que haya incoherencias en la información clínica.
- El instrumento debe permanecer sobre una superficie plana con la pantalla hacia arriba durante el análisis. El movimiento del instrumento durante el análisis puede aumentar la frecuencia de resultados suprimidos o fallos de verificación de la calidad. La superficie nivelada incluye el funcionamiento del instrumento en la estación base.
- Los resultados del análisis deben evaluarse junto con los síntomas, el examen clínico y otros signos del paciente. Si los resultados no coinciden con la evaluación clínica, la muestra del paciente debe volver a analizarse con otro cartucho.

Factores que afectan a los resultados

Factor	Ensayo	Efecto
Hemólisis	GFAP UCH-L1	Las muestras muy hemolizadas pueden provocar una disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina, un aumento de las interferencias del ensayo y/o fallos de verificación de la calidad. En las muestras hemolizadas se han observado aumentos en la concentración de UCH-L1.
Manipulación de las muestras	GFAP UCH-L1	Antes de procesar las muestras de sangre para obtener el plasma, debe evitarse la mezcla en vórtex y la rotación mecánica de la muestra de sangre. Se ha observado que este tipo de agitación provoca una disminución de la concentración de GFAP y un aumento de la concentración de UCH-L1. Después del procesamiento, el plasma de la muestra debe extraerse con cuidado de los eritrocitos separados; extraiga el tercio superior del plasma separado. Tenga cuidado de no alterar la superficie de contacto de la capa leucocítica situada entre las capas de plasma y de eritrocitos. Se han observado mayores resultados de UCH-L1 al tomar muestras de la capa leucocítica.
Altitud	GFAP UCH-L1	El análisis i-STAT TBI Plasma no se ha evaluado en altitudes superiores a 2286 metros (7500 pies). No se observó ningún impacto en el rendimiento hasta los 2286 metros (7500 pies) de altitud.

Análisis de interferencias

Los estudios de interferencias se basaron en la 3ª edición de la directriz EP07 del CLSI [20]. Las sustancias enumeradas se evaluaron en plasma para cada ensayo. Para las identificadas como interferentes, se describe la interferencia.

Tabla 14: Análisis de sustancias interferentes

Sustancia	Concentración del análisis µmol/L	mg/dL	Ensayo	Interferencias (Sí/No)	Comentarios
Albúmina	150 g/L	15 g/dL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Bilirrubina	684	40	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Bilirrubina (conjugada)	475	40	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Hemoglobina	10 g/L	1000	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Anticuerpo anti-ratón humano (HAMA) [a]	>160x[b]	N/A	GFAP	No	
			UCH-L1	Sí	Máxima concentración probada donde no se observan interferencias: 40x Los análisis por encima de este nivel mostraron resultados reducidos[c]
Intralipid (Intralipid 20 %)	N/A	4747	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Factor reumatoide (FR) [a]	1000 IU/mL	N/A	GFAP	No	
			UCH-L1	Sí	Concentración más alta analizada donde no se observaron interferencias: 500 IU/mL Los análisis por encima de este nivel mostraron resultados reducidos[c]
Triglicéridos [a]	33,88 mmol/L	3000	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Acetaminofén [a]	1324 mmol/L	20,01	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Ascorbato de sodio	298	5,90	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Cafeína	556	10,8	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Clopidogrel [a]	21,4	9 µg/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Dopamina	4,06	0,077	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Etanol	130 mmol/L	600	GFAP	No	
			UCH-L1	Sí	Concentración más alta analizada donde no se observaron interferencias: 65 mmol/L[d] Los análisis por encima de este nivel mostraron resultados reducidos
Eritromicina	188	13,80	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Nicotina	5,97	0,097	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Tartrato de metoprolol [a]	7,3	0,50	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Ácido acetilsalicílico [a]	3,62 mmol/L	65,22	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Cloramfenicol	241	7,8	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Diclofenaco	81	2,58	GFAP	No	
			UCH-L1	No	

Sustancia	Concentración del análisis µmol/L	mg/dL	Ensayo	Interferencias (Sí/No)	Comentarios
Ibuprofeno [a]	2,425 mmol/L	50,0	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Fenitoína	238	6	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Anfetamina [a]	2,39	0,032	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Benzoilecgonina [a]	8,64	2,5 µg/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Clorhidrato de nicardipina	0,97	0,050	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Perclorato EDDP†[a]	0,3308	125 ng/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Metadona	10,3	0,318	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Metacualona [a]	32,36	8,1 µg/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
d-Metanfetamina [a]	1,865	278,4 ng/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Morfina	27,3	0,78	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Oxazepam	15,1	0,432	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Fenciclidina [a]	0,0357	8,7 ng/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Secobarbital	66,8	1,59	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Cocaína [a]	11,406	3,46 µg/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Propoxifeno [a]	9,46	0,32	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Warfarina	243	7,5	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Diazepam	105	3,00	GFAP	No	
			UCH-L1	No	

†2-Etilideno-1,5-dimetilo-3,3-difenilpirrolidina

[a] La concentración del análisis utilizada para esta sustancia no se incluye en la 1ª edición de la directriz EP37 del CLSI [21].

[b] El factor "x" indicado señala el número de veces que hubo más actividad que en una muestra negativa conocida por su capacidad para entrecruzar anticuerpos en un ensayo con ratones.

