



FACULTAD DE TECNOLOGIA MEDICA

VERIFICACIÓN DE LA PRECISIÓN Y VERACIDAD DE LAS PRUEBAS DE
COAGULACIÓN EN PRECISA LABORATORIO CLÍNICO – LIMA 2021

Línea de investigación:

Salud Pública

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica
en la Especialidad de Laboratorio y Anatomía Patológica

Autor:

Castillo Dávila, Johan Paolo

Asesor:

Cáceres Torres, Juan Lino

ORCID: 0000-0001-5164-1279

Jurado:

Prado Maggia, Carlos Toribio

Lazón Mansilla, David Félix

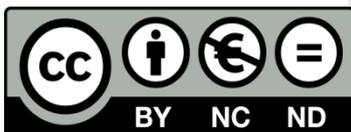
Calderón Cumpa, Luis Yuri

Lima - Perú

2022

Referencia:

Castillo, D. (2022). *Verificación de la precisión y veracidad de las pruebas de coagulación en precisa laboratorio clínico - Lima 2021* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5660>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

VERIFICACIÓN DE LA PRECISIÓN Y VERACIDAD DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN EN PRECISA LABORATORIO CLÍNICO – LIMA 2021

Línea de Investigación: Salud Pública

**Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en la
Especialidad de Laboratorio y Anatomía Patológica**

Autor

Castillo Dávila, Johan Paolo

Asesor

Cáceres Torres, Juan Lino

(ORCID: 0000-0001-5164-1279)

Jurado

Prado Maggia, Carlos Toribio

Lazón Mansilla, David Félix

Calderón Cumpa, Luis Yuri

Lima – Perú

2022

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres y mi hermano, que me apoyaron e impulsaron a realizar este trabajo de investigación, a mi Cucho y mi gordo que todos los días me motivan a seguir estudiando y trabajando.

Agradecimientos

Agradezco a mi familia y a mi asesor Mg. Juan Lino Cáceres Torres, por ayudarme y guiarme en la estructuración de la tesis, así como a mi alma mater la Universidad Nacional Federico Villarreal y sus docentes por formarme como profesional.

INDICE

Resumen.....	6
ABSTRACT.....	7
I. Introducción.....	8
1.1 Descripción y Formulación del Problema	8
1.2 Antecedentes.....	11
1.3 Objetivos.....	17
<i>1.3.1 Objetivo General</i>	17
<i>1.3.2 Objetivos Específicos</i>	17
1.4 Justificación	18
1.5 Hipótesis	19
II. Marco Teórico	20
2.1 Bases Teóricas Sobre el Tema de Investigación	20
III. Método	38
3.1 Tipo de Investigación	38
3.2 Ámbito Temporal y Espacial.....	38
3.3 Variables.....	38
3.4 Población y Muestra	38
3.5 Instrumentos	38
3.6 Procedimiento.....	39
3.7 Análisis de Datos	40
3.8 Consideraciones Éticas	40
IV. Resultados.....	41
V. Discusión De resultados.....	55
VI. Conclusiones.....	56

VII. Recomendaciones	57
VIII. Referencias	59
IX. Anexos	63

Resumen

Las pruebas de hemostasia son requeridas en centros de salud debido a que ayudan en el diagnóstico o establecer un pronóstico en pacientes. Por ello, los resultados son de importancia clínica y el laboratorio debe de asegurar que los mismos reflejen la condición del paciente. Los laboratorios clínicos están muy enfocados en el control de calidad y, como parte del aseguramiento de la calidad, el laboratorio debe garantizar que los analizadores cumplan con las condiciones descritas por el fabricante en la validación del método analítico. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la precisión y veracidad en pruebas de coagulación en el analizador Start Max de Stago. Desarrollar el protocolo EP 15 A3 para verificar los procedimientos. Establecer los requisitos de calidad. Calcular el error total máximo. Establecer el esquema de control de calidad interno para TP, TTPa y fibrinógeno. Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal. La población estuvo conformada por controles internos del analizador en el año 2021, así mismo la muestra será no probabilística por conveniencia. Los resultados obtenidos en todos los analitos evaluados se aceptaron la precisión y veracidad obtenidos frente a las especificaciones establecidos por el fabricante, estableciéndose, además, el requisito de calidad para cada analito y el esquema de control de calidad interno. Se concluye que los analitos evaluados demuestran un desempeño adecuado de acuerdo a la información del fabricante; por lo tanto, son útiles para el diagnóstico, seguimiento y control de pacientes.

Palabras clave: *Precisión, veracidad, pruebas de coagulación, verificación de métodos.*

ABSTRACT

Haemostasis tests are required in health centers because they help in the diagnosis or establish a prognosis in patients. Therefore, the results are of clinical importance and the laboratory must ensure that they reflect the patient's condition. Clinical laboratories are very focused on quality control and, as part of quality assurance, the laboratory must ensure that the analyzers meet the conditions outlined by the manufacturer in the validation of the analytical method. The objectives of this study were to evaluate the precision and veracity of coagulation tests on the Stago Start Max analyzer. Develop the EP 15 A3 protocol to verify the procedures. Establish quality requirements. Calculate the maximum total error. Establish the internal quality control scheme for PT, aPTT and fibrinogen. A descriptive, prospective cross-sectional study was were accepted for the precision and veracity obtained against the specifications established by the manufacturer, establishing, in addition, the quality requirement for each analyte and the internal quality control scheme. It is concluded that the evaluated analytes demonstrate adequate performance according to the manufacturer's information; therefore, they are useful for the diagnosis, follow-up and control of patients.

Keywords: *Precision, truthfulness, coagulation tests, method verification.*

I. INTRODUCCIÓN

Las pruebas de hemostasia que se realizan en el laboratorio orientan y fundamentan el diagnóstico clínico de las enfermedades trombóticas y hemorrágicas, identifican los defectos que las producen y son indicadores para el monitoreo del tratamiento antitrombótico en los pacientes.

El uso de nuevos analizadores, además del mantenimiento de las pruebas para evaluar la coagulación, ha hecho necesaria la aplicación de medidas de control de calidad analítica de forma habitual. Como parte de ello, se deben de llevar a cabo controles internos mediante determinaciones diarias de diferentes indicadores con plasma control a diferentes concentraciones, evaluar mensualmente el coeficiente de variación y, también, el laboratorio deberá de participar en uno o más programas de evaluación externa de calidad. (Pantaleón, 2013).

Por lo expuesto, es importante el control de las variables que intervienen en las pruebas de coagulación, debe tener en cuenta las que intervienen en el procedimiento técnico y esto debe formar parte del control de calidad que se debe llevar a cabo en todos los laboratorios.

Una manera de poder garantizar que los resultados reportados por el laboratorio clínico son confiables, aparte de establecer esquemas de control de calidad interno y externos, es realizar la verificación de métodos analíticos por parte del laboratorio y, de esta manera, se aseguraría el cumplimiento de los requerimientos establecidos por el fabricante del método.

Finalmente, el laboratorio clínico debe de asegurar el máximo nivel permitido para obtener resultados fiables. Esto implica la validación por parte del fabricante y el deber de realizar la verificación de los métodos por parte del laboratorio. (Camaró *et al.*, 2015).

1.1 Descripción y formulación del problema

1.1.1 Descripción del problema

En la actualidad, el laboratorio clínico es uno de los servicios más solicitados por los médicos para poder establecer un diagnóstico o tratamiento para los pacientes y entre muchos de los analitos o pruebas que se realizan es el perfil de la coagulación, el cual ayudará al clínico a determinar enfermedades tromboticas o hemorrágicas.

Para evaluar el estado del sistema de coagulación del paciente se utilizan pruebas globales rutinarias como son el Tiempo de Protrombina (TP), el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) y el Tiempo de Trombina (TP); a estas pruebas se le suma, también, el dosaje de Fibrinógeno y todas ellas constituyen como las pruebas mínimas indispensables para determinar alteraciones en el sistema de la coagulación. (Martunizzo, 2016).

Ahora bien, con el fin de optimizar el procedimiento de las pruebas de coagulación y disminuir gastos y errores analíticos, hoy en día los laboratorios clínicos cuentan con distintos equipos de medición, semi automatizados o automatizados, con sus respectivos reactivos, los cuales antes de ser lanzados al mercado para su uso pasan por un protocolo de validación del método analítico por parte del proveedor de los equipos o reactivos; sin embargo, para poder comenzar a procesar muestras de pacientes muchas instituciones a nivel internacional, como el panel de expertos del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2014), indica que antes de poder usar un método analítico se debería de evaluar su aceptabilidad o verificar el método analítico.

Además, otras instituciones como el Instituto Nacional de Calidad (INACAL, 2018), ente encargado de la acreditación de la ISO 15189:2014 en el Perú, también recomienda realizar un procedimiento de verificación de los métodos ya validados por el fabricante por parte de los usuarios bajo las condiciones del laboratorio; esto con el fin de demostrar que el método analítico tiene las características de desempeño necesarias para la obtención de resultados confiables y, luego de ser verificado el método analítico, este deberá estar en constante monitoreo a través de los programas de control de calidad interno y externo.

Según INACAL (2018), el laboratorio clínico que desee realizar la verificación de los métodos analíticos para optar a la acreditación de la ISO 15189:2014 deberá de contener al menos los siguientes parámetros: Precisión, veracidad, linealidad, estudios de límites inferiores, intervalos de referencia e incertidumbre.

En Precisa Laboratorio Clínico de la sede el Golf, se realizan más de 72000 atenciones anualmente y cuenta con el servicio de Laboratorio Clínico que tiene como objetivo proporcionar resultados confiables y oportunos que faciliten la toma de decisiones en la salud de los pacientes. El laboratorio se caracteriza por procesar muestras de todo tipo de pacientes, desde pacientes pediátricos desde los primeros días de nacidos, niños, adultos y oncológicos, además de las diferentes patologías debido a múltiples factores. Todo esto conlleva a la necesidad de obtener resultados con mayor precisión y exactitud.

Cabe agregar que el área de hemostasia cuenta con un programa de Control de Calidad Interno y Externo y, a la vez, posee un analizador recientemente ingresado al laboratorio, en el cual no se han realizado las acciones de verificación del desempeño (precisión y veracidad que abarca este estudio) del procedimiento de medida de las pruebas de hemostasia tales como tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno, que son medidos en la rutina diaria; es por ello que este estudio realizó la verificación de métodos de las pruebas de coagulación. Esto permitió una mejora continua, generando competencia técnica necesaria para garantizar que las decisiones clínicas se tomen con base en resultados fiables, minimizando así los riesgos en la seguridad del paciente y aumentando la calidad del diagnóstico

Por lo expuesto se plantea la siguiente pregunta general.

1.1.2 Formulación del problema

1.1.2.1 Problema General.

- ¿Cuáles son los resultados de la evaluación de la precisión y veracidad de las pruebas de coagulación frente a las especificaciones del fabricante obtenidas en Precisa Laboratorio Clínico – Lima 2021?

1.1.2.2 Problemas Específicos.

- ¿Cómo ejecutar el protocolo EP15 A3 para verificar los procedimientos de medida en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno?
- ¿Cuál es el requisito de calidad para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y el fibrinógeno?
- ¿Cuál es el error total máximo para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y fibrinógeno?
- ¿Cuál es el esquema de control de calidad interno elegido para el tiempo de protrombina, tiempo de protrombina parcial activado y fibrinógeno?

1.2 Antecedentes

La verificación de métodos analíticos es un procedimiento que está volviéndose parte de la rutina en los laboratorios clínicos debido a que se busca generar un soporte a base de evidencias de que las metodologías usadas cumplen con las especificaciones establecidas por el fabricante y, de esta manera, puedan generar resultados confiables y con impacto clínico para los médicos y para los pacientes.

Es menester precisar que la mayoría de los estudios de verificación se centran en áreas como bioquímica o hematología, pero en el área de las pruebas de coagulación, no se han encontrado muchos estudios realizados.

En el Perú, se cuenta con un estudio realizado por García (2017) titulado *Verificación de la precisión y veracidad en pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógenos, analizador BCS – XP, Siemens Lima Perú*

2015 , el cual es un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal que se plantea los siguientes objetivos: evaluar la precisión y veracidad en las pruebas de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en el analizadores BCS – XP Siemens, seleccionar requisitos de calidad para el tiempo de protombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno, desarrollar el protocolo EP15 A2 para verificar los procedimientos de medida en los analitos mencionados, estimar el error total y planificar el esquema de control de calidad interno. Para este trabajo se aplicó la guía EP15 A2 de CLSI y los controles usados fueron los controles interlaboratoriales Lyphochek coagulation (BIO-RAD) y los datos obtenidos en este estudio fueron los siguientes: el CV% de la precisión en condiciones de repetibilidad para el tiempo de protrombina en el nivel 1 fue 0.5% y en el nivel 2 de 0.6% frente a los CV% en condiciones de repetibilidad del fabricante de 0.75 y 1.2% para cada nivel respectivamente, los CV% de la precisión intermedia obtenida para el tiempo de protrombina para el nivel 1 y 2 fueron de 0.5% y 0.9% respectivamente frente a los CV% de precisión intermedia del fabricante de 1.5% y 2.2% siendo ambas aceptadas para la precisión, en el tiempo de tromboplastina parcial activada se obtuvo un CV% en condiciones de repetibilidad por parte de García de 0.8% y 1.0% tanto para el nivel 1 como para el nivel 2 de los controles respectivamente frente a los CV% en condiciones de repetibilidad del fabricante de 0.6% y 2.0% para la concentración de los controles del nivel 1 y 2 respectivamente, siendo rechazado el nivel 1 debido a que el CV% en condiciones de repetibilidad obtenido por García fue mayor al del fabricante ($0.8\% > 0.6\%$), para la precisión intermedia obtuvo que el CV% para el nivel 1 y 2 fueron de 0.7% y 0.8% para el nivel 1 y 2 de los controles frente al CV% del fabricante de 0.3% y 2.80% para las concentraciones de los controles del nivel 1 y 2 respectivamente, se obtuvo que el nivel 1 fue rechazado tanto en la precisión en condiciones de repetibilidad como en precisión intermedia, sin embargo el nivel 2 fue aceptado; en el fibrinógeno se obtuvo que los CV% en condiciones de

repetibilidad para el nivel 1 y 2 fueron de 2.0% y 2.82% respectivamente frente a los CV% en condiciones de repetibilidad del fabricante de 2.9% y 7.20% siendo los CV% en condiciones de repetibilidad obtenidos por García aceptados al ser menor que los especificados por el fabricante y, también, se obtuvo que el CV% de precisión intermedia obtenidas en el estudio de García fueron de 1.9% y 3.1% para el nivel 1 y para el nivel 2 respectivamente, frente a los CV% de precisión intermedia del fabricante de 1.60% y 3.40%, siendo el CV% del nivel 1 mayor al del fabricante, se aplica el valor de verificación y es aceptado. En el caso de la veracidad, se obtuvo que para el tiempo de protrombina la media de las corridas de los controles fue de 11.825 seg. cayendo dentro del intervalo de veracidad que fue de 11.39 – 12.26 siendo aceptado la verificación para la veracidad en el nivel 1, en el nivel 2 se obtuvo una media de 37.995 seg. cayendo dentro del IV que fue de 36.26 – 39.73 seg. siendo aceptado para el nivel 2; en el tiempo de tromboplastina parcial activada para el nivel 1 se obtuvo una media de 36.599 seg. cayendo dentro del intervalo de veracidad que fue de 35.16 - 38.4 seg. siendo aceptado y para el nivel 2 se obtuvo una media de 107.404 seg. cayendo dentro del IV que fue de 100.60 - 114.21 seg. siendo aceptado la veracidad y para el fibrinógeno se obtuvo que la media de 330.495 mg/dL para el nivel 1 y la media de 150.721 mg/dL para el nivel 2 frente al IV de 307.39 – 353.60 mg/dL para el nivel 1 y el IV de 131.54 – 169.90 mg/dL para el nivel 2 siendo ambas aceptadas para la veracidad.

Angeli et al. (2011) en su investigación *Ensayo de precisión y veracidad de un coagulómetro* tienen como objetivo confirmar que los procedimientos de medida utilizados en el coagulómetro STA COMPACT para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno cumplan con las especificaciones técnicas de desempeño descritas por el fabricante para ello usaron la guía EP15 – A3 recomendada por la CLSI, utilizaron controles interlaboratorios Lyphocheck coagulation que fueron procesados cinco veces al día por 5 días. Los datos obtenidos fueron analizados en Excel, usando el

análisis de varianza ANOVA. Los resultados obtenidos por Angeli et. al (2011) fueron los siguientes; para el tiempo de protrombina en el nivel 1 se obtuvo un CV% de precisión en condiciones de repetibilidad de 1.5% frente al CV% del fabricante de 1.5% siendo aceptado al ser menor o igual, para el nivel 2 se obtuvo un CV% de 1.3%, siendo menor a 2% que es el CV% del fabricante siendo también aceptado, para la precisión intermedia se obtuvo en el nivel 1 un CV% de 1.6% frente al CV% del fabricante de 5%, y para el nivel 2 un CV% de 1.7% frente al CV% del fabricante de 5%, siendo ambas aceptadas; para el tiempo de tromboplastina parcial activada se obtuvo para el nivel 1 y 2 un CV% en condiciones de repetibilidad de 0.7% y 1.3% correspondientemente, siendo menores al CV% del fabricante para el nivel fue 1.5% y para el nivel 2 un CV% de 2%; en la precisión intermedia se obtuvo un CV% en el nivel 1 de 2.7% frente al CV% del fabricante de 5% y para el nivel 2 un CV% de 4.1% frente al CV% del fabricante de 5% siendo ambas aceptadas; en el caso del fibrinógeno se obtuvo un CV% en condiciones de repetibilidad para el nivel 1 de 1.8% frente al CV% del fabricante de 4% y un CV% en condiciones de repetibilidad en el nivel 2 de 2.4% frente al CV% del fabricante de 5%, siendo aceptados; en la precisión intermedia se obtuvo un CV% para el nivel 1 de 2.2% frente al CV del fabricante de 6% y para el nivel 2 Angeli & et al obtuvo un CV% de 2.5% frente al CV% de 6% del fabricante siendo ambas aceptadas al ser menores que los CV% del fabricante. Para la veracidad, se obtuvieron los siguientes resultados: una media para el nivel 1 de 12.5 y una media de 33 para el nivel 2 frente a los intervalos de veracidad de 12.8 – 13.2 para el nivel 1 y 34.0 – 35.3 para el nivel 2, siendo estadísticamente significativos se rechazan y se evalúan desde el punto de vista clínico, siendo la concentración del sesgo 0.48 para el nivel 1 frente al requisito de calidad de 0.98, siendo aceptado, la concentración del sesgo para el nivel 2 fue de 1.63 siendo menor al requisito de calidad de 2.6 y siendo también aceptado desde un punto de vista clínico; para el TTPa las medias obtenidas en el nivel 1 y 2 fueron de 34.2 y 75 correspondientemente, cayendo dentro del intervalo de veracidad que para el nivel 1 fue de 32.5 – 35.5 y para el

nivel 2 de 72.8 – 81.4 siendo ambos aceptados desde el punto de vista estadístico sin necesidad de evaluarlo clínicamente; para el fibrinógeno se obtuvo una media de 305 para el nivel 1 frente a los intervalos de veracidad de 314 – 328, existiendo un sesgo estadísticamente significativo. Se procede a evaluar la concentración del sesgo que fue de 15.68 frente al requisito de calidad de 32.11 siendo aceptado clínicamente al ser el sesgo menor al requisito de calidad, para el nivel 2 se obtuvo una media de 140 frente a los intervalos de veracidad de 140 – 147 siendo aceptados al no tener un sesgo estadístico significativo.

Otros estudios como el realizado en Argentina por Guglielmo et al. (2011) titulado *Verificación de métodos en un laboratorio acreditado y planificación del control de calidad interno* tiene como objetivo aplicar el protocolo EP15 – A2 para verificar el correcto rendimiento de las metodologías evaluadas y diseñar e implementar una estrategia de control de calidad interno, este estudio evalúa los analitos en bioquímica de glucosa, creatinina y lactato deshidrogenasa en el analizador Hitachi modular P 800 Roche. Guglielmo realizó los ensayos correspondientes a la verificación de la precisión y veracidad obteniendo como resultado que en todos los ensayos realizados se cumplieron con las especificaciones estipuladas por el fabricante para cada analito, así también con los requerimientos de calidad elegidos para el error total permitido.

En Ecuador, Suasnavas (2018) con su investigación *Validación del método ECLIA para cuantificación de tiroglobulina en solución de lavado de aguja de aspirado de punción ganglionar cervical en pacientes con cáncer de tiroides tipo papilar del Hospital Oncológico SOLCA, Núcleo-Quito, durante el periodo agosto - septiembre 2018* plantea el objetivo de realizar la verificación de precisión y veracidad de la tiroglobulina en el analizador Cobas e 601 usando las recomendaciones de la CLSI con la guía EP15 – A3 obteniendo un desvío estándar en condiciones de repetibilidad de 0.032 ng/mL siendo el valor estimado por el fabricante < 0.035 ng/mL, obtuvo 0.110 ng/mL en condiciones de precisión intermedia

siendo el valor estimado por el fabricante que fue menor a 0.111 ng/mL, el resultado del sesgo fue de 0.21 ng/mL siendo un sesgo estadísticamente significativo pero clínicamente útil, verificando así las especificaciones técnicas declaradas por el fabricante.

Tanaka et. al (2016) en su investigación titulada *Evaluation of the automated hematology analyzer XN-550 for cerebrospinal fluid cell count* realizaron la evaluación de la precisión por repetibilidad en el área de hematología, realizando mediciones consecutivas del control interno XN Check durante 10 veces y la precisión intermedia midiendo el control interno una vez al día por 20 días consecutivos, los resultados en condiciones de repetibilidad y precisión intermedia fueron aceptables con un coeficiente de variación menor a 10%.

Sotelo (2018) en su investigación de tesis titulado *Desempeño analítico de la prueba de microalbuminuria en un analizador automatizado en el laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – 2017*, realiza un estudio con el objetivo de verificar el desempeño analítico de la prueba de microalbuminuria siguiendo los protocolos de CLSI EP15 – A3 y EP 06 utilizando controles interlaboratoriales. A su estudio también se agregó el cálculo del error total de la prueba y su respectivo valor sigma. Para la precisión en condiciones de repetibilidad y precisión intermedia el estudio fue verificado para ambos niveles. La veracidad estadística y clínica también fue verificado para ambos niveles, el error calculado para el nivel 1 de control fue de 6.2% y para el nivel 2 de 5.9% comprobando que el error total fue menor al requisito de calidad ($T_{ea} = 10 \text{ mg/L}$ o 25%); el valor sigma obtenido para el control nivel 1 fue de 15.4 y para el nivel 2 de 8.8 siendo el nivel 2 el limitante.

Vizcarra (2015) en su trabajo de grado titulado *Desempeño del procedimiento de medida de la hormona estimulante de la tiroides en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren*, tiene como objetivo la evaluación del desempeño del procedimiento de medida de

la hormona estimulante de tiroides mediante 3 niveles de control, obtuvo que la precisión en condiciones de repetibilidad para el nivel 1 fue de 0.001, para el nivel 2 de 0.027 y para el nivel 3 de 0.168; para la precisión intermedia obtuvo para el nivel 1 0.003, para el nivel 2 0.038 y para el nivel 3 0.244 siendo estos valores obtenidos menores a los datos obtenidos por el fabricante, aceptando la verificación del método para la precisión en condiciones de repetibilidad así también como la precisión intermedia. En el caso de la veracidad demostró que la ésta es consistente con la declarada por el fabricante, dado que el valor asignado del fabricante cae dentro del intervalo de verificación para cada uno de los niveles (Nivel1: $LI=0,080 < 0,161 < LS=0,235$; Nivel2: $LI=1,213 < 2,33 < LS=3,448$ y Nivel3: $LI=8,457 < 17,00 < LS=24,553$). El error total aceptable para el procedimiento de medida de TSH según la variabilidad biológica es 24,6%. Se calculó el porcentaje de error total (nivel 1= 15,627; nivel 2= 11,086 y nivel 3=8,465) y se demostró que era menor al error total aceptable para cada uno de los niveles. Se evaluó el desempeño a través de la métrica sigma encontrando que el nivel 1 tenía muy buen desempeño v (sigma=5), el nivel 2 y nivel 3 mostraron un excelente desempeño (sigma 7 y 9 respectivamente).

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

- Evaluar la precisión y veracidad en las pruebas de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en Precisa Laboratorio Clínico – Lima 2021.

1.3.2 Objetivos específicos

- Ejecutar el protocolo EP15 A3 para verificar los procedimientos de medida en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.

- Establecer los requisitos de calidad para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.
- Estimar el error total del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.
- Planificar el esquema de control de calidad interno para las pruebas de tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.

1.4 Justificación

Las decisiones clínicas tomadas por los médicos se basan en aproximadamente el 80% de los resultados emitidos por el laboratorio clínico señalando así la importancia de que el laboratorio clínico pueda emitir resultados confiables (Pérez, 2011).

Moreno y Zamora (2008) nos dicen que los estudios de pruebas de coagulación en los pacientes son pruebas de laboratorios indispensables para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las alteraciones de la hemostasia y es por ello que estas pruebas se consideran de urgencia en muchos centros de salud donde se espera que los resultados entregados por el laboratorio representen in vitro la fisiología por la cual el paciente entra a recibir atención médica.

En el Perú, los laboratorios clínicos están comprometidos en brindar un servicio de calidad tanto a los pacientes como a los médicos que solicitan los diversos tipos de estudios de laboratorio esperando que los resultados emitidos por el laboratorio tengan utilidad clínica que permitan tomar decisiones en base a esos resultados y en Precisa Laboratorio Clínico no se encuentran desligados de este compromiso en cuanto a brindar servicios de calidad se refiere, es por ello que este estudio tiene el fin de realizar la verificación de métodos analíticos cuantitativos para poder asegurar la calidad en los resultados de las pruebas de coagulación.

Este estudio también puede ser usado para el proceso de acreditación de Precisa Laboratorio Clínico en la sede El Golf, ya que uno de los requisitos para la acreditación de laboratorios mediante la ISO 15189 es la verificación de métodos analíticos cuantitativos como ya se hizo referencia anteriormente y, además, puede ser usado como guía para otros que laboratorios implementen estos procedimientos para asegurar sus resultados según las normas establecidas.

1.5 Hipótesis

H0: La evaluación de la verificación de la Precisión y veracidad del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno cumple con las especificaciones técnicas brindadas por el fabricante, presentando un buen desempeño analítico.

H1: La evaluación de la verificación de la Precisión y veracidad del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno no cumple con las especificaciones técnicas brindadas por el fabricante, presentando un mal desempeño analítico.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1 Precisión

Según el Instituto Nacional de Calidad (INACAL, 2018) la verificación de la precisión por parte del usuario se da en función a las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante y/o las especificaciones de calidad analítica adoptada por el laboratorio y el laboratorio debe de evaluar la precisión de un procedimiento en dos condiciones:

- Condiciones de repetibilidad.
- Condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio.

Condiciones de repetibilidad:

- El mismo procedimiento de medida.
- El mismo laboratorio.
- El mismo equipo.
- El mismo operador.
- El mismo reactivo (lote/envase)
- La misma calibración.
- Repeticiones en un intervalo corto de tiempo (dentro de una corrida analítica).

Es lo que comúnmente se conoce como precisión intracorrida o intraserie, en este caso las variables que pueden generar dispersión a nivel de los resultados se encuentran sumamente acotados.

Condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio:

- El mismo procedimiento de medida.
- El mismo laboratorio.
- El mismo equipo.

- El mismo operador o no.
- Repeticiones en un intervalo prolongado de tiempo.

Es muy importante identificar que en un periodo prolongado de tiempo son más las variables que pueden generar dispersión como los cambios de lote de reactivo, calibraciones, cambios en las condiciones ambientales, mantenimientos, reparaciones, etc.

INACAL (2018) nos indica cuales son los materiales que podemos usar para la verificación de la precisión, los cuales son:

- Materiales de referencia.
- Muestras con participación en ensayos de aptitud (PEEC).
- Controles con participación en esquemas intralaboratorio.
- Controles de calidad interno.
- Calibradores.
- Muestras de pacientes.

Para el protocolo de verificación de métodos analitos cuantitativos existen dos tipos de modelos recomendados por INACAL (2018), el recomendado por el CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) que es el protocolo EP15 – A3 y el modelo declarado por James Westgard.

Según el modelo 1 que vendría a ser el protocolo EP15 A3 la manera de trabajo sería de la siguiente forma:

Para Repetibilidad y Precisión Intermedia: Procesar el material de control por quintuplicado (5 réplicas diarias) al menos 2 niveles durante 5 días para obtener 25 mediciones por nivel.

Mediante el test de Grubb's buscaremos datos aberrantes, para el estudio no puede haber más de dos datos aberrantes, si se superan los dos datos aberrantes debe considerarse repetir el estudio o en su defecto contactarse con la casa comercial.

INACAL (2018) nos dice que a partir de estos resultados vamos a calcular el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad (CVR) mediante el análisis de varianza ANOVA.

Para establecer los límites de Grubb's para la evaluación de los datos aberrantes y la consistencia de los mismos se usa la siguiente formula:

$$\text{Límite de Grubb's} = \text{Media} \pm (\text{factor de Grubb's} * \text{DS})$$

Donde:

Media: Promedio de los 25 datos.

Factor de Grubb's: Depende de la cantidad de datos y el número de corridas, para 5 corridas el factor será 3.135.

DS: Desviación estándar de los 25 datos.

Para el modelo 2 según James Westgard se trabaja de la siguiente manera:

Repetibilidad: Procesar cada material de control 20 veces de forma continua o 20 veces en el transcurso del día (24 horas) a partir de estos resultados se calcula la media, desviación estándar y el coeficiente de variación expresado en porcentaje.

Precisión Intermedia: Procesar los materiales de control 20 veces en 20 días diferentes utilizando el mismo lote de control y a partir de estos resultados se tiene que calcular la media, desviación estándar y coeficiente de variación expresado en porcentaje.

INACAL (2018) nos dice que para aceptar la verificación o rechazarla se tendrá que realizar una comparación de los coeficientes de variación tanto para precisión en condiciones de repetibilidad, así como para precisión intermedia, obtenidos en la verificación ya sea por el modelo 1 o el modelo 2, frente a los coeficientes de variación declarados por el fabricante. Si los coeficientes de variación obtenidos en el estudio de verificación son menores o igual al declarado por el fabricante entonces hemos verificado la precisión en condiciones de

repetibilidad y/o precisión intermedia desde un punto de vista estadístico como se ve en la tabla 1.

Tabla 1

Criterio de aceptación de la precisión.

COMPARACION DE CV	CRITERIO DE VERIFICACION
$CVR (\text{Lab}) \leq CVR (\text{Fabricante})$	ACEPTADO (VERIFICADO)
$CVWL (\text{Lab}) \leq CVWL (\text{Fabricante})$	ACEPTADO (VERIFICADO)

Fuente: INACAL (2018)

Sin embargo, si obtenemos que los coeficientes de variación obtenidos por el laboratorio para precisión en condiciones de repetibilidad y precisión intermedia son mayores a los coeficientes de variación declarados por el fabricante, para el modelo 1 según CLSI podemos proceder a comparar nuestros coeficientes de variación con el límite superior de verificación (LSV) de la especificación de desempeño declarada por el fabricante. Si luego de ello nuestro valor es menor o igual al LSV, hemos verificado la precisión en condiciones de repetibilidad y/o precisión intermedia desde un punto de vista estadístico, pero, si nuestro valor resulta ser mayor al LSV de la especificación de desempeño declarada por el fabricante podemos decir que la verificación ha sido rechazada desde un punto de vista estadístico como se ve en la tabla 2.

Tabla 2

Criterio de rechazo de la precisión.

COMPARACIÓN DE CV VS LSV	CRITERIO DE VERIFICACIÓN
$CVR (\text{Lab}) \leq LSV (\text{Fabricante})$	ACEPTADO (VERIFICADO)
$CVWL (\text{Lab}) \leq LSV (\text{Fabricante})$	ACEPTADO (VERIFICADO)

$CVR (\text{Lab}) \geq LSV (\text{Fabricante})$ RECHAZADO

$CVWL (\text{Lab}) \geq LSV (\text{Fabricante})$ RECHAZADO

Fuente: INACAL (2018)

Para el modelo de verificación de la precisión número 2, si el CV obtenido para la precisión en condiciones de repetibilidad y/o precisión intermedia es mayor a los CV establecidos por el fabricante, la verificación queda rechazada.

2.1.2. Veracidad

El Instituto Nacional de Calidad (INACAL, 2018) en su directriz para la verificación de los procedimientos de análisis cuantitativos en los laboratorios clínicos nos dice que la verificación de la veracidad se da en función de conocer el bias (error sistemático) que alcanza el laboratorio para el analito evaluado; la comparación se realizará por estudios de comparación con muestras de pacientes, por grupo par y/o programas de evaluación externa.

Otros protocolos de verificación de veracidad son de interés cuando es posible disponer del valor verdadero del mensurando a través de un valor de referencia (material de referencia certificado) o cuando se establece el valor de referencia en base a otro método de medición o mediante la preparación de muestras a concentraciones conocidas.

INACAL (2018) dice que para realizar la verificación de la veracidad se requieren al menos 02 materiales como mínimo, en este caso se pueden dar dos situaciones:

- Muestras para realizar la comparación de métodos; muestras de pacientes en concentraciones críticas de decisión médica.
- Muestras para evaluar precisión y veracidad con los mismos datos; materiales de referencia, PEEC, controles con participación en esquemas intralaboratorios, calibradores, control de calidad interno, muestras de pacientes con valor obtenido con un procedimiento de referencia.

En caso de que se use materiales de control se recomienda que estos seas conmutables a la matriz de las muestras según el uso previsto; en este caso también se deberá de contar con la estimación del valor asignado al material de control y en ambos casos es importante que el material escogido esté próximo o tenga concentraciones a nivel de decisión médica.

INACAL (2018) recomienda que para realizar el protocolo de verificación se cuenta con la guía de la CLSI el EP15-A3 “Verificación por el usuario de la precisión y estimación del sesgo”, para este protocolo se recomienda utilizar los resultados ya obtenidos para la verificación de la precisión.

2.1.2.1 Aspectos Críticos en la Selección de los Materiales. Se recomienda contar con concentraciones preferentemente próximo a los niveles de decisión médica o límites de referencia o simplemente ubicarse en regiones de referencia normal o patológico.

Se debe buscar la incertidumbre (se_{RM}) asociada a la asignación del valor verdadero eligiendo entre los distintos materiales a usarse, según la tabla 3.

Tabla 3

Incertidumbre asociada a los materiales evaluados.

Material	Valor Evaluado	Se_{RM}
Materiales de referencia (IFCC, NIST, JCTLM).	Valor asignado en el certificado	$U/k, uc, IC (99)$ – 95%)
Materiales de control interno con participación en programas interlaboratoriales.	Media acumulada de grupo par de comparación.	SDg/\sqrt{Ng}
Materiales de evaluación externa de la calidad o pruebas de aptitud (EQA/PT)	Valor asignado a la encuesta usualmente media del grupo par de comparación.	SDg/\sqrt{Ng}

Materiales comerciales de control interno.	Valor asignado en el inserto.	Cero (0)
--	-------------------------------	----------

Fuente: INACAL (2018)

U: Incertidumbre expandida; k: factor de cobertura; uc: Incertidumbre asociada; IC: Intervalo de confianza.

SDg: Desvío estándar del grupo de comparación.

Ng: Cantidad de participantes del grupo de comparación.

A partir de los 25 datos del protocolo EP-A3, se calcula la media y su error estándar (se_x).

$$Se_x = \sqrt{1/nRun [S^2_{WL} - (nRep - 1/nRep) S^2_R]}$$

Donde:

S_{WL}: Desviación estándar en condiciones de precisión intralaboratorio.

S_R: Desviación estándar en condiciones de repetibilidad.

nRun: Número de corridas.

nRep: Numero de replicaciones por día.

Fórmula alternativa:

Si se conocen S_{WL} y los grados de libertad para la media (df_x), se puede calcular se_x con la siguiente formula.

$$Se_x = S_{WL} / \sqrt{df_x + 1}$$

El laboratorio debe de evaluar la veracidad estadística, la consistencia de los datos y la veracidad clínica.

2.1.2.2 Veracidad Estadística. Obtener la mejor estimación del valor verdadero de la muestra o valor evaluado (TV, true value).

Estimar el intervalo de verificación (IV) para el valor evaluado:

$$\text{Intervalo Verificación 95\% (IV}_{95\%}) = TV \pm t^* se_c$$

$$Se_c = \sqrt{Se_x^2 + Se_{RM}^2}$$

Donde:

TV: Valor evaluado o mejor estimación del valor verdadero de la muestra.

T Student 95%: dfc (grados de libertad combinados).

Sec: Error estándar combinado.

- Verificar si la media del laboratorio está incluida dentro del intervalo de verificación al 95% del TV según la tabla 4.

Tabla 4

Tabla de criterio de aceptación de la media de laboratorio.

Media del laboratorio	Verificación estadística de la veracidad
Dentro del IV 95%	Aceptado
Fuera del IV 95%	Rechazado

Fuente: INACAL (2018)

2.1.2.3 Consistencia de Datos. INACAL (2018) nos recomienda que para demostrar que el experimento tiene la precisión suficiente y el número de repeticiones para detectar el sesgo clínicamente significativo se debe de considerar:

- Estimar la incertidumbre combinada expandida (IV/2), que se obtiene del intervalo de verificación hallado para la veracidad estadística dividiéndolo entre 2.
- Estimar el sesgo máximo permitido considerando el 50% del requisito de calidad expresado en unidades de concentración (Esa c).
- Verificar que la incertidumbre combinada expandida no supere el sesgo máximo permitido (Esa c) como se observa la tabla 5.

Tabla 5

Consistencia de datos para Sesgo.

IV 95%/2	Sesgo clínico
-----------------	----------------------

\leq Esa c	Detectado
$>$ Esa c	No detectado

Fuente: INACAL (2018)

2.1.2.3 Veracidad Clínica. Estimar el sesgo del procedimiento de medida en unidades de concentración.

$$\text{Sesgo } c = \text{Media} - \text{Valor evaluado.}$$

Comparar el sesgo con Error sistemático permitido en unidades de concentración (Esa) como en la tabla 6.

Tabla 6

Comparación del sesgo con el error sistemático.

Sesgo	Evaluación del sesgo
\leq Esa c	Sesgo clínicamente no significativo
$>$ Esa c	Sesgo clínicamente significativo

Fuente: INACAL (2018)

2.1.2.4 Criterios de Aceptabilidad.

Tabla 7

Criterios de aceptabilidad de Veracidad.

Criterio	Veracidad Estadística	Consistencia de Datos	Veracidad Clínica
Verificación Aceptada	Aceptada	Aceptada	Aceptada
Verificación Aceptada	Rechazada	Aceptada	Aceptada
Verificación Rechazada	Aceptada	Aceptada	Rechazada
Verificación Rechazada	Rechazada	Rechazada	Rechazada

Fuente: INACAL (2018)

2.1.3 Requisitos de Calidad

La Asociación Peruana de Gestión de Calidad en Laboratorios Clínicos (ASPEGC, 2020) nos dice que los requisitos de calidad son especificaciones acerca de la tasa máxima de error que puede ser permitida en un método analítico sin invalidar la utilidad clínica del resultado, definen la calidad necesaria para el producto básico del laboratorio que son los resultados de pacientes y puede expresarse de tres formas:

- Máximo error sistemático permitido: (Ejemplo: BIAS).
- Máximo error aleatorio permitido: (Ejemplo: Valores para SD o CV%).
- Máximo error permitido “TEa”.

El Vocabulario Internacional de Metrología (VIM, 2012) en su tercera edición nos dice que los conceptos para los errores son:

2.1.3.1 Error sistemático. Componente del error de medida que en mediciones repetidas permanece constante o varía de manera predecible.

2.1.3.2 Error aleatorio. Componente del error de medida que en mediciones repetidas varía de manera impredecible

2.1.3.3 Error total máximo. Valor extremo del error de medida con respecto a un valor de referencia conocido, permitido por especificaciones o reglamentaciones para una medición, instrumento o sistema de medida dado.

Estos errores deben de establecerse antes de comenzar a realizar la evaluación del método.

Los requisitos de calidad están agrupados en tres modelos en base a sus jerarquías según la conferencia de Milán del año 2014:

- Modelo 1: Con base en el efecto del rendimiento analítico sobre los resultados clínicos.
- Modelo 2: Sobre la base de los componentes de la variación biológica del mensurando.

- Modelo 3: Con base en el estado de arte.

También existen regulaciones internacionales que son especificaciones propias para cada país que son de carácter obligatorio en el país donde rigen, como el RiliBÄK en Alemania, CLIA en EE. UU, RCPA en Asia y Australia y Qualab en Suiza.

2.1.4 Pruebas de coagulación

Las pruebas de coagulación son pruebas de laboratorio que buscan replicar *in vitro* la activación del sistema de coagulación y evaluar la funcionalidad del mismo, lo que permite orientar y fundamentar el diagnóstico clínico. Las pruebas comunes son el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina, estas pruebas son útiles para detectar las deficiencias congénitas o adquiridas en los factores de la coagulación, de allí que estas pruebas se usan para el estudio de enfermedades hemorrágicas.

Las pruebas para evaluar la coagulación emplean plasma fresco citratado, el cual debe de ser empleado lo antes posible y mantenerse a una temperatura fría sin estar en contacto con el hielo, la muestra para el proceso de las pruebas de coagulación debe de encontrarse a una concentración de 3.8% con citrato de sodio, en una relación de 1:9 con la sangre obtenida e inmediatamente se debe de centrifugar a 1400 g durante 15 a 20 minutos para obtener plasma pobre en plaquetas. (Guerrero y López, 2015).

2.1.4.1 Tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina o test de Quick es el tiempo que tarda en coagular el plasma de un paciente al añadirle reactivos que contienen tromboplastina y fosfolípidos. Este reactivo se une al factor VII del plasma y activa la vía extrínseca (factores VII, X, V y II) de la coagulación.

El factor II es la protrombina que una vez que interactúa con el reactivo se convierte en trombina y actúa sobre el fibrinógeno convirtiéndolo en fibrina formándose así el coagulo.

Cuando disminuye cualquiera de los factores de coagulación de la vía extrínseca aumenta el TP, también puede haber un aumento del TP por el uso de inhibidores de la

coagulación. Aunque el TP se mide en segundos los resultados pueden ser reportados de cuatro maneras distintas:

- Resultado expresado en segundos: Depende del reactivo utilizado e incluso del lote del reactivo.
- Resultado expresado como RATIO (RAZON): Es el cociente entre el TP del paciente evaluado y el TP de un paciente sano.
- Resultado expresado como TASA: No tiene utilidad clínica y en la actualidad ya no se reportan resultados de esta manera.
- Resultado expresado como Ratio Internacional Normalizado (INR): Se usa para el seguimiento de pacientes con tratamientos de anticoagulantes orales y se hizo necesario debido a la distinta sensibilidad de las tromboplastinas comerciales usadas como reactivos. Cada tromboplastina comercial tiene un índice de sensibilidad internacional (ISI) que se obtiene al comparar con una tromboplastina patrón de la OMS. El ISI interviene en el cálculo de la INR de la siguiente manera:

$$\text{INR}=\text{RATIO}^{\text{ISI}}$$

El tiempo de protrombina es usualmente usado para evaluar los factores de la coagulación de la vía extrínseca, la mayoría de estos factores son vitamina k dependientes y de síntesis hepática, por lo que su estudio también se realiza para la evaluación hepática y para controlar el tratamiento con anticoagulantes cumarínicos; sin embargo, el TP no es sensible para el déficit de factores VIII, IX, XI y XII. (Veliz y Yachachin, 2017).

2.1.4.2 Tiempo de tromboplastina parcial activada. Duboscq y Kordich (2012) nos dicen que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es una prueba que evalúa la normalidad o alteración en los factores de la vía intrínseca del mecanismo de la coagulación.

La expresión tromboplastina parcial se refiere a los componentes fosfolipídicos de la tromboplastina, los cuales son extraídos con cloroformo.

La tromboplastina parcial o cefalina (fosfolípido) va a interactuar con un activador y el calcio que promueven la formación de trombina en el plasma del paciente en estudio, el activador en su mayoría es el caolín, celita sílice o ácido elágico.

Como se dijo anteriormente, esta prueba evalúa los factores intrínsecos de la coagulación los cuales son XII, XI, IX, VIII, X, V y I (fibrinógeno) dando valores anormales cuando algunos o varios de los factores se encuentran alterados. El fibrinógeno llega a alterar la prueba cuando la concentración se encuentra muy baja más o menos en 50 mg/dl, aunque este valor va a depender también del método usado para la detección de la red de fibrina.

Para esta prueba se tienen distintos tipos de reactivos de casas comerciales los cuales tienen distintas sensibilidades para detectar alteraciones leves de los factores que en ellas intervienen, así como la presencia de inhibidores (tipo lúpico o específico de factores) o de heparina presente en la muestra de los pacientes en estudio.

Esta variación de sensibilidad se debe a las distintas fuentes para obtener los fosfolípidos usados en los reactivos, a los distintos activadores y estabilizadores utilizados en la preparación. Los valores obtenidos también son dependientes del sistema de medición ya sea manual, fotópico o electromecánico.

El TTPa presenta valores alterados al debido a:

- Disfunción hepática
- Anticoagulantes orales,
- Anticoagulantes con heparina no fraccionada.
- Déficits congénitos de factores
- Presencia de inhibidores adquiridos
- Presencia de paraproteínas.

2.1.4.3 Fibrinógeno. Cortina (2016) afirma que el fibrinógeno es una glucoproteína con propiedad globulares y de proteínas fibrosas, es sintetizada en el hígado a una razón de

1.7 – 5.0 g/día, en el plasma se encuentra a concentraciones altas (oscila entre 2.5 – 3.0 mg/mL) respecto a los otros factores de la coagulación su concentración, representa el 2.0% de las proteínas presentes en el plasma e incluso se encuentra en los gránulos de las plaquetas.

El fibrinógeno tiene un papel preponderante en la hemostasia primaria y secundaria, al mismo tiempo interviene en los mecanismos que se oponen a las infecciones por agentes patógenos; por otra parte, es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

El método más usado para la medición de fibrinógeno es el método de Clauss, el cual expresa la concentración de fibrinógeno en g/L y en ella se induce la formación de fibrina a partir de la mayoría de los monómeros polimerizables de la muestra diluida mediante el uso de una gran cantidad de trombina exógena (generalmente 100UI/mL), se realiza una curva de calibración con la que se interpola el tiempo en segundos que la muestra estudiada se demora en formar el coágulo. En la actualidad, es el método de más fácil estandarización y control en el laboratorio.

2.1.5 Analizador start max de stago

2.1.5.1 Uso provisto y descripción del analizador. Heikkilä, et al. (2019) nos dicen que el analizador Start Max de Stago es un coagulómetro semiautomatizado que cuenta con un sistema de detección de viscosidad mecánica insensible a plasmas coloreados y con máxima precisión en coágulos débiles.

Las pruebas que realiza el analizador semi automatizado Start Max Stago como se ve en la figura 1 son las siguientes: Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno, tiempo de trombina, tiempo de reptilasa y el distinto dosaje de factores de coagulación y proteínas que intervienen en el sistema de coagulación.

Figura 1

Analizador Start Max de Stago

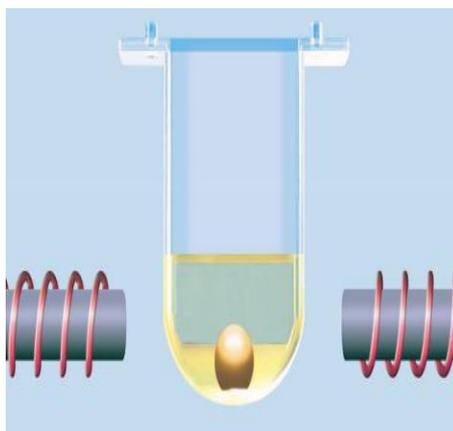


Fuente: (Clinical laboratory int. 2020)

2.1.5.2 Principio de medición. El analizador mide el aumento de la viscosidad del plasma después de que se agrega el reactivo en la cubeta de reacción, cada lado de la cubeta tiene una bobina electromagnética que forma un campo magnético, dentro de la cubeta hay una bola de metal que se mueve de un lado a otro en el campo magnético ya formado, a medida que la viscosidad del plasma aumenta el movimiento de la bola se va volviendo más lento y finalmente cesa por completo. En la figura 2 se muestra un diagrama esquemático del principio de medición patentado. La hemolisis, ictericia y/o lipemia no interfieren en el método de medición.

Figura 2

Principio de medición del analizador Start Max de Stago.



Fuente: (Duboscq, 2015)

2.1.6 Control de Calidad

El control de calidad es la herramienta utilizada para estudio de los errores que pueden presentarse en el laboratorio; estos errores serán detectados a través de los procedimientos establecidos por el laboratorio para así también poder minimizarlos.

La calidad es una obligación que tienen todos los laboratorios clínicos con sus usuarios y son muchas las recompensas de un buen programa de garantía de calidad, una de ellas es la mayor productividad con menores repeticiones de pruebas y, como consecuencia de esto, se generan menos costos Delgadillo et al. (2009).

El sistema de control de calidad tiene dos componentes básicos los cuales son el Control de Calidad Interno y el Control de Calidad Externos.

2.1.6.1 Control de Calidad Interno. Prada *et al.* (2016) nos comenta que históricamente se conoce que el control de calidad interno es el conjunto de actividades realizado por el personal del laboratorio para ir controlando y verificando de forma continua que el trabajo realizado y los resultados emitidos se están obteniendo de forma correcta, en términos más actuales sería el control de los procedimientos para monitorizar la calidad de los resultados de manera que se asegure el cumplimiento de los requisitos clínicos.

Habitualmente el control de calidad interno utiliza 2 a 3 niveles de controles a distintas concentraciones, pero con el mismo lote hasta su caducidad.

Existen 2 variedades de control interno de la calidad:

- Control interno de la calidad con gestión interna, En este modelo la gestión o tratamiento estadístico de los resultados de control se realizan única y exclusivamente con los datos obtenidos por el propio laboratorio, en este modelo también se recomienda que los materiales de control sean independientes, es decir que la fabricación de los controles sea independiente del proveedor del sistema analítico, los objetivos para este modelo son el de decidir si se acepta o rechaza la serie analítica, así como obtener cálculos periódicos de imprecisión, los datos

obtenidos por estos controles no deberían de usarse para conocer el error total del mensurando dado que los datos referidos por el fabricante son solo concentraciones de referencia.

- Control interno de la calidad con gestión externa: En este modelo la gestión de los resultados de los controles se realiza con los datos obtenidos por el propio laboratorio y los procedentes de otros laboratorios que emplean el mismo material de control, al igual que en el modelo anterior se recomienda que los controles utilizados en el control de calidad sean de fabricación independiente al del proveedor de sistema analítico, los objetivos del control de calidad interno con gestión externa son los mismo que el de gestión interna, esta gestión está fundamentado en que el fabricante de los controles independientes dan como un valor añadido el reporte mensual de los controles con información como el desvío estándar, la media y el coeficiente de variación obtenidos por el propio laboratorio, el laboratorio con el mismo método e instrumento que vendría a ser el grupo par y por todos los laboratorios, también ha sido denominado como control interno – externo.

2.1.6.2 Control de Calidad Externo. Carbajales et al. (2002) aseguran que el control externo de la calidad (CCE) o valoración externa de la calidad puede definirse como la exactitud analítica en un laboratorio, mediante la comparación de la medida del analito evaluado ante los resultados de otros laboratorios con características semejantes, los procedimientos y metodologías descritas para llevar a cabo un Esquema de Valoración Externa de la calidad de los laboratorios clínicos han sido muy variados. Sin embargo, la Federación Internacional de Química Clínica ha definido sus objetivos claramente, los cuales son:

- Conocer el estado de calidad de los componentes evaluados.

- Proveer datos comparativos
- Actuar como complemento de Control de Calidad Interno (CCI).
- Estimular a los laboratorios a mejorar su calidad de manera sistemática.
- Proporcionar los valores de consenso para un lote dado de un material control.

En 1979 la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud, convocó a un grupo de trabajo para considerar en detalles las medidas para valorar el comportamiento de la calidad de los laboratorios clínicos en países con diferentes sistemas de salud. En el informe se concluyó que los gobiernos debían de garantizar que sus laboratorios clínicos fueran adecuadamente controlados o valorados, pero esta valoración debería de ser confiada a grupos de profesionales competentes los cuales deben de aplicar métodos científicos de evaluación.

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

Descriptivo, prospectivo de corte transversal.

3.2 Ámbito temporal y espacial

3.2.1 Ámbito temporal

El presente trabajo se realizó en un tiempo de 1 mes del presente año (2021).

3.2.2 Ámbito espacial

El presente trabajo se realizó en Precisa Laboratorio Clínico sede El Golf ubicado en el distrito de San Isidro, Lima, Perú.

3.3 Variables

- Pruebas de coagulación.
- Precisión y veracidad.

3.4 Población y muestra

3.4.1 Población

En el estudio se usó como población los controles internos del analizador Start Max, los cuales son el control normal y el control patológico, brindados por la casa comercial Stago.

3.4.2 Muestra

En el estudio la muestra se obtuvo, según el protocolo EP15 – A3, mediante cinco mediciones de cada nivel de control durante 5 días, obteniendo 25 mediciones por cada nivel.

3.5 Instrumentos

Se usó el protocolo EP15-A3 recomendado por CLSI para la verificación de la precisión y estimación del sesgo por el usuario.

3.5.1 Materiales y equipos

Para el estudio se hizo uso del analizador Start Max de Stago, así como el uso de micropipetas automáticas calibradas para la reconstitución y procesamiento de los controles.

3.6 Procedimiento

Se solicitó los permisos pertinentes a las autoridades de Precisa Laboratorio Clínico de la sede El Golf, para la realización del proyecto, se identificó el estado del equipo y el grado de participación del personal en cada proceso.

Se realizó el análisis de documentos y registros para la justificación del estudio, entre ellos insertos de reactivos, controles y calibradores usados en el proyecto, resultado históricos de control interno para cada prueba, registro de calibraciones, registro de medidas correctivas, registro de mantenimientos preventivos y correctivos, registro de temperaturas del equipo y área analítica.

El investigador usó los controles de primera opinión Control normal y Control patológico brindados por la casa comercial, para ser usados como parte del control interno de calidad, así como los reactivos del equipo semi automatizado de hemostasia Start Max, para el inicio de la recolección de datos.

Se realizó la recolección de datos de controles internos según el protocolo de la CLSI EP 15 A3, en condiciones de Repetibilidad y precisión intermedia, así también como para la verificación de la veracidad.

Condiciones de Repetibilidad:

- El mismo procedimiento de medida
- El mismo laboratorio
- El mismo equipo
- El mismo operador
- El mismo reactivo (lote/ envase) y la misma calibración
- Repeticiones en un intervalo corto de tiempo (dentro de una corrida analítica)

Condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio:

- El mismo procedimiento de medida
- El mismo laboratorio
- El mismo equipo
- El mismo operador o no
- Repeticiones en un intervalo prolongado de tiempo.

3.7 Análisis de datos

Para el análisis de datos se usó la herramienta de Excel el análisis de varianza (ANOVA) para el cálculo de los coeficientes de variación y el formato brindado por GMigliarino en la pagina GMonitor, el cual se encuentra validado usando los ejemplos de la guía de CLSI EP15 A3.

3.8 Consideraciones éticas

La presente investigación salvaguarda, en primer lugar, la propiedad intelectual de los autores, citándolos apropiadamente y precisando las fuentes referenciales; en segundo lugar, salvaguarda que los resultados serán obtenidos mediante procedimientos sin subjetividad del autor.

IV. RESULTADOS

Los datos recolectados del estudio se realizaron según el protocolo EP15 A3 durante 5 días desde el 8 de febrero de 2021 hasta el 12 de febrero de 2021, se juntaron 25 puntos por cada nivel para cada analito, el lote de control tanto normal como patológico usado para los 5 días para los 3 analitos evaluados fue el 256963, no hubo cambio de lote de reactivos durante el protocolo EP15 A3, tampoco hubo calibraciones durante el tiempo de protocolo, se respetó los mantenimientos recomendados por el proveedor del analizador, como limpieza del equipo, los registros de temperatura y almacenamiento de reactivos.

4.1 Tiempo de protrombina

Para el TP se usó el reactivo de lote 257461, se obtuvo los siguientes resultados:

4.1.1 Precisión

Después de juntarse los 25 datos para cada nivel (5 puntos por cada día) se realizó el filtro de datos aberrantes mediante el filtro de Grub's, no se evidenció ningún dato aberrante en los 2 niveles, se realizó el cálculo de los coeficientes de variación en condiciones de repetibilidad como el coeficiente de variación intralaboratorio, se obtuvo los siguientes resultados como se ve en la tabla 8 para el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad comparándolos con los coeficientes referidos por el proveedor:

Tabla 8

Precisión de Repetibilidad de Tiempo de Protrombina.

Nivel	CV% de Repetibilidad	Especificaciones del Fabricante
Normal	1.2%	1.5%
Patológico	1.2%	1.9%

Fuente: Propia

Los coeficientes de variación obtenidos en el estudio en condiciones de repetibilidad tanto para el nivel normal como el patológico son menores a las declaradas por el fabricante, siendo aceptadas.

Los resultados obtenidos para evaluar el coeficiente de variación intralaboratorio frente a las especificaciones del proveedor se encuentran en la tabla 9:

Tabla 9

Precisión Intralaboratorio de Tiempo de Protrombina.

Nivel	CV% Intralaboratorio	Especificaciones del Fabricante
Normal	1.7%	5.0%
Patológico	2.9%	5.0%

Fuente: Propia

Los resultados obtenidos en el estudio demuestran ser menores a las especificaciones del fabricante, siendo los resultados aceptados para el coeficiente de variación intralaboratorio, esto indica que el desempeño analítico expresado en condiciones de coeficientes de variación es aceptado tanto para repetibilidad como para intralaboratorio en ambas concentraciones de los controles para el analito de Tiempo de Protrombina.

4.1.2 Veracidad

Para la verificación de veracidad se realizó la estimación del sesgo, mediante los 25 puntos ya recolectados en el protocolo de verificación de precisión, se realizó el cálculo de la media de los datos para el nivel normal y nivel patológico, estos resultados fueron comparados frente a el límite inferior y el límite superior estimado con un IC del 95% obtenido a partir de la media de los controles asignados en el inserto, los datos se encuentran en la tabla 10.

Tabla 10

Veracidad estadística de Tiempo de Protrombina.

Nivel	Media	Intervalo Inferior	Intervalo superior
Normal	13.376	13.212	13.787
Patológico	23.512	23.031	24.968

Fuente: Propia

Los datos obtenidos para ambos niveles están dentro de los límites de intervalo inferior y superior lo que indica que la veracidad está siendo aceptado estadísticamente y clínicamente, para la verificación de la veracidad clínica se usó como Requisito de Calidad a CLIA con 15% como error total máximo permitido, se obtuvieron los siguientes resultados mostrados en la tabla 11.

Tabla 11

Veracidad clínica de Tiempo de Protrombina.

Nivel	Esa (c)	Sesgo (c)	Sesgo %
Normal	1.01	0.12	0.9
Patológico	1.80	0.49	2.0

Fuente: Propia

Los resultados demuestran que el sesgo tampoco es significativo clínicamente por lo que la verificación de la exactitud queda aceptada para el tiempo de protrombina.

4.1.3 Requisito de calidad

El requisito de calidad usado para este estudio para el analito de Tiempo de Protrombina es el de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) que nos indica que es el 15%.

4.1.4 Error total

Para el cálculo del error total se realizó la siguiente fórmula:

$$\text{Error Total} = \% \text{bias} + 2\text{CV}$$

Por lo tanto, el error total del nivel 1 para el tiempo de protrombina sería el siguiente:

$$\text{Error total} = 0.9 + 2(1.7)$$

$$\text{Error total} = 4.4\%$$

El error total para el nivel 2 para el tiempo de protrombina es el siguiente:

$$\text{Error total} = 2.0 + 2(2.9)$$

$$\text{Error total} = 7.7\%$$

El error total considerado es el del nivel 2 debido a que es el mayor error presentado en el desempeño del tiempo de protrombina.

4.1.5 Esquema de control de calidad interno para tiempo de protrombina

Para realizar la planificación del esquema de control de calidad interno se usó el error total mayor entre el nivel 1 y el nivel 2, el error total usado fue el del nivel 2 con un 7.73% de error total, se realizó el cálculo para la métrica sigma y se hizo uso de las gráficas de métrica sigma, según el desempeño sigma se escogió las reglas de control bajo los siguientes criterios:

- Una monorregla antes que una multirregla.
- En menor número de corrida de controles a realizarse.
- La regla que brinde la mayor detección de error.
- La regla con menos probabilidad de falso rechazo.

Entonces bajo los criterios mencionados se obtuvo lo siguiente:

4.1.5.1 Cálculo de métrica sigma.

$$\text{Métrica Sigma} = (\% \text{TEa} - \% \text{Sesgo}) / \% \text{CV}$$

El cálculo de la métrica sigma se realizará para el nivel 2 debido a que fue el nivel que presenta el desempeño más bajo; por lo tanto, es el que establecerá que reglas de control se usará.

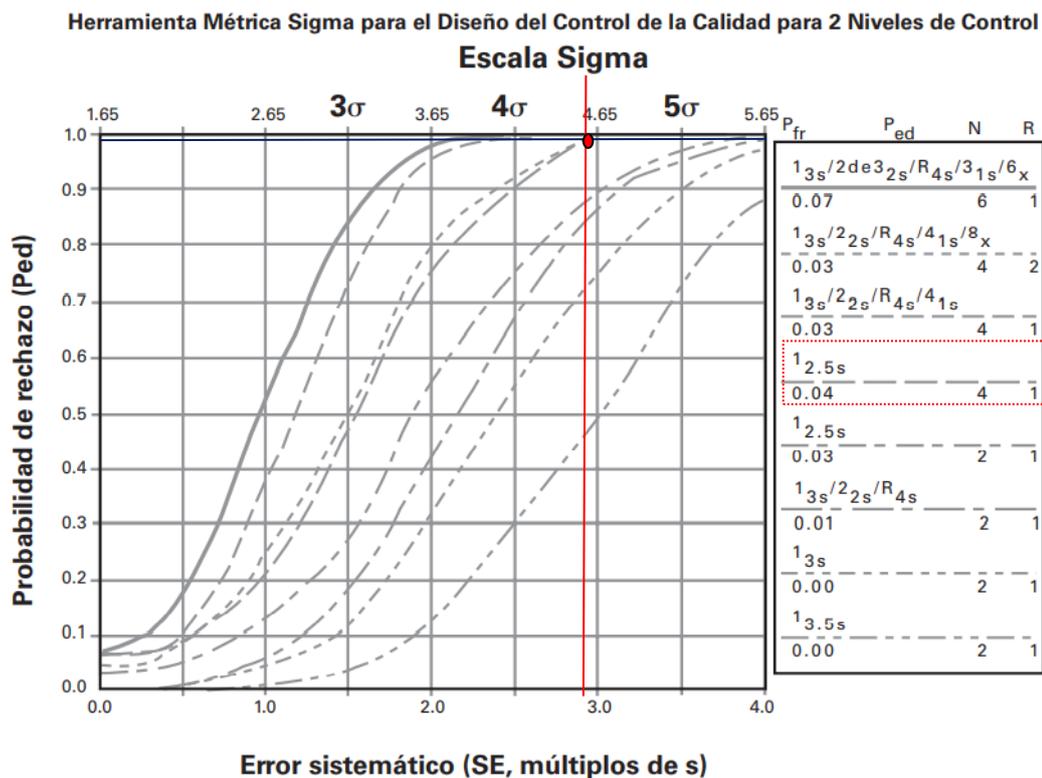
$$\text{Métrica sigma} = (15 - 2.0) / 2.9$$

$$\text{Métrica Sigma} = 4.5$$

4.1.5.2 Gráfica de métrica sigma. Con la métrica sigma de 4.5 para el nivel 2 se ubicó en la gráfica (Figura 3) para determinar las reglas de control.

Figura 3

Gráfica de Métrica Sigma para las reglas de control de Tiempo de Protrombina.



Fuente: Propia.

La regla de control establecida es la de 1 2.5s con 4 mediciones de control 1 vez al día, con una probabilidad de falso rechazo de 0.04 y probabilidad de detección de error del 100%.

4.2 Tiempo de tromboplastina parcial activada

Los resultados para TTPa aplicando el EP15 A3 fueron los siguientes:

4.2.1 Precisión

Los datos para realizar la verificación de precisión para TTPa se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía EP15 A3, se juntaron 25 puntos de controles, 5 puntos durante 5 días, del día 8 de febrero hasta el día 12 de febrero de 2021, se usó el test de Grub's para determinar si existían datos aberrantes, no se encontraron datos aberrantes, se realizó el cálculo de los coeficientes de variación en condiciones de repetibilidad como el coeficiente de variación intralaboratorio, se obtuvo los siguientes resultados para el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad como se observa en la tabla 12.

Tabla 12*Precisión de Repetibilidad de TTPa.*

Nivel	CV% de Repetibilidad	Especificaciones del Fabricante
Normal	1.1%	1.5%
Patológico	1.8%	1.9%

Fuente: Propia

Los coeficientes de variación obtenidos en el estudio en condiciones de repetibilidad tanto para el nivel normal como el patológico son menores a las declaradas por el fabricante, siendo aceptadas.

Los resultados obtenidos para evaluar el coeficiente de variación intralaboratorio frente a las especificaciones del proveedor fueron los siguientes como se observa en la tabla 13.

Tabla 13*Precisión Intralaboratorio de TTPa.*

Nivel	CV% Intralaboratorio	Especificaciones del Fabricante
Normal	2.2%	5.0%
Patológico	1.8%	5.0%

Fuente: Propia

Se observa que los coeficientes de variación intralaboratorio son menores a las especificaciones declaradas por el fabricante, siendo aceptada la verificación para precisión tanto en condiciones de repetibilidad como en condiciones intralaboratorio.

4.2.2 Veracidad

Para la verificación de la veracidad se realizó la estimación del sesgo, se realizó el cálculo de la media de los 25 puntos ya recolectados en la verificación de la precisión, la media fue comparado frente al intervalo inferior y superior estimado con un IC del 95%

obtenido a partir de la media de los controles asignados en el inserto, los datos se pueden observar en la tabla 14.

Tabla 14

Veracidad Estadística de TTPa.

Nivel	Media	Intervalo Inferior	Intervalo superior
Normal	29.568	28.083	29.916
Patológico	54.712	55.314	56.685

Fuente: Propia.

En los resultados obtenidos se puede observar que para el nivel normal el sesgo es aceptado estadísticamente por lo tanto no se requiere una verificación clínica, sin embargo, para el nivel patológico se observa que el sesgo es estadísticamente significativo por lo que se procede a realizar la verificación clínica usando un Requisito de Calidad de 15% usado como fuente CLIA, los resultados obtenidos para ambos niveles usando como 15% el error total máximo permitido es el siguiente; se observan en la tabla 15.

Tabla 15

Veracidad Clínica de TTPa.

Nivel	Esa (c)	Sesgo (c)	Sesgo %
Normal	2.18	0.57	2.0
Patológico	4.20	1.29	2.3

Fuente: Propia.

Analizando los datos se observa que clínicamente el sesgo no es significativo, se obtuvo como sesgo en concentración 1.288 frente al error máximo permitido en concentración de 4.200, por lo tanto, la verificación de exactitud estimando el sesgo es aceptado.

4.2.3 Requisito de calidad

El requisito de calidad usado para este estudio para el analito de TTPa es el de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) que nos indica que es el 15%.

4.2.4 Error total

Para el cálculo del error total se realizó la siguiente fórmula:

$$\text{Error Total} = \% \text{bias} + 2\text{CV}$$

Por lo tanto, el error total calculado para el nivel 1 es:

$$\text{Error Total} = 2.0 + 2(2.2)$$

$$\text{Error Total} = 6.4\%$$

El error total para el nivel 2 es:

$$\text{Error Total} = 2.3 + 2(1.8)$$

$$\text{Error Total} = 5.9\%$$

El error total considerado para el TTPa es el del nivel 1 debido a que es el mayor error existente en para el analito.

4.2.5 Esquema de control de calidad interno para tiempo de tromboplastina parcial activado

Para realizar la planificación del esquema de control de calidad interno se usó el error total mayor entre el nivel 1 y el nivel 2, el error total usado fue el del nivel 1 con un 6.34% de error total, se realizó el cálculo para la métrica sigma y se hizo uso de las gráficas de métrica sigma, según el desempeño sigma se escogió las reglas de control bajo los siguientes criterios:

- Una monoregla antes que una multirregla.
- En menor número de corrida de controles a realizarse.
- La regla que brinde la mayor detección de error.
- La regla con menos probabilidad de falso rechazo.

Entonces bajo los criterios mencionados se obtuvo lo siguiente:

4.1.5.1 Cálculo de métrica sigma.

$$\text{Métrica Sigma} = (\%TEa - \%Sesgo) / \%CV$$

El cálculo de la métrica sigma se realizará para el nivel 1 debido a que fue el nivel que presenta el desempeño más bajo; por lo tanto, es el que establecerá que reglas de control se usará.

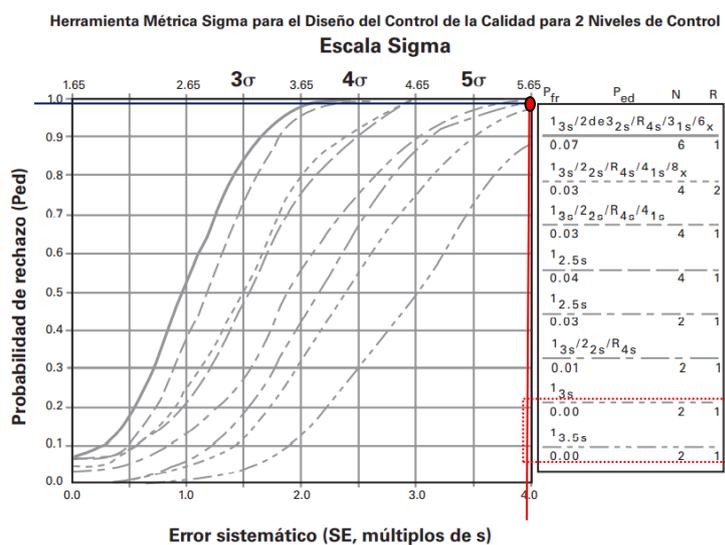
$$\text{Métrica sigma} = (15 - 2.0) / 2.2$$

$$\text{Métrica Sigma} = 5.9$$

4.1.5.2 *Grafica de métrica sigma.* Con la métrica sigma de 5.9 para el nivel 1 se ubicó en la gráfica (Figura 4) para determinar las reglas de control.

Figura 4

Gráfica de Métrica Sigma para las reglas de control de TTPa.



Fuente: Propia

La regla de control establecida es la de 1 3.5s con 2 mediciones de control 1 vez al día, con una probabilidad de falso rechazo de 0.00 y probabilidad de detección de error del 100%.

4.3 Fibrinógeno

Para realizar la verificación de métodos cuantitativos para fibrinógeno se hizo uso del reactivo lote número 257515 y con lote de calibrador 257082, la calibración se realizó antes de empezar el protocolo EP15 A3 y no se volvió a realizar durante el protocolo. Los resultados obtenidos para el fibrinógeno fueron los siguientes:

4.3.1 Precisión

Para la verificación de precisión se hizo uso la guía EP15 A3, se recolectaron datos de corrida de controles, se juntaron 25 puntos, corriendo 5 veces cada nivel de control durante 5 días, el EP15 A3 se comenzó a realizar el 8 de febrero hasta el 12 de febrero de 2021, se realizó el test de Grub`s para excluir puntos aberrantes, sin embargo no hubo puntos aberrantes durante el estudio, se realizó el cálculo de los coeficientes de variación en condiciones de repetibilidad como el coeficiente de variación intralaboratorio, se obtuvo los siguientes resultados (tabla 16) para el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad comparándolos con los coeficientes referidos por el proveedor:

Tabla 16

Precisión de Repetibilidad de Fibrinógeno.

Nivel	CV% de Repetibilidad	Especificaciones del Fabricante
Normal	3.3%	4.0%
Patológico	1.7%	4.9%

Fuente: Propio

Los coeficientes de variación en condiciones de repetibilidad obtenidas en el estudio son menores a las especificaciones brindadas por el fabricante, por lo que queda aceptada la verificación de precisión en condiciones de repetibilidad.

Los resultados obtenidos para evaluar el coeficiente de variación intralaboratorio frente a las especificaciones del proveedor se observan en la tabla 17.

Tabla 17

Precisión Intralaboratorio de Fibrinógeno.

Nivel	CV% Intralaboratorio	Especificaciones del Fabricante
Normal	3.3%	5.0%
Patológico	2.0%	5.9%

Fuente: Propio.

Los datos obtenidos para el coeficiente de variación intralaboratorio demuestran ser menores a las especificaciones establecidas por el fabricante, por lo que la verificación queda aceptada tanto en condiciones de repetibilidad como intralaboratorio.

4.3.2 Veracidad

La verificación de la veracidad para Fibrinógeno se realizó mediante la estimación del sesgo, se realizó el cálculo de la media de los 25 puntos obtenidos por cada nivel en la verificación de la precisión y estas medias de cada control fueron comparados frente al intervalo inferior y superior estimado con un IC del 95% obtenido a partir de la media de los controles asignados en el inserto, los datos obtenidos se encuentran en la tabla 18.

Tabla 18

Veracidad estadística de Fibrinógeno.

Nivel	Media	Intervalo Inferior	Intervalo superior
Normal	296.201	293.088	306.911
Patológico	112.596	112.623	117.376

Fuente: Propio.

Estadísticamente el nivel normal tiene un sesgo aceptado al estar dentro del intervalo inferior y superior, sin embargo, el nivel patológico muestra un sesgo estadísticamente significativo por lo que se procede a realizar la verificación del sesgo clínicamente usando como Requisito de calidad CLIA con 20% de error máximo permitido, los resultados obtenidos para ambos niveles al realizar la verificación clínica fueron los siguientes como se ve en la tabla 19.

Tabla 19

Veracidad Clínica de Fibrinógeno.

Nivel	Esa (c)	Sesgo (c)	Sesgo %
Normal	30.00	3.80	1.3
Patológico	11.50	2.40	2.1

Fuente: Propio.

Clínicamente el sesgo en concentración obtenido para ambos niveles es menor al 50% del requisito de calidad establecido por el laboratorio expresado como Esa (c), por lo tanto, la verificación de la exactitud para fibrinógeno es aceptado para ambos niveles de control.

4.3.3 Requisito de calidad

El requisito de calidad usado para este estudio para el analito de Fibrinógeno es el de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) que nos indica que es el 20%.

4.1.4 Error total

Para el cálculo del error total se realizó la siguiente fórmula:

$$\text{Error Total} = \% \text{bias} + 2\text{CV}$$

Por lo tanto, el error total del nivel 1 para el fibrinógeno sería el siguiente:

$$\text{Error total} = 1.3 + 2(3.3)$$

$$\text{Error total} = 7.8\%$$

El error total para el nivel 2 para el tiempo de protrombina es el siguiente:

$$\text{Error total} = 2.1 + 2(2.0)$$

$$\text{Error total} = 6.1\%$$

El error total considerado es el del nivel 1 debido a que es el mayor error presentado en el desempeño de fibrinógeno.

4.2.5 Esquema de control de calidad interno para fibrinógeno

Para realizar la planificación del esquema de control de calidad interno se usó el error total mayor entre el nivel 1 y el nivel 2, el error total usado fue el del nivel 1 con un 6.96% de error total, se realizó el cálculo para la métrica sigma y se hizo uso de las gráficas de métrica

sigma, según el desempeño sigma se escogió las reglas de control bajo los siguientes criterios:

- Una monorregla antes que una multirregla.
- En menor número de corrida de controles a realizarse.
- La regla que brinde la mayor detección de error.
- La regla con menos probabilidad de falso rechazo.

Entonces bajo los criterios mencionados se obtuvo lo siguiente:

4.1.5.1 Cálculo de métrica sigma.

$$\text{Métrica Sigma} = (\% \text{TEa} - \% \text{Sesgo}) / \% \text{CV}$$

El cálculo de la métrica sigma se realizará para el nivel 1 debido a que fue el nivel que presenta el desempeño más bajo; por lo tanto, es el que establecerá que reglas de control se usará.

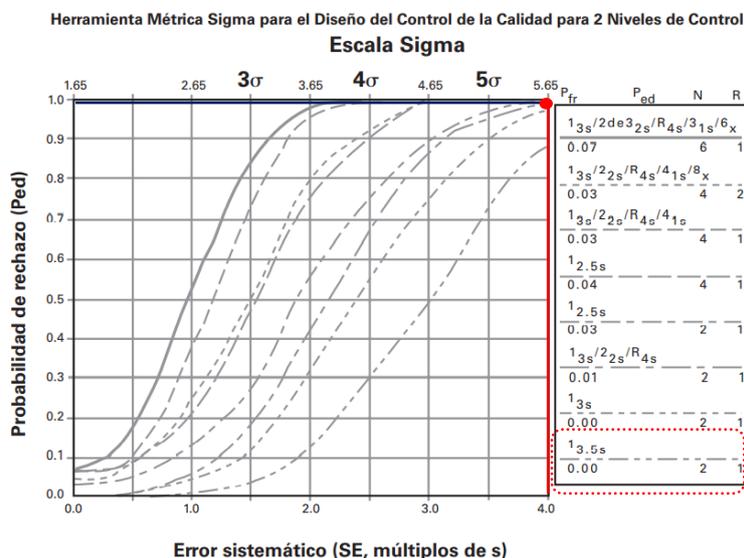
$$\text{Métrica sigma} = (20 - 1.3) / 3.3$$

$$\text{Métrica Sigma} = 5.7$$

4.1.5.2 *Grafica de métrica sigma.* Con la métrica sigma de 5.7 para el nivel 1 se ubicó en la gráfica (Figura 5) para determinar las reglas de control.

Figura 5

Gráfica de Métrica Sigma para las reglas de control de Fibrinógeno.



Fuente: Propia.

La regla de control establecida es la de $1\ 3.5s$ con 2 mediciones de control 1 vez al día, con una probabilidad de falso rechazo de 0.00 y probabilidad de detección de error del 100%.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el estudio demostraron que la verificación de precisión y veracidad de las pruebas de coagulación en Precisa Laboratorio Clínico – 2021 fueron aceptadas para los tres analitos evaluados usando en analizador Start Max a comparación de García (2017) en su estudio titulado *Verificación de la precisión y veracidad en pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógenos, analizador BCS – XP, Siemens Lima Perú 2015* donde la precisión intermedia para el nivel 1 de TTPa fue rechazado; sin embargo, para ambos estudios se usaron distintos tipos de material de control y distintos analizadores. En el estudio de García se hizo uso de controles interlaboratoriales de Bio Rad, los cuales presentan una mayor importancia para la estimación del sesgo, pero no se debería de observar diferencias en precisión en el analizador BCS – XP. En este estudio, se hizo uso de controles fabricados por la casa comercial o conocidos también como controles internos y el analizador Start Max, en otro estudio de Angeli, Colitto, Marccone & Osta (2011) titulado *Ensayo de precisión y veracidad de un coagulómetro* donde obtienen como resultados que tanto la precisión como la veracidad son aceptadas también usan controles de tercera opinión y el analizador STA COMPACT; sin embargo, los resultados fueron similares a los obtenidos en este estudio.

VI. CONCLUSIONES

- Se concluye en este estudio que la evaluación de la verificación de la precisión y veracidad del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno fue aceptado ya que cumple con las especificaciones técnicas brindadas por el fabricante, presentando un buen desempeño analítico.
- Además, se concluye que el protocolo EP15 – A3 ha demostrado ser de fácil uso y muy accesible para que cualquier laboratorio pueda realizarlo en sus instalaciones para la verificación de métodos analíticos a diferencia del modelo de Westgard donde el protocolo se extiende por 20 días.
- Cabe agregar, que el requisito de calidad establecido en este estudio fue de CLIA para los analitos evaluados, para tiempo de protrombina fue del 15%, para tiempo de tromboplastina parcial activada fue de 15% y para fibrinógeno fue de 20%, donde se observó que los mismos no sobrepasaron los objetivos analíticos.
- El error total obtenido en los analitos evaluados fueron los siguientes; para tiempo de protrombina fue 7.7%, para tiempo de tromboplastina parcial activada fue 6.4% y para fibrinógeno fue de 7.8%.
- Finalmente, se realizó el esquema de planificación de calidad de control interno y se establecieron las siguientes reglas de control de calidad:
 - ✓ Tiempo de protrombina: 1 2.5S con 4 mediciones de control 1 vez al día.
 - ✓ Tiempo de tromboplastina parcial activada: 1 3.5S con 2 mediciones de control y 1 corrida al día.
 - ✓ Fibrinógeno: 1 3.5S con 2 mediciones de control y 1 corrida al día.

VII. RECOMENDACIONES

- Si bien es cierto que la evaluación de la precisión y veracidad fue aceptada se recomienda que para posteriores estudios similares se haga uso de controles interlaboratoriales o controles de tercera opinión, debido a que estos controles nos brindarán mayor información acerca de la estimación del sesgo y, aunque los costos del estudio puedan ser más altos, nos brindará un mayor intervalo inferior y superior estimado con un IC del 95% para evaluar la veracidad, ya que el uso de controles internos nos da un intervalo inferior y superior más exigente sin que esto sea necesariamente mejor para el estudio.
- También se recomienda el uso del protocolo EP15 – A3 ya que el tiempo de aplicación del protocolo es mucho menor a comparación de otro modelo.
- Los requisitos de calidad fueron elegidos de acorde con el desempeño mostrado por el analizador, se podría usar un requisito mas exigente como variabilidad biológica deseable donde el requisito para tiempo de protrombina es de 5.3%, para tiempo de tromboplastina parcial activada es de 4.5% y fibrinógeno de 13.6% pero mostrarían un desempeño sigma muy bajo por lo tanto no se podrían establecer reglas de control en la planificación de control de calidad.
- El error total mostrado en los analitos fue aceptado, sin embargo, se recomienda el uso de controles interlaboratoriales debido a que con estos materiales de control podemos establecer un mejor error total ya que el sesgo de la prueba se puede ver menos afectado, además, se recomienda realizar procedimientos de reconstitución de reactivos, así como de controles y estandarizar los procesos para reducir la imprecisión en caso de uso distintos operadores para el protocolo EP15 – A3.
- En el esquema de control de calidad interno se mostraron reglas que son viables para la mayoría de laboratorio siendo la regla 1 3.5S establecida para fibrinógeno y tiempo

parcial de tromboplastina activada, sin embargo para el tiempo de protrombina se estableció la regla de control de $1\ 2.5S$ con 1 repetición al día usando 4 niveles de control, sin embargo esta regla podría cambiarse por una mejor si se usaran controles interlaboratoriales y se tenga un procedimiento establecido en la reconstitución y procesamiento de controles y reactivos, debido a que esto reduciría la imprecisión y el sesgo y con esto se podría usar una regla mas factible para el laboratorio.

VIII. REFERENCIAS

- Angeli, A. (2011). Ensayo de precisión y veracidad de un coagulómetro. *Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez*. <https://www.aba-online.org.ar>.
- Asociación Peruana de Gestión en Calidad en Laboratorios Clínicos. (2020). *Diplomado de control de calidad en laboratorio clínico*. <https://aspegc.org/aulavirtual1/course/view.php?id=21§ion=12>.
- Camaró, M., Martínez, R., Olmos, P., Catalá, V., Dolores, M. y Gimeno, C. (2015). Validación y verificación analítica de los métodos microbiológicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Valencia)*, 33(7), 31 – 36. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.11.010>.
- Carbajales, A., Rodríguez, I. y López, G. (2002). Programa de evaluación externa de la calidad en los laboratorios clínicos. Sus antecedentes y etapa actual en el nivel primario de atención en Camagüey. *Humanidades Medicas (Camagüey)*, 2(1). <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211116132009>.
- Clinical and laboratory standards institute. (Septiembre 2014). *EP15 A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias*. https://clsi.org/media/3398/ep15a3e_sample.pdf
- Clinical laboratory int. (26 de agosto de 2020) *Compact semi – automated coagulation analyser*. <https://clinlabint.com/compact-semi-automated-coagulation-analyser/>
- Cortina, E. (2016). Evaluación del fibrinógeno en la clínica. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 39(2), 305 – 308.
- Duboscq, C. (setiembre de 2015). Automatizando El Laboratorio de Hemostasia. Servicio de Hematología Hospital Británico de Bs As.

<http://wmargentina.com/wp-content/uploads/2015/09/Automatizacion-2015.pdf>

- García, C. (2017). *Verificación de la precisión y veracidad en pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógeno, analizador BCS – XP, Siemens. Lima – Perú 2015* (tesis de pregrado). Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Guerrero, B. y López, M (2015). Generalidades del sistema de coagulación y pruebas para su estudio. *Investigación clínica*. 56(4). 432 – 454.
- Guglielmone, R., Elias, R., Kiener, O., Collino, C. y Barzón, S. (2011). Verificación de métodos en un laboratorio acreditado y planificación de control de calidad interno. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 45(2), 335 – 347.
- Heikkilä, R., Kinnunen, H. & Metsämarttila E (2019) *Diagnostica stago start max – video instructorio e instrucciones escritas* (tesis de grado). Universidad de ciencias aplicadas de Oulu.
- INACAL (07 de junio de 2018) *Directriz para la verificación de los métodos de análisis cuantitativos en los laboratorios clínicos*. <https://www.inacal.gob.pe/>.
- International vocabulary of metrology (2012). *Basic and general concepts and associated terms*.
https://www.inacal.gob.pe/repositorioaps/data/1/1/5/jer/boletinmetrologia/files/VIM_2012_%20INACAL.pdf.
- Martunizzo, M. (2017). Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. *Hematología*, 100(Extraordinario), 56 – 68.
- Moreno, G. y Zamora, M. (2008). Hemograma y estudio de coagulación, *Form Act Pediatr Aten Prim*, 1(2), 95 – 100.

- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2012). *Glosario de términos sobre garantía de calidad y buenas prácticas de laboratorio*.
https://www.unodc.org/documents/scientific/Glossary_ST_NAR_26_S.pdf.
- Pantaleón, O., Triana M., Garcia, M. (2013). Estandarización del control de calidad en el laboratorio de hemostasia. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascolar*, 14(2), 15 – 21.
- Pérez, V. (2011). El laboratorio clínico en el sistema asistencial, *Medicina de familia SEMERGEN*, 37(3), 111-112.
- Prada, E., Blazquez, R., Gutiérrez, G., Morancho, J., Jou, M., Ramón, F., Ricós, C., Salas, A. (2016). Control interno de la calidad vs control externo de la calidad. *Revista del laboratorio clínico*, 9(2), 54 – 59.
- Sotelo, J. (2018). *Desempeño analítico de la prueba de microalbuminuria en un analizador automatizado en el laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – 2017* (tesis de pregrado).
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Suasnavas, C. (2018). *Validación del método ECLIA para cuantificación de tiroglobulina en solución de lavado de aguja de aspirado de punción ganglionar cervical en pacientes con cáncer de tiroides tipo papilar del Hospital Oncológico SOLCA, Núcleo-Quito, durante el periodo agosto - septiembre 2018* (tesis de pregrado). Pontificia Universidad Católica Del Ecuador.
- Tanaka, M., Shukuya, K., Morita, Y., Hisasue, Y., Okubo, T., Shimosawa, T. & Yatomi, Y. (2015). Evaluation of the automated hematology analyzer XN – 550 for cerebrospinal fluid cell count. *J-STAGE*, 64(6), 749-754.

- Veliz, D. y Yachachin, S. (2017). *Evaluación del tiempo de protrombina en sangre total y plasma citratado; en los pacientes adultos que acuden al servicio de laboratorio en el hospital nacional Ramiro Prialé Prialé en los meses de Abril – Setiembre del 2016* (tesis de pregrado). Universidad Peruana Los Andes.
- Vizcarra, M. (2015). *Desempeño del procedimiento de medida de la hormona estimulante del tiroides hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2015* (tesis de maestría). Universidad de San Martín de Porres.

IX. ANEXOS

Anexo A

Formato de GMonitor para la información del método de fibrinógeno.

INFORME COMPLETO


 ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia



Informe de Precisión - Nivel 1

Fecha de evaluación	15/02/2021	Lote del Rvo.	257015
Equipo	START MAX - EL GOLF / 1276371003083	Vto. del Rvo.	30/06/2022
Procedimiento de Medida	Fibrinógeno	Lote del Cal.	257082
Unidades	mg/dL	Vto. del Cal.	31/03/2022
Concentración	300.00	Operador	Carmen Rosa Lujan Pacheco
Material	CONTROL PLASMA NORMAL	σ_R (fabricante)	4.0
Tipo	Control Comercial	σ_{WL} (fabricante)	5.0
Lote	256963		
Vencimiento	28/02/2022		

Anexo B

Cálculos de la verificación de precisión para fibrinógeno para el control de nivel normal.

INFORME COMPLETO



ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia



PRECISIÓN						
Corrida	Fecha	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Repetición 4	Repetición 5
Corrida 1	08/02/2021	298.75	292.03	306.59	305.06	304.08
Corrida 2	09/02/2021	291.44	294.71	294.48	289.47	287.14
Corrida 3	10/02/2021	286.57	290.35	298.54	287.79	294.99
Corrida 4	11/02/2021	289.35	309.24	285.14	311.62	296.19
Corrida 5	12/02/2021	301.18	275.77	302.51	292.58	319.46

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD		
S_R	9.6295	<input checked="" type="checkbox"/> Especificación del fabricante verificada
% CV_R	3.3	
σ_R (fabricante)	4.0	
UVL σ_R (fabricante)	5.2	

VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA		
S_{WL}	9.6813	<input checked="" type="checkbox"/> Especificación del fabricante verificada
CV_{WL}	3.3	
σ_{WL} (fabricante)	5.0	
UVL σ_{WL} (fabricante)	6.8	

Anexo C

Cálculos de verificación de precisión para fibrinógeno para el control de nivel patológico.

INFORME COMPLETO



ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
20101333354
Hemostasia



PRECISIÓN

Corrida	Fecha	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Repetición 4	Repetición 5
Corrida 1	08/02/2021	108.92	108.01	111.34	111.51	110.23
Corrida 2	09/02/2021	110.22	112.79	111.06	111.09	118.17
Corrida 3	10/02/2021	113.41	114.45	113.41	114.46	113.44
Corrida 4	11/02/2021	112.36	112.17	114.79	114.44	113.82
Corrida 5	12/02/2021	109.96	113.11	114.43	112.73	114.57

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD

S_R 1.8900
% CV_R 1.7
 σ_R (fabricante) 4.9
UVL σ_R (fabricante) 6.4

Especificación del fabricante verificada

VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA

S_{WL} 2.2735
 CV_{WL} 2.0
 σ_{WL} (fabricante) 5.9
UVL σ_{WL} (fabricante) 8.0

Especificación del fabricante verificada

Anexo D

Calculo para la verificación de veracidad en fibrinógeno para el control de nivel normal.

INFORME COMPLETO


 ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia



COMENTARIOS

MARCA STAGO

Valor evaluado 300.00

s_{ERM} 0.0000

Media 296.201

se_x 1.9772

Valor Inferior 293.0889

Valor Superior 306.9111

Sesgo estadísticamente aceptable

ESa (c) 30.00 mg/dL

Sesgo (c) -3.80 mg/dL

Sesgo % (Valor absoluto) 1.3 %

Sesgo clínicamente aceptable

Anexo E

Cálculos para la verificación de veracidad para fibrinógeno para el control de nivel patológico.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**COMENTARIOS**

MARCA STAGO

Valor evaluado 115.00
 se_{RM} 0.0000
 Media 112.596
 se_x 0.6799
 Valor Inferior 112.6235
 Valor Superior 117.3765

Sesgo estadísticamente no aceptable

ESa (c) 11.50 mg/dL
 Sesgo (c) 2.40 mg/dL
 Sesgo % (Valor absoluto) 2.1 %

Sesgo clínicamente aceptable

Anexo F

Informe completo del GMonitor para la verificación de precisión y veracidad de fibrinógeno.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**Informe de Desempeño del método**

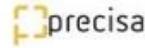
Fecha de evaluación	15/02/2021	Fuente ETa	CLIA
Equipo	START MAX - EL GOLF / 1276371003083	ETa %	20.00
Procedimiento de Medida	Fibrinógeno	ETa cc	-
Unidades	mg/dL		
Operador	Carmen Rosa Lujan Pacheco		

Nivel de Decisión Médica	Concentración	Unidades	% ETa	% CV _{WL}	% Sesgo	% ET	Sigma	ESc	% EAa	% ESa
1	300.00	mg/dL	20.0	3.3	1.3	7.8	5.7	4.1	5.0	10.0
2	115.00	mg/dL	20.0	2.0	2.1	6.1	8.9	7.2	5.0	10.0

Anexo G

Formato de GMonitor para la información del método de tiempo de protrombina.

INFORME COMPLETO

 **precisa**
 ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**Informe de Precisión - Nivel 1**

Fecha de evaluación	15/02/2021	Lote del Rvo.	257461
Equipo	START MAX EL GOLF / 1276371003083	Vto. del Rvo.	31/05/2022
Procedimiento de Medida	Tiempo de Protrombina	Lote del Cal.	NA
Unidades	Seg	Vto. del Cal.	No aplica
Concentración	13.50	Operador	Carmen Rosa Lujan Pacheco
Material	CONTROL PLASMA NORMAL	σ_R (fabricante)	1.5
Tipo	Control Comercial	σ_{WL} (fabricante)	5.0
Lote	256963		
Vencimiento	28/02/2022		

Anexo H

Cálculos de verificación de precisión para tiempo de protrombina para el control de nivel normal.

INFORME COMPLETO



ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia



PRECISIÓN

Corrida	Fecha	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Repetición 4	Repetición 5
Corrida 1	08/02/2021	13.50	13.30	13.40	13.20	13.20
Corrida 2	09/02/2021	13.50	13.30	13.20	13.20	13.40
Corrida 3	10/02/2021	13.10	13.30	13.20	12.90	13.30
Corrida 4	11/02/2021	14.00	13.50	13.60	13.50	13.70
Corrida 5	12/02/2021	13.50	13.30	13.40	13.30	13.60

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD

S_R 0.1562
 $\% CV_R$ 1.2
 σ_R (fabricante) 1.5
 UVL σ_R (fabricante) 2.0

☑ Especificación del fabricante verificada

VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA

S_{WL} 0.2311
 CV_{WL} 1.7
 σ_{WL} (fabricante) 5.0
 UVL σ_{WL} (fabricante) 8.0

☑ Especificación del fabricante verificada

Anexo I

Cálculos de verificación de precisión para tiempo de protrombina para el control de nivel patológico.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**PRECISIÓN**

Corrida	Fecha	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Repetición 4	Repetición 5
Corrida 1	08/02/2021	23.50	22.80	22.40	23.30	23.40
Corrida 2	09/02/2021	23.30	23.10	23.00	23.00	23.50
Corrida 3	10/02/2021	24.90	24.60	24.40	24.30	24.40
Corrida 4	11/02/2021	23.50	23.70	24.10	23.80	23.40
Corrida 5	12/02/2021	23.00	23.20	22.90	23.10	23.20

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD

S_R 0.2874

% CV_R 1.2

σ_R (fabricante) 1.9

UVL σ_R (fabricante) 2.5

⊕ Especificación del fabricante verificada

VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA

S_{WL} 0.6707

CV_{WL} 2.9

σ_{WL} (fabricante) 5.0

UVL σ_{WL} (fabricante) 8.0

⊕ Especificación del fabricante verificada

Anexo J

Cálculos para la verificación de veracidad para el tiempo de protrombina para el control de nivel normal.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**COMENTARIOS**

MARCA STAGO

Valor evaluado 13.50
 se_{RM} 0.0000
 Media 13.376
 se_x 0.0823
 Valor Inferior 13.2123
 Valor Superior 13.7877

Sesgo estadísticamente aceptable

ESa (c) 1.01 Seg
 Sesgo (c) -0.12 Seg
 Sesgo % (Valor absoluto) 0.9 %

Sesgo clínicamente aceptable

Anexo K

Cálculos para la verificación de veracidad para tiempo de protrombina para el control de nivel patológico.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**COMENTARIOS**

MARCA STAGO

Valor evaluado 24.00
 se_{RM} 0.0000
 Media 23.512
 se_x 0.2770
 Valor Inferior 23.0317
 Valor Superior 24.9683

Sesgo estadísticamente aceptable

ESa (c) 1.80 Seg
 Sesgo (c) -0.49 Seg
 Sesgo % (Valor absoluto) 2.0 %

Sesgo clínicamente aceptable

Anexo M

Informe completo del GMonitor para la verificación de precisión y veracidad de tiempo de protrombina.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**Informe de Desempeño del método**

Fecha de evaluación	15/02/2021	Fuente ETa	CLIA
Equipo	START MAX EL GOLF / 1276371003083	ETa %	15.00
Procedimiento de Medida	Tiempo de Protrombina	ETa cc	-
Unidades	Seg		
Operador	Carmen Rosa Lujan Pacheco		

Nivel de Decisión Médica	Concentración	Unidades	% ETa	% CV _{WL}	% Sesgo	% ET	Sigma	ESc	% EAa	% ESa
1	13.50	Seg	15.0	1.7	0.9	4.4	8.2	6.5	3.8	7.5
2	24.00	Seg	15.0	2.9	2.0	7.7	4.5	2.9	3.8	7.5

Anexo N

Formato de GMonitor para la información del método del tiempo de tromboplastina.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**Informe de Precisión - Nivel 1**

Fecha de evaluación	15/02/2021	Lote del Rvo.	257148
Equipo	START MAX EL GOLF / 1276371003083	Vto. del Rvo.	31/03/2022
Procedimiento de Medida	Tiempo de Tromboplastina	Lote del Cal.	NA
Unidades	Seg	Vto. del Cal.	No aplica
Concentración	29.00	Operador	Carmen Rosa Lujan Pacheco
Material	CONTROL PLASMA NORMAL	σ_R (fabricante)	1.5
Tipo	Control Comercial	σ_{WL} (fabricante)	5.0
Lote	256963		
Vencimiento	28/02/2022		

Anexo L

Cálculos de verificación de precisión para tiempo de tromboplastina para el control de nivel normal.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**PRECISIÓN**

Corrida	Fecha	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Repetición 4	Repetición 5
Corrida 1	08/02/2021	29.80	29.40	29.30	29.60	29.50
Corrida 2	09/02/2021	29.20	29.40	29.80	29.10	29.70
Corrida 3	10/02/2021	28.20	28.60	28.90	28.70	29.00
Corrida 4	11/02/2021	30.60	29.90	30.00	29.70	30.20
Corrida 5	12/02/2021	29.60	30.40	29.80	30.40	30.40

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD

S_R 0.3150
 $\% CV_R$ 1.1
 σ_R (fabricante) 1.5
 UVL σ_R (fabricante) 2.0

☑ Especificación del fabricante verificada

VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA

S_{WL} 0.6503
 CV_{WL} 2.2
 σ_{WL} (fabricante) 5.0
 UVL σ_{WL} (fabricante) 8.0

☑ Especificación del fabricante verificada

Anexo O

Cálculos de verificación de precisión para tiempo de tromboplastina para el control de nivel patológico.

INFORME COMPLETO



ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia



PRECISIÓN

Corrida	Fecha	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Repetición 4	Repetición 5
Corrida 1	08/02/2021	55.40	54.40	52.70	55.20	54.80
Corrida 2	09/02/2021	54.90	54.60	55.50	55.30	55.40
Corrida 3	10/02/2021	53.70	56.10	54.50	54.60	54.90
Corrida 4	11/02/2021	53.50	55.60	54.20	55.50	53.40
Corrida 5	12/02/2021	54.10	56.90	54.80	53.90	53.90

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD

S_R 0.9804
 $\% CV_R$ 1.8
 σ_R (fabricante) 1.9
 UVL σ_R (fabricante) 2.5

Especificación del fabricante verificada

VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA

S_{WL} 0.9804
 CV_{WL} 1.8
 σ_{WL} (fabricante) 5.0
 UVL σ_{WL} (fabricante) 8.0

Especificación del fabricante verificada

Anexo P

Cálculos para la verificación de veracidad para tiempo de tromboplastina para el control de nivel normal.

INFORME COMPLETO

 **precisa**
 ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

 **GMIGLIARINO**
 CONSULTORES

COMENTARIOS

MARCA STAGO

Valor evaluado 29.00
 se_{RM} 0.0000
 Media 29.568
 se_x 0.2621
 Valor Inferior 28.0838
 Valor Superior 29.9162

Sesgo estadísticamente aceptable

ESa (c) 2.18 Seg
 Sesgo (c) 0.57 Seg
 Sesgo % (Valor absoluto) 2.0 %

Sesgo clínicamente aceptable

Anexo Q

Cálculos para la verificación de veracidad para tiempo de tromboplastina para el control de nivel patológico.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
 Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
 CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
 20101333354
 Hemostasia

**COMENTARIOS**

MARCA STAGO

Valor evaluado 56.00
 se_{RM} 0.0000
 Media 54.712
 se_x 0.1961
 Valor Inferior 55.3146
 Valor Superior 56.6854

✘ Sesgo estadísticamente no aceptable

ESa (c) 4.20 Seg
 Sesgo (c) -1.29 Seg
 Sesgo % (Valor absoluto) 2.3 %

☑ Sesgo clínicamente aceptable

Anexo R

Informe completo del GMonitor para la verificación de precisión y veracidad de tiempo de tromboplastina.

INFORME COMPLETO

ANALISIS CLINICOS ML S.A.C.
Dra. Cynthia Marquez cmarquez@precisa.com.pe
CALLE LOS EUCALIPTOS 200. URB. SAN FELIPE LIMA
20101333354
Hemostasia

**Informe de Desempeño del método**

Fecha de evaluación 15/02/2021

Fuente ETa CLIA

Equipo START MAX EL GOLF / 1276371003083

ETa % 15.00

Procedimiento de Medida Tiempo de Tromboplastina

ETa cc -

Unidades Seg

Operador Carmen Rosa Lujan Pacheco

Nivel de Decisión Médica	Concentración	Unidades	% ETa	% CV _{WL}	% Sesgo	% ET	Sigma	ESc	% EAa	% ESa
1	29.00	Seg	15.0	2.2	2.0	6.4	5.9	4.3	3.8	7.5
2	56.00	Seg	15.0	1.8	2.3	5.9	7.1	5.4	3.8	7.5

Anexo T

Hoja de valores de referencia de los controles.

COAG CONTROL [N] + [P] (REF 00621)

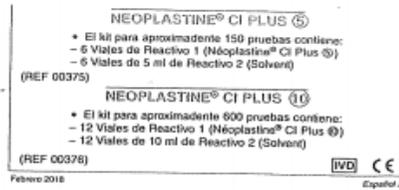
*MLG
FA: 26/02/21*

LOT 256963		Réactif 1/Reagent 1 (Coag Control [N])		Réactif 2/Reagent 2 (Coag Control [P])	
 2022-02-28					
T / P P / T	Néoplastine® CI Plus	86 (73 - 99) 13.5 (11.5 - 15.5)	% sec.	38 (31 - 45) 24.0 (20.0 - 28.0)	% sec.
T A C P A T / T	C.K. Prest®	29 (25 - 33)	sec.	56 (48 - 64)	sec.
	PTT [A]utomate	34 (30 - 38)	sec.	63 (54 - 72)	sec.
	STA® - Cephascreen®	30 (25 - 36)	sec.	52 (44 - 62)	sec.
Fibrinogen(e) (Méthode de Clauss Clauss' Method)		3.00 (2.40 - 3.55) 300 (240 - 355)	g/l mg/dl	1.15 (0.85 - 1.45) 115 (85 - 145)	g/l mg/dl
Temps de thrombine Thrombin Time (STA® - Thrombin)		17.5 (15 - 20)	sec.	-	

Les temps de coagulation ont été déterminés sur ST2/ST4/ST art®
The clotting times have been determined with ST2/ST4/ST art®

Anexo U

Inserto de Neoplastine CI Plus reactivo usado para la determinación de tiempo de protrombina.



UTILIZACIÓN DEL KIT
 Los kits de Neoplastine® CI Plus proporcionan reactivos para la determinación de Tiempo de Protrombina (PT) en plasma.

- SUMARIO**
- El tiempo de Protrombina es una prueba de prescripción, mide, en conjunto, la actividad de los factores de coagulación II, V, VII, X y I.
 - Un PT prolongado se ha observado en los siguientes estados clínicos:
 - Deficiencias Congénitas o adquiridas de Factor II, V, VII, X o Fibrinógeno (1)
 - Fallos Hepáticos (Cirrosis, Hepatitis) (1)
 - Tratamientos con Antagonistas de la Vitamina K (1)
 - Hipoparatiroidismo K: deficiencia de consumo de vitamina K, dependientes en la absorción o en el metabolismo de la vitamina K, (Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido, colestasis, tratamiento con antibióticos) (5)
 - Fibrinolisis (1)
 - CID (1).

El PT comúnmente es utilizado para el monitoreo de la terapia de los antagonistas de la Vitamina K (3) gracias a su sensibilidad a las variaciones en las concentraciones de los factores II, VII y X, dependientes de la Vitamina K. Por consiguiente, la comparabilidad de los resultados de esta prueba es esencial para encontrar el rango terapéutico.

Es bien conocido que los valores de PT del plasma pueden variar de acuerdo al origen del reactivo de Tromboplastina y para los instrumentos utilizados para medirla (4). Una solución para estandarización adoptada por la Organización Mundial de la Salud es un "Sistema de Referencia de Estándares Internacionales para Tromboplastina" permitiendo la definición de una escala internacional para la intensidad de la terapia con anticoagulantes (4). En este sistema la preparación de PT es convertida en el INR (Ratio Internacional Normalizado). El valor de INR corresponde al valor de la proporción de PT de los pacientes, a la de PT estándar elevado a la potencia ISI (International Sensitivity Index) de la tromboplastina utilizada:

$$INR = \left(\frac{PT \text{ de paciente}}{\text{Media PT Normal}} \right)^{ISI}$$

El valor ISI de una tromboplastina dada depende de las pruebas de plasmas normales y de plasmas de pacientes tratados con cumarina con esa tromboplastina y con la Referencia Internacional de Preparación de Tromboplastina. Los valores de PT obtenidos con las dos tromboplastinas se lezan en un papel gráfico log-log, y la línea de regresión ortogonal es utilizada. La pendiente de esta línea multiplicada por el valor ISI de la tromboplastina de referencia representa el valor ISI de la tromboplastina de interés (3).

El uso del INR se recomienda para la evaluación de la terapia de antagonista de la vitamina K en los pacientes (8, 9).

PRINCIPIO DEL TEST
 El principio de la prueba consiste en el uso de tromboplastina cálcica para medir el tiempo de coagulación de plasma de pacientes y compararla con el de un estándar normal (por ejemplo: Elatoclick® o Unicallibrator). Las medidas de la prueba son, en total, la actividad del factor de coagulación II (Protrombina), factor V (proaccelerina), el factor VII (proconvertina), el factor X (Factor Stuart) y el factor I (fibrinógeno).

cerebrales frescos de conejo. El valor ISI de la Neoplastine® CI Plus es determinado contra un estándar de RBT (rabbit brain thromboplastin - véase el inserto en el ensayo en la caja para el valor de ISI del lote que se ha utilizado. Una vez reconstituido, la Neoplastine® CI Plus presenta una baja turbidez y no sedimenta.

El Neoplastine® CI Plus contiene un reactivo inhibidor específico de heparina. Cualquier prolongación del tiempo de protrombina, es por lo tanto, una relación real con la deficiencia del factor II, V, VII, X y/o fibrinógeno (ver sección 11).

• **Reactivo 2:** solvente acuoso que contiene calcio, 5-ml por vial (REF 00375) o 10 ml por vial (REF 00376).

El reactivo 2 contiene sulfato de alúmina. A la concentración prevista (1-6,1%), este reactivo se clasifica como **no irritante**.

Atención:
 Puede presentar una reacción alérgica en la piel.
 Lavar inmediatamente cualquier área de protección.
EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundante.

El reactivo 2 contiene ácido de sodio (1 g/l) como conservante. Es preciso eliminar con precaución los reactivos que contienen ácido sulfúrico. Si estos reactivos se vierten en el drenaje del lavabo, enjuagar con abundante agua para evitar la formación de ácidos metálicos que, al estar concentrados, pueden provocar espaltonos.

Algunos reactivos de sales litio contienen productos de origen humano y/o animal. Cuando se ha utilizado plasma humano en la preparación de estos reactivos, se excluye preliminarmente la presencia del agente HTLV, de los antígenos anti-HCV, anti-HIV 1 y anti-HIV 2 con los correspondientes análisis. Sin embargo, ningún test puede garantizar de manera absoluta la ausencia de agentes infecciosos. Por eso, estos reactivos de origen biológico han de ser manipulados con las precauciones habituales, ya que se trata de productos potencialmente infecciosos.

PRECAUCIONES
 Los estuches intactos se deben conservar a 2-8 °C. Sólo para uso diagnóstico in vitro. Estos reactivos sólo deben ser utilizados por personal autorizado del laboratorio.
 Tener cuidado en el manejo de estos reactivos y las muestras. Los residuos se eliminarán con arreglo a la reglamentación local vigente.

OBTENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUESTRA
 La obtención de la muestra debe ajustarse a las recomendaciones para las pruebas de hemostasia.

- Obtención de sangre en solución de citrato litídico 0,109 M: 1 vol. de citrato por 9 vol. de sangre.
- Centrifugación: 15 minutos a 2000-2500 g.
- Conservación del plasma: 8 horas a 20 ± 5 °C (7). No conservar el plasma entre 2-8 °C (2).

PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN DEL REACTIVO

- Preparación**
 Transferir el contenido completo de un vial de Reactivo 2 (R2) dentro de un vial de Reactivo 1 (R1) del mismo kit. Permita la reconstitución del reactivo a temperatura ambiente (18-25 °C) por 30 minutos. Luego, revuelva el vial del Reactivo 1 suavemente para obtener una suspensión homogénea.
- Conservación**
 Liofilizado: a 2-8 °C, hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche.
 Reconstituido: 8 horas a 37 °C
 48 horas a 20 ± 5 °C
 8 días a 2-8 °C
 No congelar.

REACTIVOS Y MATERIAL AUXILIARES

- Coag. Control (N) + (P) (REF 00621) o System Control (N) + (P) (REF 00517): controles normal y anormal.
- Para calibración (el PT expresado como un porcentaje de actividad normal):
 - Elatoclick® (REF 00496): tres diferentes niveles de actividad son proporcionados, o Unicallibrator (REF 00625).
 - STA® - Owen-Koller (REF 00360).
- Equipamiento habitual en los laboratorios de análisis clínicos (instrumento como ST ar®).

Sólomente los resultados de PT expresados en porcentajes necesitan tener estándares para una correcta calibración (tomada línea Thivolle).

El ensayo de calibración puede llevarse a cabo con Elatoclick® o con Unicallibrator.

- Elatoclick® utilice los distintos niveles de Elatoclick® sin diluir.
- Unicallibrator (UC): úselo sin diluir y diluir 1/2, 1/3, 1/4 en tubos de prueba en la solución tampón Owen-Koller. Por definición el Unicallibrator sin diluir representa el valor del ensayo indicado en la caja UC, la dilución 1/2 representa la mitad del valor de ensayo indicado en la caja UC, la dilución 1/3 representa un tercio del valor del ensayo indicado en la caja UC, la dilución 1/4 representa una cuarta parte del valor de ensayo indicado en la caja UC.

Es posible utilizar la misma curva de calibración, siempre y cuando sea del mismo lote (identificado por el N° del lote) que está en uso, y con la condición de que se desempeñe un control de calidad diario.

Muestras de pacientes
 Las muestras de los pacientes se utilizan sin diluir.

Control de Calidad
 Se recomienda que los controles sean incluidos en la corrida de la prueba una vez al día.
 Se utilizan sin diluir.

Ensayo
 Siga las instrucciones del instrumento que se utiliza.
 En caso de ensayos por el método manual, primero deje el Reactivo 1 (i.e., el reactivo de tromboplastina reconstituido) a 37 ± 0,5 °C.

En un tubo de vidrio o cubeta a 37 °C:	
• Plasma (Estándar, Pacientes y Control)	0,1 ml
• Incubar a 37 °C	2 min
• Activar el cronometro, agregar Reactivo 1	0,2 ml

Mezcle. Anote el tiempo de coagulación (en segundos).

RESULTADOS
 Dependiendo de cómo sean los resultados de PT debe ser reportado, siga estos pasos:

- En segundos: informe los tiempos de coagulación observados (muestras y media de PT normal).
- Como una proporción: calcular la proporción de PT del paciente para la media de PT normal.
- En INR: calcular la proporción de PT del paciente para la media de PT normal; obtener el valor de la proporción; remítase a los valores del ensayo incluido en el inserto, que ofrecen los valores de INR para calculados para el ISI del lote de tromboplastina utilizada y dar lectura al INR adecuado.
- Como porcentaje de la actividad normal de PT
 Construir la línea Thivolle en papel gráfico lineal mediante interpolación recíproca de cada dilución del estándar (i.e., los números de dilución 1, 2, 3, 4) sobre el eje x, y el tiempo de coagulación que corresponde (en segundos) en el eje y. Como alternativa utilice un papel de gráfico espacial enrejado con el eje X.
 A partir de esta línea de calibración, determinar el porcentaje de los valores de PT de los plasmas que han sido probados.
 El resultado debe interpretarse en función del estado clínico y biológico del paciente.

Comprobar que los resultados obtenidos para los controles se sitúan en los intervalos indicados en la hoja incluida en el kit. Si el aparato señala que los resultados obtenidos para los controles se sitúan fuera del intervalo de valores indicado en las hojas incluidas en el estuche, es preciso asegurarse del buen funcionamiento de todo el sistema: condiciones de ensayo, reactivos, plasmas en los que se efectuó el test, etc. Si es necesario, repetir las muestras.

LIMITACIONES
Muestra
 Una ligera coagulación (micro-coágulos) incluirá considerablemente al acortamiento de la medidas de los tiempos (activación auto catalítica de todos los factores), mientras que una coagulación extensa prolongará los tiempos de coagulación debido al consumo de los factores y del fibrinógeno.
 No conserve los plasmas a 2-3 °C, ya que en este rango de temperatura el factor VII puede ser activado por el sistema calcotina (2).

anticoagulante/muestra de sangre. Si hay alguna variación considerable en el hematocrito, modificar la cantidad de anticoagulante según corresponda.

- Equipo**
 Utilice únicamente material de laboratorio limpio y desechable. La temperatura de los instrumentos se debe mantener estable (37 ± 0,5 °C). No permita que los reactivos se contaminen con cualquier rastro de plasma.
- Heparinas**
 La prueba de Neoplastine® CI Plus es insensible a la heparina no fraccionada a niveles hasta de 1 U/ml y niveles bajos de heparina de bajo peso molecular hasta de 1,5 UI anti-Xa/ml.
- Inhibidores de la trombina**
 Los inhibidores de la trombina (por ejemplo, hirudina, argatroban...) presentes en la muestra que será probada puede dar lugar a un tiempo de protrombina prolongado para esta muestra.

INTERVALO DE REFERENCIA
 Los valores normales varían de un laboratorio a otro, dependiendo de los reactivos, instrumentos y técnica. Así, que cada laboratorio debe determinar sus propios valores esperados basados en la técnica y los instrumentos que se utilicen.
 Si los resultados de PT están expresados en porcentaje de actividad normal, los valores normales esperados deben ser mayores del 70 % (5). Valor por encima del 100 % no tienen significado patológico.

TERAPIA DE ANTAGONISTAS DE VITAMINA K
 Los antagonistas de la Vitamina K deprimen los niveles de en plasma de los factores II (Protrombina), VII (Proconvertina), X (Factor Stuart) y IX (Factor B Antihemorrágico).
 Para la evaluación de la terapia de Antagonistas de la Vitamina K, remítase a las recomendaciones presentes.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO
 Se usaron diferentes muestras para los estudios de reproducibilidad intra e inter-serie. Los resultados obtenidos con Neoplastine® CI Plus por el ST ar® o KC10 son mostrados a continuación.

Muestra	Reproducibilidad Intra-serie		Reproducibilidad Inter-serie	
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
n	24	24	10	10
X (s)	12,9	19,7	13,0	39,0
SD (s)	0,12	0,29	0,18	0,57
CV (%)	1,0	1,5	1,3	1,8

BIBLIOGRAFÍA

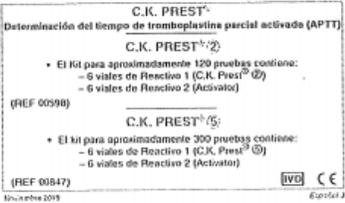
- CAEN J, LARRIEU M.J, SAMAMA M.: "L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique", Paris: L'Expansion scientifique, 344-347, 1975.
- GUONNESS H, PAGERHOL M.K.: "Studies on coagulants and fibrinolysis in pregnancy", Acta Obstet. Gynecol. Scand., 54, 263-267, 1975.
- BEESER H.: "Critical evaluation of the so far experience using the WHO model of protrombin time calibration and outlook for further development", Haematostasis, 18, suppl. 2, 181-182, 1988.
- VAN DEN BESSELAAR A.M.H.P.: "The significance of the international normalized ratio (INR) for oral anticoagulant therapy", JFCC, 3, 4, 148-153, 1991.
- SAMPOL J, ARNICKX D, BOUTIERE B.: "Manuel d'hémostase", Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier, 147-163, 1995.
- BCSH: "Guidelines on oral anticoagulation: third edition", Br. J. Haematol., 101, 374-387, 1998.
- NEFOTISTOS D, OROPEZAM, TSAO C.H.: "Stability of plasma for add-on PT and APTT tests", Am. J. Clin. Pathol., 100, 6, 758-763, 1995.
- SCHWED J.F, DE MOERLOOSE P, JUDE B, TOULON P.: "Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante", Sang Thromb. Vasc., 12, Recommandations du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), 3^e édition, 26-33, 2000.

Los cambios significativos son indicados por las líneas punteadas en el margen.

Stago S.p.A. - Via Salaria, 1000 - 00198 Roma - Italia
 Tel. +39 06 48 20 20 20 - Fax +39 06 48 20 20 20
 web@stago.com

Anexo V

Inserto de C.K Prest, reactivo usado para la determinación de tiempo de tromboplastina parcial activada.



C.K. PREST®
Determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)

C.K. PREST® 2

- El kit para aproximadamente 120 pruebas contiene:
 - 6 viales de Reactivo 1 (C.K. Prest® 2)
 - 6 viales de Reactivo 2 (Activador)

(REF 00598)

C.K. PREST® 5

- El kit para aproximadamente 300 pruebas contiene:
 - 6 viales de Reactivo 1 (C.K. Prest® 5)
 - 6 viales de Reactivo 2 (Activador)

(REF 00847)

IVC CC

10/03/2019

6/ OBTENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUESTRA

La obtención de la muestra debe ajustarse a las recomendaciones para las pruebas de hemostasia.

- Obtención de sangre en solución de citrato trisódico 0,109 M: 1 vol. de citrato por 9 vol. de sangre. Utilice tubos de plástico o vidrio siliconado. Cuando se realice seguimiento a la terapia con heparina, utilice preferiblemente tubos CTAD, tubos de colección de muestras especialmente diseñados para evitar la inactivación de heparina (6).
- Centrifuge las muestras de sangre durante 15 minutos a 2000-2500 g. Recolte el plasma en tubos de plástico.
- Los plasmas son estables durante 4 horas a 20 ± 5 ° C (9).
- Si se realiza tratamiento con heparina, los plasmas son estables durante 2 horas a 20 ± 5 ° C cuando se realiza la recolección con anticoagulante de citrato y durante 4 horas a 20 ± 5 ° C cuando se colecta con tubos CTAD.

7/ PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN DEL REACTIVO

- Preparación: Aligue un vial de Reactivo 2 (R2) y transfiera todo su contenido en un vial de Reactivo 1 de la misma caja. Deje reposar el material reconstruido a temperatura ambiente (18-25 ° C) durante 30 minutos. Luego, agite el bote de Reactivo 1 con cuidado para obtener una suspensión homogénea.
- Conservación: Liofilizados: a 2-8 ° C, hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche. Reconstituidos: 2 días a 20 ± 5 ° C, 7 días a 2-8 ° C. No congelar.

8/ REACTIVOS Y MATERIALES AUXILIARES

- STAT® - CaCl₂ 0,025 M (REF 00357).
- Coag Control 300 y 301 (REF 00821) o System Control 300 y 301 (REF 00817): plasmas de control, niveles normales y anormales.
- Equipamiento habitual en los laboratorios de análisis clínicos (tubo litavio o instrumento como STAT an, cromatómetro).

9/ PROCEDIMIENTO

El APTT de coágulo del plasma en estudio se compara con un kit de referencia (varios plasmas normales liofilizados de misma intensidad o como un gel) (contiene la sección 11/ Limitaciones).

En un tubo de vidrio a 37 ° C:	
• Diluya el plasma (de referencia, del paciente o de control)	0,1 mL
• Poca de Reactivo 1 resuspendido	0,1 mL
• Mezcle. Incubar a 37 ° C durante exactamente	3 min
• Inicio de un cronómetro, añadir 0,025 M de CaCl ₂ precalentado a 37 ° C	0,1 mL
Mezcla: Anote el tiempo de coagulación (s).	

10/ RESULTADOS

Tenga en cuenta el tiempo de coagulación (segundos) del plasma paciente y el del plasma normal de referencia. El resultado debe interpretarse en función del estado clínico y biológico del paciente.

Comparar que los resultados obtenidos para los controles se sitúan en los intervalos indicados en la hoja incluida en el kit. Si el siguiente sabe que los resultados obtenidos para los controles se sitúan fuera del intervalo de valores indicado en la hoja incluida en el estuche, es preciso asegurarse del buen funcionamiento de todo el sistema: condiciones de entrega, reactivos, plasmas en los que se aplica el test, calibración, etc. Si es necesario, repetir las muestras.

11/ LIMITACIONES

- El tiempo de incubación debe ser de 3 minutos. En casos especiales, este tiempo puede ser prolongado (máximo 10 minutos), siempre y cuando el control y el plasma paciente sean tratados de la misma manera.
- La C.K. Prest® sufre ser sensible a precalificadas deficiencias. En informes escritos se presentan que pacientes con deficiencia hereditaria precalificada no muestran ningún evento hemorrágico particular (8).
- Para uso de plasmas normales como referencia. Un plasma normal se define como el recogido de un individuo sano, ya sea hombre o mujer, con edades comprendidas entre 18 y 55, no tomando ninguna medicación y cuya donación de sangre sea voluntaria.

BIBLIOGRAFÍA

- LANGDELL R.D., WAGNER R.H., BRINQHOUS K.M.: "Effect of antithrombotic factor on one-stage clotting tests". J. Lab. Clin. Med., 41, 637-647, 1953.
- BELL W.N., ALTON H.G.: "A brain extract as a substitute for gáfelat suspensions in the thromboplastin generation test". Nature, 174, 880-881, 1954.
- LARRIERE M.L., WEILLAND C.: "Utilisation de la 'céphaline' dans les tests de coagulation". Nouv. Rev. Fr. Hématol., 12, 2, 199-210, 1957.
- CARSWELL R.D.: "Patient's age and the activated partial thromboplastin time test". Thromb. Haemostas., 38, 780-781, 1978.
- LEVIN HELLMAN C.R., LUSHER J.M.: "Determining the sensitivity of coagulation screening reagents: a simplified method". Lab. Med., 13, 3, 162-165, 1982.
- CONTANT G., GOUJAULT-HEILMANN M., MARTINDOU J.L.: "Heparin inactivation during blood storage: its prevention by blood collection in citric acid, theophylline, adenosine, d,xydioxanole - C.T.A.D. mixture". Thromb. Res., 31, 365-374, 1983.
- SAMAMA D., CONARD J., HORELLOU M.H., LECOMPTÉ T.: "Physiologie et exploration de l'hémostase". Paris: Doyn, 192-193, 1990.
- BOGOT J.Y.: "Détect coagulométrique en facteur de la coagulation en dehors de l'hémostase" in "Manuel d'hémostase", J. Sampol, D. Arroux, B. Boulière, Paris: Elsevier, 359-377, 1995.
- "Etude des différents paramètres intervenant dans les variables géométriques (seuils de la fibrinolyse)". Sang Thromb. Vaisc., 10, 5-18, 1998.
- BOUËE B., POTROU G., GRIJEL Y., NGUYEN P., ANGH J.: "Utilisation des héparines en pratique médicale courante". Sang Thromb. Vaisc., 12, 12-25, 2000.

• Cuando se realiza un control de terapia con heparina, cualquier liberación de factor plaquetario 4 (PF4) el cual es un potente inhibidor de heparina, representa una importante fuente de error.

• No recolecte la sangre en tubos de vidrio, ya que podría provocar esta liberación; recolecte la sangre en tubos plásticos, o tubos siliconados CTAD.

• Realice la centrifugación dentro de 1 hora después de la toma de muestras si la sangre fue recolectada en el anticoagulante convencional (citrato) y dentro de 4 horas si la sangre fue recolectada con tubos CTAD.

Sea cual sea el tipo de heparina (no fraccionado o de bajo peso molecular) y cualquiera que sea la dosis, se recomienda que los recuentos de plaquetas se deben realizar antes y durante el tratamiento con el fin de detectar cualquier trombocitopenia que eventualmente pueda ser inducida por la heparina (10). Estas trombocitopenias inducidas por heparina (HH) se pueden detectar con el kit Alexachrom® HPA (REF 00815), el cual permite la detección de anticuerpos del factor 4 plaquetarios anti heparina presentes en la gran mayoría de HH.

Dependiendo del contexto clínico, puede ser útil la determinación de antitrombina.

12/ INTERVALO DE REFERENCIA

Los valores normales pueden variar según las condiciones locales (tipo de población...). Por lo tanto, es necesario que cada laboratorio establezca sus propios rangos de valores normales y aceptables sobre el control de su población en particular de pacientes locales. En general, los valores se comparan normales si se encuentran dentro del rango de media ± 2 de la desviación estándar (K ± 2 SD) (5).

Por ejemplo, se analizaron 50 plasmas humanos normales con el instrumento ST an®. El tiempo medio observado fue de 20,4 segundos con una desviación estándar de 2,4 segundos.

El APTT se establece inicialmente en sujetos jóvenes. Por el contrario, los tiempos se acortan en poblaciones de mayor edad (4).

13/ CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Se utilizaron diferentes plasmas para el análisis intra-serie e inter-serie de los estudios de reproducibilidad en el kit ST an®. En la siguiente tabla se muestran resultados obtenidos con C.K. Prest®.

Muestra	Reproducibilidad intra-serie	Reproducibilidad inter-serie		
Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	
n	24	24	10	10
\bar{x} (s)	32,2	50,1	32,6	46,6
SD (s)	0,41	0,85	0,56	1,38
CV (%)	1,3	1,7	2,0	3,0

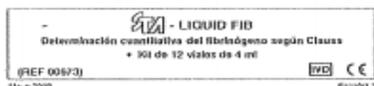
Los cambios topográficos son indicados por las líneas punteadas en el margen.

ANALITICA DIAMID S.p.A.
Sede: Milano
20090 Arese (MI) - Italia

Los productos de la empresa aparecen en sus catálogos y en el sitio web de la empresa. El contenido de este documento es el resultado de un proceso de actualización continua de los datos.

Anexo W

Inserto Liquid Fib, reactivo usado para el dosaje de fibrinógeno.



1/ UTILIZACIÓN DEL KIT

El kit STA[®] - Liquid Fib está destinado a ser utilizado con STA[®] STA Compact y STA Scalet[®] con el fin de determinar cuantitativamente los niveles de fibrinógeno en el plasma recurriendo al método colorimétrico de Clauss (1).

2/ SUMARIO

El fibrinógeno es una glicoproteína de peso molecular aproximado de 340 000 daltons (6), presente en el plasma en concentraciones entre 2 y 4 g/l (2). Es sintetizado en el hígado (1,7 a 5 g/día) (4). La síntesis del fibrinógeno es controlada por el gen que codifica la síntesis de la cadena β (3). Dada la existencia de un polimorfismo genético para este gen, el nivel de fibrinógeno en el plasma varía entre los diferentes individuos (3). La vida media del fibrinógeno es de aproximadamente 3-5 días (5). El fibrinógeno está compuesto de seis cadenas: 2 A α , 2 B α y 2 β (5). La trombina (factor IIa) descompone la molécula de fibrinógeno en 2 fragmentos de fibrinopéptidos B (FPB) a partir de las cadenas A α y en 2 fragmentos de fibrinopéptidos B (FPB) a partir de las cadenas B α (5). Los monómeros de fibrina que resultan de estas reacciones se agregan y forman fibrina, estabilizada posteriormente por el factor XIII (3, 5). El primer paso de esta estabilización consiste en la agregación de dos cadenas α y dos monómeros de fibrina (5). Esta agregación es el origen del D-dímero, producto de degradación específico de la fibrina (5). Un aumento del nivel de fibrinógeno se observa en caso de diabetes, síndromes inflamatorios y obesidad (3, 6), una disminución del nivel de fibrinógeno se observa en la coagulación intravascular diseminada (DIC), y en la fibrinogenemia (3). Además, el fibrinógeno parece estar involucrado en la patogénesis de accidentes cardiovasculares trombóticos (3, 6).

3/ PRINCIPIO DEL TEST

En presencia de una acción de trombolisis, el tiempo de coagulación de un plasma diluido tiene una relación directa con el nivel de fibrinógeno en el plasma (5).

4/ COMPOSICIÓN DEL KIT

Cada estuche de STA[®] - Liquid Fib contiene una hoja con código de barras. Este código de barras contiene las siguientes informaciones: número de lote, referencia del kit, referencia del reactivo, fecha de caducidad y valores de calibración.

STA[®] - Liquid Fib, heparina de cordero humano liofilizada (aprox. 300 IU/ml) (anticoagulante) que contiene un estabilizador específico de la heparina que permite dosificar el fibrinógeno en muestras de plasma heparinizado.

Este reactivo contiene productos de origen humano pH control. Este reactivo contiene heparina de cordero humano liofilizada (aprox. 300 IU/ml) (anticoagulante) que contiene un estabilizador específico de la heparina que permite dosificar el fibrinógeno en muestras de plasma heparinizado.

5/ PRECAUCIONES

El estuche intacto se debe conservar a 2-8 °C. Sólo para uso diagnóstico in vitro. Este reactivo sólo debe ser utilizado por personal autorizado del laboratorio. Antes de cualquier utilización, leer con atención el "Manual de Consulta" del instrumento utilizado. Tener cuidado en el manejo de estos reactivo y las muestras. Los reactivo se eliminan con arreglo a la legislación local vigente.

6/ OBTENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUESTRA

La obtención de la muestra debe ajustarse a las recomendaciones para los pruebas de hemostasia.

- Obtención de sangre en solución de citrato fisiológico 0,109 M: 1 vol. de citrato por 9 vol. de sangre.
- Centrifugación: 15 minutos a 2000-2500 g.
- Conservación del plasma: 8 horas a 20 ± 5 °C.

7/ PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN DEL REACTIVO

Preparación
Mantener el reactivo a temperatura ambiente (18-25 °C) durante 30 minutos antes de su uso. Homogeneizar. Luego, añadir un STA[®] - mini Reducer nuevo (REF 00707) y el tapón perforado. El reactivo se envasa listo para el empleo.

Este reactivo contiene la marca Solvas 3 con el símbolo de bioseguridad 3 con el símbolo de bioseguridad 3. A la concentración porción (1:25 %), este reactivo se elimina como bioresiduo.

Atención
Puede presentar una reacción alérgica en el pH. Una gama amplia de inmunomoduladores de proteínas. En caso de contacto con la piel: lavar con agua y jabón abundante.

Conservación
Conservado a 2-8 °C en su envoltorio original, el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche. Una vez abierto, el reactivo con el STA[®] - mini Reducer y la tapa perforada en su lugar, es estable 10 días en STA[®] STA Compact y STA Scalet[®]. Una vez abierto por primera vez, la solución restante conservada a 2-8 °C en su envoltorio original con la tapa puesta, es estable durante 2 meses en ausencia de cualquier contaminación. No se debe congelar.

NB: Considerando las numerosas condiciones de almacenamiento (particularmente en el sistema, particularmente a 2-8 °C), cada laboratorio debería establecer la propia estabilidad conforme al uso que haga. La misma no debe exceder los valores indicados que han sido obtenidos en condiciones controladas. Controló está almacenado a 2-8 °C, limpiar el reactivo durante 30 minutos a temperatura ambiente (18-25 °C).

REACTIVOS Y EQUIPAMIENTO AUXILIARES

- STA[®] - Owen-Koller (REF 00393).
- Calibración STA[®] - Unicellibrator (REF 00575) si no se selecciona la precálculación.
- Control de calidad: STA[®] - Coag Control (1) y (2) (REF 00579), STA[®] - System Control (1) y (2) (REF 00218) o STA[®] - Routine DC 2 ml (REF 00554).
- STA[®] - STA Compact[®] o STA Scalet[®].
- STA[®] - mini Reducer (REF 00707).

• Equipamiento habitual en los laboratorios de análisis clínicos.

8/ PROCEDIMIENTO

8.1. Calibración

• **Protocolo de precálculación**
El reactivo está precálculado; esta calibración previa es válida para todos los estuches de un mismo lote. La precálculación ha sido determinada con una referencia secundaria del Standard International 92/204 establecido en 2013.

Para introducir la curva de calibración en el aparato, usar el código de barras impreso en la hoja por debajo del factor de código de barras del aparato. Los datos de calibración serán validados para el lote que se indica una vez que se haya determinado los días desde el control.

La curva de calibración se puede ver en la pantalla del instrumento con la ayuda del menú "Calibración" (ver el "Manual de Consulta").

• **Protocolo de calibración con STA[®] - Unicellibrator**
Como alternativa al protocolo de calibración, también se puede efectuar la calibración con STA[®] - Unicellibrator, siempre que se haya elegido la correcta configuración de la prueba (ver el "Manual de Consulta"). Prepare el STA[®] - Unicellibrator y leer la información correspondiente en el código de barras impreso en su frontal, transfiriéndola al instrumento.

Los valores son preparados automáticamente por el analizador mediante dilución con STA[®] - Owen-Koller de acuerdo con los parámetros introducidos en el instrumento para la determinación. La curva de calibración se puede ver en la pantalla del instrumento con la ayuda del menú "Calibración" (ver el "Manual de Consulta").

8.2. Plasmas a analizar

Los plasmas a testar han de estar en equilibrio térmico en el instrumento (ver el "Manual de Consulta" del instrumento utilizado). El instrumento realizará automáticamente las diluciones con STA[®] - Owen-Koller. Seleccionar el(los) test(s) a efectuar en los plasmas de pacientes.

8.3. Control de calidad

Los controles son necesarios para verificar la exactitud y la reproducibilidad de los resultados. Se deben usar dos niveles diferentes de control. Pagar los estos reactivo de control y transferir la información correspondiente en el código de barras impreso en sus respectivas hojas al instrumento. Estos controles se validan han de estar en lote.

9.4. Dosificación

Para la realización de la dosificación, seguir los protocolos descritos en los "Standardized Operating Procedure" del instrumento. El instrumento controlará el análisis en cuanto se complete la carga de la muestra.

Si cualquiera de los resultados del paciente queda fuera del rango de trabajo de la dosificación, el instrumento realizará automáticamente la muestra en según una dilución apropiada, siempre que esta opción haya sido introducida en la configuración de la prueba (ver el "Manual de Consulta").

10/ RESULTADOS

El nivel de fibrinógeno de las muestras analizadas aparece en tiempo real, en la unidad seleccionada por el operador, en la pantalla del aparato (ver el "Manual de Consulta"). El resultado debe interpretarse en función del estado clínico y biológico del paciente. Comparar que los resultados obtenidos por los controles se sitúan en los intervalos indicados en la hoja incluida en el kit. Si los resultados se encuentran fuera del intervalo especificado, asegurarse del buen funcionamiento de todo el sistema: condiciones de ensayo, reactivos, plasmas en los que se efectuó el test, etc. Si es necesario, repetir los resultados.

11/ LIMITACIONES

- Cuando se va a realizar el ensayo de fibrinógeno en muestras obtenidas de pacientes que reciben terapia trombolítica, sin añadir una muestra anticoagulante con un estabilizador de la plasma en el tubo de ensayo, se pueden subestimar los resultados del análisis de fibrinógeno.
- Si ha demostrado que los productos de degradación de la fibrina, la fibrina, las heparinas (HNF y HHP), el dabigatran y el rivaroxaban no interfieren con la determinación si sus concentraciones son inferiores, respectivamente, a 100 µg/ml, 3 µg/ml, 2 U/ml, 500 ng/ml y 1,2 µg/ml.

12/ INTERVALO DE REFERENCIA

El nivel plasmático de fibrinógeno en adultos suele estar comprendido entre 2 y 4 g/l (50-600 mg/dl) (2). Sin embargo, cada laboratorio debería establecer sus propios valores normales.

Durante el embarazo se observa una disminución del nivel de fibrinógeno (3, 6).

13/ CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES

• **Intervalo de linealidad - intervalo de medición**
Cuando el plasma por analizar se encuentra diluido a 1/20, el procedimiento con STA[®] - Liquid Fib en STA[®] STA Compact y STA Scalet[®] tiene un rango de linealidad de 1,0 - 8,0 g/l. La escala de medida puede ser extendida hasta cinco veces hasta 0,1 g/l y hasta cuatro hasta 12,0 g/l cuando el plasma es de nuevo probado automáticamente en una dilución apropiada (ver sección 9.4).

• Reproducibilidad

Se han realizado evaluaciones de reproducibilidad, intra e inter-series a partir de muestras normales y anómalas. Los resultados obtenidos en STA[®] están indicados en los tablos siguientes:

	Reproducibilidad intra-series		Reproducibilidad inter-series	
Muestra	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
n	25	21	10	10
S (g/l)	2,63	1,03	2,84	1,03
SD (g/l)	0,56	0,05	0,02	0,03
CV (%)	2,1	4,9	2,1	3,2

Reproducibilidad inter-ensayo realizada con 21 asociaciones consecutivas. Reproducibilidad inter-ensayo ensayado en 10 días diferentes.

14/ VARIANTES

Los capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11 y 12 procedentes son también válidos para la determinación con el método semi-automático.

14.1. Preparación y conservación del reactivo

Conservado a 2-8 °C en su envoltorio original, el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche. Mantener el reactivo a temperatura ambiente (18-25 °C) durante 30 minutos antes de su uso. Después, agitar suavemente para obtener una suspensión homogénea (no añadir el STA[®] - Reducer, el tapa de plástico perforada).

Este reactivo contiene la marca Solvas 3 con el símbolo de bioseguridad 3 con el símbolo de bioseguridad 3. A la concentración porción (1:25 %), este reactivo se elimina como bioresiduo.

Atención
Puede presentar una reacción alérgica en el pH. Una gama amplia de inmunomoduladores de proteínas. En caso de contacto con la piel: lavar con agua y jabón abundante.

Una vez abierto el reactivo es estable 7 días a 20 ± 5 °C y dos meses a 2-8 °C en el envoltorio original después de usar. No congelar.

Cuando estén almacenados a 2-8 °C, almacenar el reactivo durante 30 minutos a temperatura ambiente (18-25 °C).

14.2. Reactivos y equipamiento auxiliares

- STA[®] - Owen-Koller (REF 00393).
- Unicellibrator (REF 00575).
- Coag Control (1) y (2) (REF 00579) o System Control (1) y (2) (REF 00218); controles normal y anormal.
- Instrumento como STA[®].
- Equipamiento habitual en los laboratorios de análisis clínicos.

14.3. Plasmas a analizar y controles

Utilizar el STA[®] - Owen-Koller para preparar en tubos plásticos las diluciones 1:20 de plasmas de pacientes o controles.

14.4. Protocolo

Reférase a las aplicaciones del instrumento.

14.5. Resultados

El resultado debe interpretarse en función del estado clínico y biológico del paciente.

Asegúrese de que los valores obtenidos para los controles están en los rangos establecidos, en la hoja de programación de valores suministrada con el Coag Control (1) y (2) o System Control (1) y (2). Si los resultados se encuentran fuera de los intervalos especificados, asegurarse del buen funcionamiento de todo el sistema: condiciones de ensayo, reactivos, calibración, plasmas en los que se efectuó el test, etc. Si es necesario, repetir los controles.

14.6. Características funcionales

• **Intervalo de medición**
Según el valor del calibrador y las condiciones de operación, el método de STA[®] - Liquid Fib tiene usualmente un intervalo de medición de 0,9 g/l a 12,0 g/l cuando el plasma se ensaya en la dilución adecuada (ver las instrucciones de aplicación del instrumento).

• **Exactitud**
Los estudios de precisión se realizaron según las Guía CLSI documento EP05-A2 (4) empleando muestras de control 20 días, 2 controles por día, multi-operadores. Los resultados obtenidos con STA[®] - Liquid Fib ensayados en STA[®] se muestran debajo:

	Repetibilidad		Precisión intra laboratorio	
Muestra	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 1	Muestra 2
n	20	20	20	20
S (g/l)	2,59	1,09	2,59	1,05
SD (g/l)	0,54	0,02	0,12	0,14
CV (%)	1,72	1,60	4,73	3,77

BIBLIOGRAFÍA

1. CLAUS A. "Genomtypologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens". Acta Haematol, 17, 237-238, 1957.
2. ANDRIOTTI E., BURZOTTA F., MASERA A.: "Fibrinogen as a marker of inflammation: a clinical view". Blood Coag. Fibrinolysis, 10, 3-4, 1999.
3. MACRE I.J., RITCHIE S., WACHN S.J., LOWE G.D.O.: "Disturbances in fibrinogen assays". Br. J. Haematology, 121, 386-394, 2002.
4. CLSI Document EP05-A2: "Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline". Second Edition, 24, 25, 2004.
5. NOBESSON A.W.: "Fibrinogen and fibrin structure and function". J. Thromb. Haemostas., 3, 1094-1004, 2005.
6. HARTIGAN H.R., LÓRD S.T.: "Fibrinogen structure and physiology" in "Hemostasis and Thrombosis - Basic principles and clinical practice". Collan R.W., Cross A.W., Colburn S.Z., Marder V.J., George J.N., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 285-316, 2006.

Los símbolos específicos son indicados por los líneas punteadas en el margen. Los símbolos de bioseguridad son indicados por los líneas punteadas en el margen. Este reactivo contiene la marca Solvas 3 con el símbolo de bioseguridad 3 con el símbolo de bioseguridad 3. A la concentración porción (1:25 %), este reactivo se elimina como bioresiduo. Este reactivo contiene la marca Solvas 3 con el símbolo de bioseguridad 3 con el símbolo de bioseguridad 3. A la concentración porción (1:25 %), este reactivo se elimina como bioresiduo. Este reactivo contiene la marca Solvas 3 con el símbolo de bioseguridad 3 con el símbolo de bioseguridad 3. A la concentración porción (1:25 %), este reactivo se elimina como bioresiduo.

Anexo X

Inserto Unicalibrator, calibrador usado en la calibración de fibrinógeno antes de realizar la verificación.

UNICALIBRATOR
Plasma de calibración para las pruebas de coagulación
• Kit de 6 vials

(REF 00625)
Setiembre 2015

IVD CE
Especifico 2

1/ UTILIZACIÓN DEL KIT
El Unicalibrator es un plasma destinado a ser utilizado como plasma de calibración para las dosificaciones de los siguientes parámetros de coagulación: tiempo de protrombina (expresado en %), fibrinógeno (método de Claus), factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, antitrombina (AT), proteína C y proteína S.

2/ RESUMARIO
El tiempo de protrombina es una prueba de análisis general de la hemostasia. Los factores VII, XII, XI, IX, VIII, V, X, II y el fibrinógeno participan en la coagulación misma. La antitrombina, la proteína C y la proteína S son inhibidores fisiológicos del proceso de coagulación. Los diferentes parámetros pueden ser definidos con los siguientes kits:

Parámetro	KIT	REF
Tiempo de protrombina	Néoplastine® CI Néoplastine® CI Plus	00323, 00329 00375, 00376
Fibrinógeno	Fibri-Prast® Fibri-Prast® (Automate)	00608 00613, 00654
Factor II	STA® - Deficient II	00745
Factor V	STA® - Deficient V	00744
Factor VII	STA® - Deficient VII	00743
Factor VIII	STA® - Deficient VIII	00725
Factor IX	STA® - Deficient IX	00724
Factor X	STA® - Deficient X	00738
Factor XI	STA® - Deficient XI	00723
Factor XII	STA® - Deficient XII	00722
Antitrombina (AT)	Lister® AT III	00568
Proteína C	STA® - Stactor® Protein C	00747
Proteína S	STA® - Stactor® Protein S	00748

3/ COMPOSICIÓN DEL KIT
Unicalibrator: plasma humano normal citratado, liofilizado.
Este reactivo contiene proteínas de origen humano solo animal. Cuando se ha utilizado plasma humano en la preparación de este reactivo, no incluye prionovirus de prion del agente BSE, de los anticuerpos anti-HCV, anti-HIV 1 y anti-HIV 2 con los correspondientes anticuerpos. Sin embargo, ningún test puede garantizar de manera absoluta la ausencia de agentes infecciosos. Por eso, este reactivo de origen biológico ha de ser empleado con las precauciones habituales, ya que se trata de un producto potencialmente infeccioso.

4/ PRECAUCIONES
El estuche intacto se debe conservar a 2-8 °C. Solo para uso diagnóstico in vivo. Este reactivo solo debe ser utilizado por personal autorizado del laboratorio.
Tener cuidado en el manejo de estos reactivos y las muestras. Los residuos se eliminan con arreglo a la legislación local vigente.

5/ PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN DEL REACTIVO

- Preparación**
Necesitará cada vial con exactamente 1 ml de agua destilada. Dejar estabilizar la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente (18-25 °C). Luego, homogeneizar antes de su empleo.
- Conservación**
Conservados a 2-8 °C en su embalaje original, el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche. Una vez reconstituido, el reactivo es estable durante 4 horas a 20 ± 5 °C. No se debe congelar.

6/ REACTIVOS Y MATERIAL AUXILIARES

- Reactivos para realizar la dosificación de los parámetros enumerados en la Sección 2.
- Equipamiento habitual en los laboratorios de análisis clínicos.

7/ MODO DE EMPLEO
Siga las instrucciones descritas en la Literatura Interior del kit para el paciente a ser ensayado.

8/ CARACTERÍSTICAS
Los valores del calibrador para cada uno de los parámetros puede variar entre un lote y otro, pero se encuentran claramente indicados en cada lote. Ver la hoja incluida en el estuche.
Los niveles de fibrinógeno, factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, AT, proteína C y proteína S son determinados en comparación con sus respectivos referencias secundarias en los Estándares Internacionales correspondientes del parámetro relevante:
- de fibrinógeno 09264, establecido en 2011
- de factores II, VII, IX, X 09172, establecido en 2010
- de factor V 03116, establecido en 2005
- de factor VIII 07316, establecido en 2009
- de factor XI 04160, establecido en 2005
- de AT 08258, establecido en 2010
- de proteína C 02342, establecido en 2006
- de proteína S 03228, establecido en 2006.

UNICALIBRATOR
Plasma de calibración para i test della coagulazione
• Confezione di 6 flaconi

(REF 00625)
Settembre 2015

IVD CE
Italiano

1/ USO PREVISTO
Unicalibrator è un plasma inteso per l'uso come plasma di calibrazione per i dosaggi dei seguenti parametri della coagulazione: tempo di protrombina (espresso in %), fibrinogeno (metodo di Claus), fattori II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, antitrombina (AT), proteina C e proteina S.

2/ RIEPIANIMENTO E SPIEGAZIONE
Il tempo di protrombina è test di screening di routine per l'emostasi. I fattori VII, XII, XI, IX, VIII, V, X, II e il fibrinogeno sono coinvolti nella coagulazione propriamente detta. L'antitrombina, la proteina C e la proteina S sono inibitori fisiologici della coagulazione. I diversi parametri possono essere applicati mediante i seguenti kit:

Parametro	KIT	REF
Tiempo de protrombina	Néoplastine® CI Néoplastine® CI Plus	00323, 00329 00375, 00376
Fibrinógeno	Fibri-Prast® Fibri-Prast® (Automate)	00608 00613, 00654
Factor II	STA® - Deficient II	00745
Factor V	STA® - Deficient V	00744
Factor VII	STA® - Deficient VII	00743
Factor VIII	STA® - Deficient VIII	00725
Factor IX	STA® - Deficient IX	00724
Factor X	STA® - Deficient X	00738
Factor XI	STA® - Deficient XI	00723
Factor XII	STA® - Deficient XII	00722
Antitrombina (AT)	Lister® AT III	00568
Proteína C	STA® - Stactor® Protein C	00747
Proteína S	STA® - Stactor® Protein S	00748

3/ COMPOSIZIONE
Unicalibrator: plasma umano normale citratato, liofilizzato.
Questo reagente contiene proteine di origine umana ed animale. Quando sia stato utilizzato plasma umano per la preparazione del reagente, si garantisce l'assenza dell'agente BSE, degli anticorpi anti-HCV, anti-HIV 1 e anti-HIV 2, ricorrendo a tecniche appropriate. Tuttavia, nessun test può garantire in maniera assoluta l'assenza di agenti infettivi. Pertanto, tale reagente di origine biologica deve essere impiegato con cautela, tenendone conto i protocolli di precauzione abituali.

4/ PRECAUZIONI
Il kit intatto deve essere conservato a 2-8 °C. Solo per uso diagnostico in vivo. Questo reagente deve essere utilizzato solo da personale abilitato del laboratorio.
Maneggiare con cautela sia questi reagenti che i campioni dei pazienti. I materiali di scarto devono essere eliminati conformemente alla regolamentazione locale in vigore.

5/ PREPARAZIONE E CONSERVAZIONE DEI REAGENTI

- Preparazione**
Ricostruire ciascun flacone utilizzando esattamente 1 ml di acqua distillata. Lasciar stabilizzare la soluzione per 30 minuti a temperatura ambiente (18-25 °C). Successivamente omogeneizzare prima dell'uso.
- Conservazione**
Conservati a 2-8 °C nel loro stato originale, il reagente rimane stabile fino alla data di scadenza indicata sulla confezione. Una volta ricostituito, rimane stabile per 4 ore a 20 ± 5 °C. Non congelare.

6/ REAGENTI E MATERIALE AUSILIARI

- Reagenti per eseguire i saggi relativi ai parametri elencati nella sezione 2.
- Strumentazione solita per laboratori di analisi mediche.

Los cambios significativos son indicados por las líneas punteadas en el margen.
STATISTICA SINGO S.A.S.
31040 Trévizo
04202 Av. S. Maria (Strada)
+39 041 48 69 20 20
info@singo.it

Les changements significatifs sont indiqués par des lignes pointillées sur le marge.
STATISTICA SINGO S.A.S.
31040 Trévizo
04202 Av. S. Maria (Strada)
+39 041 48 69 20 20
info@singo.it

7/ ISTRUZIONI PER L'USO
Per i parametri da testare attenersi alle istruzioni del foglio illustrativo inserito nel kit del dosaggio.

8/ CARATTERISTICHE
I valori di calibrazione di ciascun parametro possono variare da un lotto all'altro, ma sono chiaramente indicati per ciascun lotto. Vedere l'inserito che indica i valori dei saggi contenuto nella confezione.
I livelli di fibrinogeno, di fattori (II, V, VII, VIII, IX, X, XI), di AT, di proteina C e di proteina S sono determinati rispetto ai loro rispettivi standard secondari dei corrispondenti standard internazionali per i relativi parametri:
- 09264 stabilito nel 2011 per il fibrinogeno
- 09172 stabilito nel 2010 per i fattori II, VII, IX, X
- 03116 stabilito nel 2005 per il fattore V
- 07316 stabilito nel 2009 per il fattore VIII
- 04160 stabilito nel 2005 per il fattore XI
- 08258 stabilito nel 2010 per l'AT
- 02342 stabilito nel 2006 per la proteina C
- 03228 stabilito nel 2006 per la proteina S.

I cambiamenti significativi sono indicati dalle linee punteggiate nel margine.
STATISTICA SINGO S.A.S.
31040 Trévizo
04202 Av. S. Maria (Strada)
+39 041 48 69 20 20
info@singo.it

Les changements significatifs sont indiqués par des lignes pointillées sur le marge.
STATISTICA SINGO S.A.S.
31040 Trévizo
04202 Av. S. Maria (Strada)
+39 041 48 69 20 20
info@singo.it

Anexo Y

Registro de mantenimiento del analizador Start Max, durante el periodo de la verificación de la precisión y veracidad.

ANA																						 Laboratorio Clínico									
Analítico																															
Título: Mantenimiento del equipo coagulómetro																															
Codigo: LC-ANA-F-17										Fecha: 10/04/2019										Rev: 00						Página 1 de 1					
Elaborado: Equipo Monitoo revisor										Revisado: Dra. O. López										Aprobado: Dra. Cynthia Márquez											
HOJA DE MANTENIMIENTO DEL COAGULOMETRO																															
EQUIPO: COAGULOMETRO										ESPECIFICACIONES DE INSTALACION:																					
MARCA: DIAGNOSTICA PERUANA										TEMP AMBIENTE: 15° - 32° C																					
Nº DE SERIE: 1276377003083										HUMEDAD: 20 - 80% (Sin condensación)																					
MES: ENERO										AÑO: 2021										✓	□	-									
Actividades Diarias																															
Limpiar superficie del equipo (lejía 0.37%)																															
Limpiar pantalla (Alcohol al 30%)																															
Revisar canales de medición (sin billas sueltas)																															
Reiniciar el equipo por 15 minutos																															
Verificar temperatura (pantalla sin alarma)																															
TM responsable																															
MES: FEBRERO										AÑO: 2021										✓	□	-									
Actividades Diarias																															
Limpiar superficie del equipo (lejía 0.37%)																															
Limpiar pantalla (Alcohol al 30%)																															
Revisar canales de medición (sin billas sueltas)																															
Reiniciar el equipo por 15 minutos																															
Verificar temperatura (pantalla sin alarma)																															
TM responsable																															

Anexo Z

Especificacion del fabricante para coeficiente de variacion en condiciones de repetibilidad para el nivel normal y patológico.

Critères de Fidélité / Precision Limits	SAV 4013 / INDICE A	2 / 5
---	---------------------	-------

Fidélité / Precision

Tableau 1 : Répétabilité (intra-essai) / CQ niveau normal Table 1: Repeatability (Intra-run) / QC Normal Level	
Paramètre/Parameter	Critères d'acceptation/Acceptance criteria
TP/PT (sec.)	CV < 1.5%
TCA/APTT (sec.)	CV < 1.5%
Fibrinogène/Fibrinogen (mg/dL or g/L)	CV < 4.0%
ATIII (%)	CV < 3.0%
Facteurs exogènes (%) Extrinsic Factors (%)	CV < 8.0%
Facteurs endogènes (%) Intrinsic Factors (%)	CV < 8.0%
Héparine / HNF (IU/mL) - (taux bas) Heparin/UFH (IU/mL) - (Low levels)	ET/SD* ≤ 0.1 IU/mL
Héparine / HBPM (anti-Xa IU/mL) - (taux bas) Heparin/LMWH (anti-Xa IU/mL) - (Low levels)	ET/SD* ≤ 0.1 anti-Xa IU/mL
Protéine/Protein C (%)	CV < 5.0%
Protéine/Protein S (%)	CV < 6.0%
vWF (%)	CV < 5.0%
D-Di (µg/mL)	ET/SD* ≤ 0.1 µg/mL

* ET = Ecart-type / SD = Standard Deviation

Critères de Fidélité / Precision Limits	SAV 4013 / INDICE A	3 / 5
---	---------------------	-------

Fidélité / Precision

Tableau 2 : Répétabilité (intra-essai) / CQ niveau pathologique Table 2: Repeatability (Intra-run) / QC Abnormal Level	
Paramètre/Parameter	Critères d'acceptation/Acceptance criteria
TP/PT (sec.)	CV < 2.0%
TCA/APTT (sec.)	CV < 2.0%
Fibrinogène/Fibrinogen (mg/dL or g/L)	CV < 5.0%
ATIII (%)	CV < 5.0%
Facteurs exogènes (%) Extrinsic Factors (%)	CV < 8.0%
Facteurs endogènes (%) Intrinsic Factors (%)	CV < 8.0%
Héparine / HNF (IU/mL) - (taux élevé) Heparin/UFH (IU/mL) - (High levels)	ET/SD* ≤ 0.1 IU/mL
Héparine / HBPM (anti-Xa IU/mL) - (taux élevé) Heparin/LMWH (anti-Xa IU/mL) - (High levels)	ET/SD* ≤ 0.1 anti-Xa IU/mL
Protéine/Protein C (%)	CV < 5.0%
Protéine/Protein S (%)	CV < 10.0%
vWF (%)	CV < 8.0%
D-Di (µg/mL)	ET/SD* ≤ 0.2 µg/mL

* ET = Ecart-type / SD = Standard Deviation

Anexo A 1

Especificacion del fabricante para coeficiente de variacion intermedia para el nivel normal y patológico

Critères de Fidélité / Precision Limits	SAV 4013 / INDICE A	5 / 5
---	---------------------	-------

Fidélité / Precision

Paramètre/Parameter (unité/unit) Réactif/Reagent	Critères d'acceptation/Acceptance criteria
Tableau 4 : Reproductibilité (inter-essai) / CQ niveau pathologique Table 4: Reproducibility (Inter-run) / QC Abnormal Level	
TP/PT (sec. ou/or %) / STA-Neoplastine Ci, Ci+, R	CV < 5.0%
TCA/APTT (sec.) / STA-PTT A / STA-CK Prest / STA-Cephascreen	CV < 5.0%
Fibrinogène/Fibrinogen (mg/dL or g/L) / STA-Fibrinogen S/STA-Fib 2	CV < 6.0%
ATIII (%) / STA-Stachrom AT III 3 & 6	CV < 15.0%
Facteurs exogènes (%) / Extrinsic Factors (%)	CV < 15.0%
Facteurs endogènes (%) / Intrinsic Factors (%)	CV < 15.0%
Héparine / HNF (IU/mL) - (taux élevé) / Heparin/UFH (IU/mL) - (High levels) / STA-Rotachrom Heparin 4 & 8	ET/SD* ≤ 0.1 IU/mL
Héparine / HBPM (anti-Xa IU/mL) - (taux élevé) / Heparin/LMWH (anti-Xa IU/mL) - (High levels) / STA-Rotachrom Heparin 4 & 8	ET/SD* ≤ 0.1 anti-Xa IU/mL
Protéine/Protein C (%) / STA-Stachrom Protein C	CV < 10.0%
Protéine/Protein S (%) / STA-Staclot Protein S	CV < 20.0%
Protéine S Libre/Free Protein S (%) / STA-Latest Free Protein S	CV < 15.0%
vWF (%) / STA-Latest vWF	CV < 15.0%
D-Di (µg/mL) / STA-Latest D-Di	ET/SD* ≤ 0.3 µg/mL

* ET = Ecart-type / SD = Standard Deviation

Critères de Fidélité / Precision Limits	SAV 4013 / INDICE A	4 / 5
---	---------------------	-------

Fidélité / Precision

Paramètre/Parameter Réactif STAGO Reagent	Critères d'acceptation/Acceptance criteria
Tableau 3 : Reproductibilité (inter-essai) / CQ niveau normal Table 3: Reproducibility (Inter-run) / QC Normal Level	
TP/PT (sec. ou/or %) / STA-Neoplastine Ci, Ci+, R	CV < 5.0%
TCA/APTT (sec.) / STA-PTT A / STA-CK Prest / STA-Cephascreen	CV < 5.0%
Fibrinogène/Fibrinogen (mg/dL ou/or g/L) / STA-Fibrinogen S/STA-Fib 2	CV < 6.0%
ATIII (%) / STA-Stachrom AT III 3 & 6	CV < 10.0%
Facteurs exogènes (%) / Extrinsic Factors (%)	CV < 15.0%
Facteurs endogènes (%) / Intrinsic Factors (%)	CV < 15.0%
Héparine / HNF (IU/mL) - (taux bas) / Heparin/UFH (IU/mL) - (Low levels) / STA-Rotachrom Heparin 4 & 8	ET/SD* ≤ 0.1 IU/mL
Héparine / HBPM (anti-Xa IU/mL) - (taux bas) / Heparin/LMWH (anti-Xa IU/mL) - (Low levels) / STA-Rotachrom Heparin 4 & 8	ET/SD* ≤ 0.1 anti-Xa IU/mL
Protéine/Protein C (%) / STA-Stachrom Protein C	CV < 10.0%
Protéine/Protein S (%) / STA-Staclot Protein S	CV < 15.0%
Protéine S Libre/Free Protein S (%) / STA-Latest Free Protein S	CV < 15.0%
vWF (%) / STA-Latest vWF	CV < 15.0%
D-Di (µg/mL) / STA-Latest D-Di	ET/SD* ≤ 0.2 µg/mL

* ET = Ecart-type / SD = Standard Deviation

Anexo B 1

Carta de autorización para la realización de la tesis.



AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Por el presente documento se autoriza al bachiller Johan Paolo Castillo Dávila la ejecución de su proyecto de investigación titulado: *“Verificación de la precisión y veracidad de las pruebas de coagulación en Precisa Laboratorio Clínico – Lima 2021”*.

Motivo por el cual, se le brinda autorización para el uso de las instalaciones de Precisa Laboratorio Clínico de la sede Clínica El Golf, así mismo también tendrá acceso a la información y resultados del procedimiento de verificación realizado al analizador Start Max de la casa comercial Stago del Laboratorio Clínico.

Lima, 1 de septiembre del 2021

DRA. CYNTHIA MÁRQUEZ SERRANO
Médico Patólogo Clínico
Directora Médica de Laboratorio Clínico Precisa