[c] Una de las cinco muestras enriquecidas por la presencia de HAMA y dos de las cinco muestras enriquecidas por la presencia de RF mostraron un efecto de interferencia. Consulte la nota sobre HAMA u otros anticuerpos heterófilos en la sección "Limitaciones del procedimiento" anterior.

[d] Tenga en cuenta que el nivel de etanol está muy por encima del nivel terapéutico más alto del CLSI de 43,4 mmol/L (200 mg/dL).

Estos datos son representativos y los resultados pueden variar de un estudio a otro debido a los efectos de la matriz. La viscosidad, la tensión superficial, la turbidez, la fuerza iónica y el pH son causas comunes de los efectos de la matriz. Es posible que se encuentren sustancias interferentes distintas de las analizadas. El grado de interferencia en concentraciones distintas de las indicadas no se ha analizado.

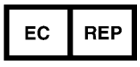
Especificidad analítica

El cartucho i-STAT TBI Plasma es específico para la medición de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCH-L1). En la **Tabla 15** se analizaron las siguientes proteínas con homología significativa de GFAP o UCH-L1 a los niveles fisiológicos más altos conocidos y no se observó que ninguna afectara significativamente a los niveles medidos de GFAP o UCH-L1.

Tabla 15: Prueba de reactividad cruzada

Sustancia	Concentración del análisis pg/mL	Ensayo	Reactividad cruzada (Sí/No)
Queratina tipo II	10 000	GFAP	No
Internexina	77 000	GFAP	No
Medio de neurofilamento	8600	GFAP	No
Neurofilamento pesado	77 000	GFAP	No
Luz de neurofilamento	68	GFAP	No
Periferina	5000	GFAP	No
Desmina	127 000	GFAP	No
Vimentina	354 000	GFAP	No
Hidrolasa C-terminal de ubiquitina L3 (UCH-L3)	354 000	UCH-L1	No

CLAVE DE LOS SÍMBOLOS

Símbolo	Definición/uso
	Almacenar 14 días a temperatura ambiente a 18-30 °C.
	Fecha de caducidad. La fecha de caducidad expresada como AAAA-MM-DD indica el último día en que se puede utilizar el producto.
	Número o código del lote del fabricante. El número de lote aparece junto a este símbolo.
	Suficiente para <n> análisis.
	Representante autorizado en la Comunidad Europea.
	Limitaciones de temperatura. Los límites superior e inferior de almacenamiento se indican junto a los brazos superior e inferior.
	Número de catálogo, número de lista o referencia.
	No reutilizar.
	Fabricante.
	Consulte las instrucciones de uso o el manual del sistema para obtener instrucciones.
	Dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*.

Símbolo	Definición/uso
CE	Conformidad con los requisitos aplicables de la Directiva de la Unión Europea sobre dispositivos de diagnóstico *in vitro* (98/79/CE).
Rx ONLY	Uso exclusivo con receta médica.
i-STAT Alinity ONLY	Para su uso exclusivo con el sistema i-STAT Alinity System.

Información adicional: para obtener información adicional sobre el producto y asistencia técnica, consulte el sitio web de la empresa Abbott en www.globalpointofcare.abbott.

REFERENCIAS

1. Levine Z (2010). Mild traumatic brain injury: Part 1: Determining the need to scan. *Can Fam Physician* 56(4):346-349.
2. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R *et al.* (2009). Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 169(22):2078-2086.
3. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V *et al.* (2018). Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 17(9):782-789.
4. Jones A, Jarvis P (2017). Review of the potential use of blood neuro-biomarkers in the diagnosis of mild traumatic brain injury. *Clin Exp Emerg Med* 4(3):121-127.
5. Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, Schaaf JM, van der Naalt J (2012). GFAP and S100b in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology* 78(18):1428-1433.
6. Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S, Giordano P *et al.* (2012). Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Ann Emerg Med* 59(6):471-483.
7. Tongaonkar P, Chen L, Lambertson D, Ko B, Madura K (2000). Evidence for an interaction between ubiquitin-conjugating enzymes and the 26S proteasome. *Mol Cell Biol* 20(13):4691-4698.
8. Papa L, Lewis LM, Silvestri S, Falk JL, Giordano P, Brophy GM *et al.* (2012). Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J Trauma Acute Care Surg* 72(5):1335-1344.
9. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
10. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline-Third Edition.* CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014
11. CLSI. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003
12. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition.* CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
13. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Bormer OP (2002). Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 48(4):613-621.

14. Boscato LM, Stuart MC (1988). Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 34(1):27-33.
15. CLSI. *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Approved Guidelines .* CLSI document I/LA30-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
16. Kricka LJ (2000). Interferences in immunoassay--still a threat. *Clin Chem* 46(8 Pt 1):1037-1038.
17. Nahm MH, Hoffmann JW (1990). Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin Chem* 36(6):829.
18. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, Goldenberg DM (1988). "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 34(2):261-264.
19. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan AC, Jr. (1985). Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 45(2):879-885.
20. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed.* CLSI document EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
21. CLSI. *Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed.* CLSI supplement EP37. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018

i-STAT and Alinity are trademarks of Abbott.

Abbott Point of Care Inc.
100 and 200 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 • USA

CE IVD

Rx ONLY

©2025 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved.