

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

AGG/PAK™ 5 es un kit combinado de reactivos de la agregación plaquetaria que contiene reactivos ADP (adenosina-5'- difosfato), ácido araquidónico (araquidonato sódico), colágeno (piel de ternera soluble, tipo 1), epinefrina (adrenalina) y ristocetina (sulfato de ristocetina A).

El reactivo ADP es una preparación liofilizada de adenosina-5'-difosfato. Es un componente esencial en la agregación plaquetaria. El ADP actúa como agonista o activador, uniéndose a los receptores plaquetarios y desencadenando una serie de acontecimientos bioquímicos que conducen a la activación y agregación plaquetaria. El reactivo de ácido araquidónico es una preparación liofilizada de la sal sódica del ácido araquidónico. Es un ácido graso esencial presente en los gránulos de las plaquetas y en la membrana plaquetaria. Se procesa en múltiples pasos y se convierte en tromboxanoA2 (TXA2). El reactivo de ácido araquidónico induce la activación y agregación plaquetaria.

El reactivo de colágeno es una preparación liofilizada de piel de ternera soluble (tipo 1). El reactivo de colágeno induce el cambio de forma de las plaquetas y las activa. Las plaquetas activadas liberan entonces compuestos trombóticos de sus gránulos, que sirven para reclutar plaquetas adicionales a un sitio de lesión.

El reactivo de epinefrina es una preparación estabilizada y liofilizada de L-adrenalina que activa el receptor GP IIa adreno causando agregación plaquetaria sin cambio de forma. Aunque puede potenciar la respuesta de las plaquetas a otros agonistas, el reactivo de epinefrina es un agonista débil (reversible). Puede o no provocar una respuesta en personas sanas.

El reactivo de ristocetina es un preparado liofilizado de sulfato de ristocetina A, un glucopéptido de estructura química desconocida que ha sido aislado de la nocardia lúrida. La ristocetina contiene más del 90% de ristocetina A.

AGG/PAK 5 Combo Kit ha sido optimizado para su uso con agregómetros de transmisión de luz. También puede utilizarse con otros analizadores turbidométricos o de impedancia, y citómetros de flujo.

FINALIDAD DE USO

AGG/PAK 5 Combo Kit es un práctico kit que contiene una combinación de reactivos rutinarios de agregación plaquetaria utilizados para obtener respuestas de agregación y/o aglutinación en plasma rico en plaquetas (PRP). El kit incluye ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina.

DETECCIÓN / MEDICIÓN

Los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit se utilizan, junto con otros diluyentes y muestras de control, para medir los cambios de la transmisión de la luz en una muestra de ensayo de plasma rico en plaquetas (PRP).

FUNCIÓN DEL PRODUCTO

AGG/PAK 5 Combo Kit permite conocer diferentes aspectos de la función/calidad plaquetaria. Este kit ayuda a acceder a diversos trastornos plaquetarios adquiridos y hereditarios o a la eficacia de las terapias antiplaquetarias.

INFORMACIÓN ESPECÍFICA PROPORCIONADA

Los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit de no están destinados a la detección de un trastorno, afección o factor de riesgo específico. El reactivo ADP desempeña un papel fundamental en la activación y agregación plaquetaria. Cuando el ADP se une a receptores específicos de la superficie plaquetaria, como P2Y1 y P2Y12, inicia cascadas de señalización intracelular. Esta activación induce cambios rápidos en la forma de las plaquetas y la liberación de iones de calcio a través de los receptores P2Y1, mientras que la activación P2Y12 mantiene la respuesta, asegurando una agregación estable. El reactivo ADP se utiliza para estimular la activación y agregación plaquetaria precisamente mediante la interacción con estos receptores ADP. Al observar la agregación plaquetaria en respuesta al ADP, los clínicos pueden evaluar la función/calidad plaquetaria relacionada con las anomalías en la activación y agregación plaquetaria. Este proceso es crucial para comprender la dinámica de formación de coágulos y evaluar la eficacia de las terapias antiplaquetarias en la prevención de eventos trombóticos. El ADP provoca la liberación de mediadores secundarios como el TromboxanoA2 (TXA2), amplificando aún más la activación y agregación plaquetaria.

El reactivo del ácido araquidónico inicia la activación y agregación plaquetaria a través de la vía del ácido araquidónico. Al unirse a los receptores de la superficie plaquetaria, el ácido araquidónico sufre una conversión enzimática a tromboxanoA2 (TXA2), facilitando las cascadas de señalización intracelular. Esto provoca cambios rápidos en la forma de las plaquetas y la liberación de iones de calcio, cruciales para una agregación estable. La observación de la agregación plaquetaria en respuesta al reactivo de ácido araquidónico permite a los médicos valorar y evaluar la función/calidad plaquetaria, las anomalías y las terapias antiplaquetarias. La inducción por el reactivo de ácido araquidónico de mediadores secundarios como el tromboxanoA2 (TXA2) amplifica la activación plaquetaria.

El reactivo de colágeno inicia la activación y agregación plaquetaria. Al unirse a los receptores de glicoproteínas de la superficie plaquetaria, en particular la glicoproteína VI (GP VI), el colágeno desencadena cascadas de señalización intracelular. Esto desencadena cambios rápidos en la forma de las plaquetas y la liberación de iones de calcio a través de los receptores GP VI, con una activación sostenida facilitada por la integrina $\alpha 2\beta 1$, que asegura una agregación estable. Utilizado para estimular con precisión la activación y agregación plaquetaria, el reactivo de colágeno interactúa con estos receptores, proporcionando un medio para que los clínicos evalúen la función/calidad plaquetaria y los trastornos relacionados con las anomalías de activación plaquetaria inducidas por el colágeno. Este proceso es vital para comprender la dinámica de formación de coágulos y evaluar la eficacia de las terapias antiplaquetarias que inhiben los eventos trombóticos. El colágeno provoca la liberación de mediadores secundarios, amplificando aún más la activación y agregación plaquetaria.

El reactivo epinefrina desempeña un papel fundamental en la activación y agregación plaquetaria. Al unirse a receptores específicos de la superficie plaquetaria, en particular los receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos, la epinefrina inicia cascadas de señalización intracelular. Esta cascada induce cambios rápidos en la forma de las plaquetas y desencadena la liberación de iones de calcio, mediada fundamentalmente por la activación del receptor $\alpha 2$ -adrenérgico. La respuesta sostenida, esencial para la agregación estable, se ve facilitada por la activación del receptor $\alpha 2$ -adrenérgico. El reactivo de epinefrina estimula con precisión la activación y agregación plaquetaria al interactuar con estos receptores adrenérgicos. La observación de la agregación plaquetaria en respuesta al reactivo de epinefrina permite a los médicos valorar y evaluar la función/calidad plaquetaria y los trastornos asociados a anomalías en la activación y agregación plaquetaria. Este proceso es fundamental para comprender la dinámica de formación de coágulos y evaluar la eficacia de las terapias antiplaquetarias en la prevención de eventos trombóticos. La epinefrina provoca la liberación de mediadores secundarios, amplificando aún más la activación y agregación plaquetaria.

El reactivo de ristocetina es un reactivo plaquetario distintivo empleado en el ámbito de las pruebas de agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA). La ristocetina interactúa con el factor von Willebrand (FvW), una proteína plasmática crítica implicada en los procesos de adhesión y agregación plaquetaria. La ristocetina provoca un cambio conformacional en el FvW, exponiendo sitios de unión para la glicoproteína plaquetaria Ib (GP Ib). En consecuencia, los receptores GP Ib plaquetarios se unen al FvW, iniciando la adhesión plaquetaria. Esta adhesión inicial prepara a las plaquetas para la agregación. En los casos en que se carece del factor von Willebrand (FvW) o de trastornos relacionados con la función plaquetaria, la agregación plaquetaria inducida por ristocetina se produce de forma limitada debido a la incapacidad de las plaquetas para agregarse eficazmente. Por consiguiente, la prueba RIPA proporciona información muy valiosa sobre la función/calidad de las plaquetas y la actividad del FvW, ayudando así a caracterizar la enfermedad de von Willebrand (EVW) y los trastornos hemorrágicos asociados. Este método de prueba desempeña un papel vital en la evaluación precisa de la función / calidad de las plaquetas.

AUTOMATIZACIÓN

Los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit de están diseñados para su uso en agregómetros plaquetarios de transmisión de luz semiautomatizados y automatizados. Estos reactivos también pueden utilizarse con otros analizadores turbidométricos o de impedancia, y citómetros de flujo.

CALIDAD / CANTIDAD

No existen estándares primarios para los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit. Las respuestas a estos reactivos dependen de la concentración. Debe analizarse un donante normal conocido con cada nuevo lote de reactivos AGG/PAK 5 Combo Kit. Las organizaciones de normalización clasifican la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina como semicuantitativa o semiquantitativa.

El AGG/PAK 5 Combo Kit viene envasado como 1 vial de 0,5 mL de reactivo de ADP, 1 vial de 0,5 mL de reactivo de ácido araquidónico, 1 vial de 0,5 mL de reactivo de colágeno, 1 vial de 0,5 mL de reactivo de epinefrina y 1 vial de 0,5 mL de reactivo de ristocetina. La concentración de trabajo de ADP es 200 μ M, ácido araquidónico es 5 mg / mL, colágeno es 1.9 mg / mL, epinefrina es 100 μ M, y ristocetina es 15 mg / mL.

TIPO DE ESPÉCIMEN

El espécimen de prueba se prepara a partir de sangre total anticoagulada con citrato de sodio. La muestra de ensayo es plasma rico en plaquetas (PRP). El blanco de la prueba es plasma pobre en plaquetas (PPP).

Los reactivos ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina pueden utilizarse con plasma rico en plaquetas (PRP) humano o animal para pruebas rutinarias de agregación plaquetaria. Los resultados se basan en la concentración, extensión y velocidad de agregación en comparación con un blanco de plasma pobre en plaquetas (PPP).

CAPOBLACIÓN DE PRUEBA

- Humana: Para ADP, ácido araquidónico y colágeno, la prevalencia de trastornos plaquetarios es global y puede variar según la raza, etnia, grupo sanguíneo y otros factores. La incidencia es variable. Para la epinefrina, la prevalencia de agregación anormal del reactivo de epinefrina es del 16 - 20% en personas sanas. Es global y puede variar según la raza, etnia, grupo sanguíneo y otros factores. La incidencia es variable. Para la ristocetina, la prevalencia de los trastornos plaquetarios de von Willebrand es global y puede variar según la raza, la etnia, el grupo sanguíneo y otros factores. La incidencia es de ~2%.
- Fármacos antiplaquetarios: En el caso de los ADP, la prevalencia y la incidencia son variables. El 4% de la población mayor de 40 años toma antiagregantes plaquetarios distintos de la aspirina. 33% (Para adultos > 40 años); 16% terapia antiagregante plaquetaria dual (DAPT); y 8% terapia antiagregante plaquetaria (APT). En el caso del ácido araquidónico, la prevalencia de la agregación anormal del reactivo del ácido araquidónico, en función del uso estimado de aspirina, alcanza hasta un tercio de la población. Tanto el clopidogrel como la combinación de clopidogrel con aspirina pueden influir en la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico. La incidencia es variable. En el caso del colágeno, la prevalencia de la agregación anormal del reactivo colágeno, en función del uso estimado de aspirina, alcanza hasta un tercio de la población. Tanto el clopidogrel como la combinación de clopidogrel con aspirina pueden influir en la agregación plaquetaria inducida por el colágeno. La incidencia es variable. En el caso de la epinefrina, la prevalencia y la incidencia son variables. Se han observado tasas de respuesta variables a la epinefrina en diferentes poblaciones. Los estudios han demostrado que el tratamiento antiagregante plaquetario dual y la aspirina pueden influir en la agregación plaquetaria inducida por la epinefrina. En el caso de la ristocetina, la prevalencia y la incidencia son variables. Se sabe que los inhibidores de la BTK y la vancomicina disminuyen los resultados de la RIPA. Un anticuerpo monoclonal (moAB) antiglicoproteína (GP) Ib plaquetaria desarrollado recientemente y etiquetado como OP-F1, junto con un MoAB anti-GBIb estudiado a fondo y conocido como AP-1, eliminan por completo la aglutinación plaquetaria inducida por la ristocetina.
- Trastornos plaquetarios hereditarios: En el caso de la PEA, la prevalencia y la incidencia son variables. Existen 60 tipos; 75 genes conocidos; frecuencia 5/1000; estimación 1-2% de la población. Para el ácido araquidónico y el colágeno, la prevalencia y la incidencia son variables. Existen 60 tipos de trastornos plaquetarios hereditarios que afectan aproximadamente al 0,3% de la población. Ciertos defectos plaquetarios hereditarios, como la trombostenia de Glanzmann y la enfermedad del pool de almacenamiento, no muestran respuesta a los reactivos ácido araquidónico o colágeno. En el caso de la epinefrina, la prevalencia de la respuesta anormal a la epinefrina en las personas varía según el defecto. La incidencia es variable. Para la ristocetina, la prevalencia y la incidencia son variables. Las plaquetas derivadas de individuos con síndrome de Bernard-Soulier no se aglutinan cuando se exponen a la Ristocetina. En contraste con la enfermedad de von Willebrand, los niveles de actividad del factor von Willebrand y del antígeno von Willebrand permanecen dentro de rangos normales.
- Animal: En el caso del ADP, el ácido araquidónico, el colágeno, la epinefrina y la ristocetina, la prevalencia y la incidencia dependen de la especie.

DIAGNÓSTICO IN VITRO

El contenido del AGG/PAK 5 Combo Kit son reactivos de diagnóstico in vitro destinados exclusivamente al uso profesional en laboratorio. Estos reactivos no están destinados a ser inyectados o ingeridos.

USUARIO AL QUE VA DIRIGIDO

Los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit están destinados al uso profesional en laboratorio por personal cualificado.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

Cuando se introducen en una muestra de ensayo de plasma rico en plaquetas (PRP) agitada a 37°C, los reactivos exógenos como ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina estimulan las plaquetas, provocando un cambio en su forma y su agregación. Esta agregación inicial se denomina agregación primaria y es reversible. Sin embargo, las plaquetas normales poseen la capacidad de liberar ADP endógeno de sus gránulos, lo que conduce a una ola de agregación secundaria e irreversible. El agregómetro plaquetario de transmisión de luz capta eficazmente estos cambios mostrando parámetros como la fase de retardo, el cambio de forma y la velocidad y extensión de la agregación durante un periodo de prueba predeterminado.

En el caso de la epinefrina, puede demostrarse una hiperreactividad. Si es así, debe seguirse el Procedimiento de plaquetas pegajosas para su confirmación. No todas las personas sanas responderán al reactivo de epinefrina.

CALIBRADORES Y CONTROLES

No se requieren calibradores o controles para el AGG/PAK 5 Combo Kit. Debe analizarse una muestra de donante conocido con cada lote de reactivos de ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina. Las respuestas dependen de la concentración.

LIMITACIONES DE LOS REACTIVOS

Los reactivos AGG/PAK 5 Combo Kit funcionarán según lo especificado cuando se sigan las instrucciones de uso. Los reactivos deben utilizarse antes de la fecha de caducidad impresa en cada vial.

REAGENTI FORNITI

REF	107650:	1 vial de reactivo ADP (0,5 mL)
		1 vial de reactivo de ácido araquidónico (0,5 mL)
		1 vial de reactivo de colágeno (0,5 mL)
		1 vial de reactivo de epinefrina (0,5 mL)
		1 vial de reactivo de Ristocetina (0,5 mL)

REACTIVOS Y MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

- Agua purificada (destilada, desionizada, grado reactivo), pH 5,3 - 7,2 para la reconstitución
- Solución salina tamponada con TRIS (TBS) o solución salina fisiológica al 0,85% para diluciones



NOTA: EL USO DE SOLUCIÓN SALINA DE BANCO DE SANGRE PROVOCARÁ RESULTADOS ERRÓNEOS.

MATERIALES Y ACCESORIOS

- Agregómetro de plaquetas (siga las instrucciones de uso del fabricante)
- Centrífuga
- Pipeta electrónica
- Puntas de pipeta ②
- Tubos de ensayo para agregómetro (siliconizados) ②
- Barras agitadoras para agregómetro (recubiertas de plástico) ②
- Tubos de muestra y tapones de plástico (para diluciones) ②



NOTA: LOS ARTÍCULOS DESECHABLES, COMO LOS TUBOS DE PRUEBA, LAS VARILLAS, LOS TUBOS DE MUESTRA Y LOS TAPONES, SON DE USO ÚNICO.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD



Los reactivos de ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina no requieren protección de temperatura durante el envío.



Al recibirlos, almacene los reactivos de ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina a 2-8 °C en su envase original.



Los reactivos de ADP, ácido araquidónico, colágeno y epinefrina reconstituidos son estables durante 30 días cuando se almacenan en sus envases originales bien cerrados a 2-8 °C.



1 reactivo de ristocetina reconstituido es estable durante 7 días cuando se almacena en su envase original bien cerrado a 2-8 °C.

ESTERILIDAD



Los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit no son productos estériles. Procure no contaminar el producto al pipetear los reactivos reconstituidos o alcuotados.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



Use EPP de acuerdo con las políticas y prácticas del laboratorio al manipular reactivos de ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina.



Siga las precauciones estándar al preparar especímenes y muestras de prueba.



Manipule los reactivos de ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina con cuidado para evitar la contaminación durante su uso.



Evite la evaporación de los reactivos limitando las superficies de intercambio aire-líquido.



Para garantizar unos resultados óptimos en las pruebas, debe realizarse una muestra de control de donante conocida de forma consecutiva, sin interrupción.



Para preservar la estabilidad de los reactivos, guarde los reactivos restantes en sus envases originales bien cerrados.



Deseche los materiales posteriores a la prueba de acuerdo con las normativas aplicables y las políticas del laboratorio.



NOTA PARA EL USUARIO: CUALQUIER INCIDENTE GRAVE QUE OCURRA EN RELACIÓN CON ESTE PRODUCTO DEBERÁ SER NOTIFICADO AL FABRICANTE Y A LA AUTORIDAD COMPETENTE DEL ESTADO MIEMBRO EN EL QUE EL USUARIO Y/O EL PACIENTE ESTÉN ESTABLECIDOS.

ESTADO DEL MATERIAL INFECCIOSO

Los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit no contienen ningún material infeccioso. Las muestras y los especímenes de prueba deben considerarse infecciosos y deben manipularse como si fueran capaces de transmitir infecciones. Después de la prueba, las muestras y los especímenes de prueba deben desecharse de acuerdo con las regulaciones aplicables y las políticas del laboratorio.

STRUTTURA SPECIALI

I reagenti del Kit Combo AGG/PAK 5 non richiedono l'uso di strutture speciali all'interno di un ambiente di laboratorio.

PREPARACIÓN PARA EL USO

 **NOTA: LOS REACTIVOS DEL AGG/PAK 5 Combo Kit DEBEN ESTAR A TEMPERATURA AMBIENTE (15-28 °C) ANTES DE LA RECONSTITUCIÓN. LOS REACTIVOS ALMACENADOS DEBEN LLEVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE ANTES DE SU USO.**

RECONSTITUCIÓN

La concentración de trabajo del ADP reconstituido es de 200 µM, el reactivo de ácido araquidónico es de 5 mg/mL, el colágeno es de 1,9 mg/mL, la epinefrina es de 100 µM y la ristocetina es de 15 mg/mL. Todas las concentraciones finales se basan en la adición de 25 µl de reactivos de ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina o ristocetina a una muestra de prueba de plasma rico en plaquetas (PRP) de 225 µl.

- Reconstituya los reactivos ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina con 0,5 ml de agua purificada.
- Invierta suavemente para mezclar.

 **NOTA: LOS REACTIVOS DE ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y EPINEFRINA PUEDEN APARECER TURBIOS, PERO SE ACLARARÁN HASTA VOLVERSE DE COLOR AMARILLO PÁLIDO EN UNOS MINUTOS.**

- Los reactivos de ADP reconstituido, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina deben mantenerse tapados antes de su uso.

DILUCIONES

Para AGREGACIÓN BIFÁSICA

Para demostrar la agregación bifásica de ADP, el plasma rico en plaquetas (PRP) puede analizarse con varias diluciones del reactivo. Se pueden realizar diluciones adicionales para determinar la concentración umbral. La concentración umbral es la concentración más baja que provoca una respuesta de agregación primaria.

 **NOTA: PARA LAS DILUCIONES, UTILICE SOLUCIÓN SALINA TAMPONADA CON TRIS (TBS) O SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA AL 0,85 %.**

TABLA 1: CUADRO DE DILUCIÓN DE ADP

REACTIVO ADP	SOLUCIÓN SALINA TRIS TAMPONADA	CONCENTRACIÓN ACTIVA	CONCENTRACIÓN FINAL
—	—	200 µM	20 µM
125 µM	125 µM	100 µM	10 µM
62 µM	188 µM	50 µM	5 µM
25 µM	225 µM	20 µM	2 µM

Para la AGREGACIÓN PLATELETARIA INDUCIDA POR RISTOCETINA (RIPA)

La agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) se realiza utilizando una dosis alta y una dosis baja de concentraciones de reactivo de ristocetina. El plasma rico en plaquetas (PRP) puede analizarse con varias diluciones del reactivo. La dosis alta suele ser de 1,2 o 1,0 mg/ml de ristocetina. La dosis baja es de 0,6 o 0,5 mg/ml.

 **NOTE: PER LE DILUZIONI, UTILIZZARE SOLUZIONE SALINA BUFFERATA CON TRIS (TBS) O SOLUZIONE SALINA FISIOLÓGICA AL 0,85%.**

TABLA 2: CUADRO DE DILUCIÓN DE LA RISTOCETINA

REACTIVO DE RISTOCETINA	DILUYENTE	CONCENTRACIÓN ACTIVA	CONCENTRACIÓN FINAL
15 mg	0.50 µL	15 mg / mL	1.5 mg / mL
15 mg	0.63 µL	12 mg / mL	1.2 mg / mL
15 mg	0.75 µL	10 mg / mL	1.0 mg / mL
15 mg	1.50 µL	5 mg / mL	0.5 mg / mL

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Los pacientes deben abstenerse de tomar aspirina o de utilizar medicamentos y productos que contengan aspirina, así como otros medicamentos, suplementos o bebidas energéticas que se sepa que afectan a la función plaquetaria durante los 7-10 días anteriores a la recogida de la muestra. Debe evitarse el consumo de alimentos grasos, productos lácteos y el tabaco durante las 12 horas anteriores a la recogida de la muestra.

 **NOTA: ES NECESARIO CONSULTAR CON UN MÉDICO ANTES DE REALIZAR CUALQUIER CAMBIO EN LA MEDICACIÓN.**

RECOGIDA DE MUESTRAS

La muestra debe recogerse con cuidado para evitar estasis, hemólisis, contaminación por líquido tisular y exposición al vidrio. Las muestras deben mantenerse a temperatura ambiente. Suelte el torniquete tan pronto como la sangre comience a fluir hacia el dispositivo de recogida.



PONGA EN PRÁCTICA LAS PRECAUCIONES ESTÁNDAR DURANTE LA RECOGIDA DE MUESTRAS, LA PREPARACIÓN DE MUESTRAS Y LOS PROCESOS ANALÍTICOS. DESECHE LOS OBJETOS PUNZANTES Y LOS RESIDUOS BIOPELIGROSOS DE ACUERDO CON LAS NORMATIVAS APLICABLES Y LAS POLÍTICAS DEL LABORATORIO.

Técnica de recogida de muestras evacuadas

- Utilice un equipo de extracción de muestras con aguja con aletas de 21 o 23 g
- Extraiga la sangre en tubos de extracción de muestras de plástico con vacío que contengan citrato sódico anticoagulante al 3,2 % (0,11 M)
- Mezcle suavemente el tubo de extracción de muestras de 4 a 5 veces invirtiéndolo
- Escriba la hora de extracción en la etiqueta de la muestra
- Mantenga los tubos de extracción de muestras a temperatura ambiente
- Remueva los tubos de extracción de muestras antes de centrifugarlos

Técnica de extracción con jeringa

- Utilice un equipo de recogida de agujas con aletas de 21 g o 23 g para la venopunción
- Extraiga 9,0 ml de sangre en una jeringa de plástico, evitando la succión excesiva
- Sujete el tubo de la aguja con aletas y desconecte la jeringa
- Dispense inmediata y suavemente la muestra de sangre en un tubo de plástico (polipropileno) que contenga 1,0 ml de anticoagulante de citrato de sodio 0,11 M. La proporción de sangre y anticoagulante es de 9 partes de sangre por 1 parte de anticoagulante
- Tape el tubo de plástico
- Mezcle suavemente el tubo de recogida de muestras 4 o 5 veces invirtiéndolo
- Escriba la hora de recogida en la etiqueta de la muestra
- Mantenga los tubos de recogida de muestras a temperatura ambiente
- Vuelva a mezclar los tubos de recogida de muestras antes de centrifugarlos



NOTA: CUANDO EL HEMATOCRITO DEL PACIENTE ES MENOR DEL 30 % O MAYOR DEL 55 %, DEBE AJUSTARSE LA RELACIÓN SANGRE/ANTICOAGULANTE. LOS TUBOS AZULES DE RECOGIDA DE MUESTRAS DE ESPECIMENES EVACUADOS DEBEN CONTENER UN ANTICOAGULANTE DE CITRATO SÓDICO AL 3,2 % (0,11 M), QUE ES LA CONCENTRACIÓN RECOMENDADA PARA LOS ESTUDIOS DE FUNCIÓN PLATELETARIA.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Plasma rico en plaquetas (PRP)

- Centrifugue la sangre anticoagulada a 150 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente
- Examine la capa de plasma en busca de glóbulos rojos
- Si hay glóbulos rojos, vuelva a centrifugar durante 5 minutos más
- Utilice una pipeta para transferir el PRP a un recipiente de plástico etiquetado como PRP
- Retire el PRP de un punto justo por debajo de la mitad del volumen de PRP para obtener un recuento de plaquetas uniforme (LA PARTE SUPERIOR DEL VOLUMEN TIENE UN RECuento DE PLAQUETAS MÁS BAJO Y LA PARTE INFERIOR ESTÁ MÁS CONCENTRADA)
- Tape el recipiente
- Deje reposar el recipiente a temperatura ambiente

Plasma pobre en plaquetas (PPP)

- Centrifugue la muestra de sangre PRP restante a 2500 x g durante 20 minutos
- Utilice una pipeta para transferir el PPP a un recipiente de plástico etiquetado como PPP
- Tape el recipiente
- Deje reposar el recipiente a temperatura ambiente

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

Procedimiento de agregación rutinario



NOTA: ESTE ES UN PROCEDIMIENTO GENERAL. SIGA LAS INSTRUCCIONES DE USO PROPORCIONADAS POR EL FABRICANTE DEL AGREGÓMETRO EN USO.

Prepare un blanco para cada paciente



NOTA: CADA PACIENTE DEBE TENER SU PROPIO BLANCO. EL BLANCO DE UN PACIENTE NO PUEDE UTILIZARSE PARA NINGÚN OTRO PACIENTE. EL BLANCO DEL PACIENTE DEBE PREPARARSE A PARTIR DE LA MUESTRA DE PLASMA POBRE EN Trombocitos (PPP) DEL PACIENTE. SI SE REALIZAN MÚLTIPLES PRUEBAS AL MISMO PACIENTE, EL MISMO BLANCO DEL PACIENTE PUEDE UTILIZARSE PARA DICHAS PRUEBAS.

- Etiquete un tubo de ensayo con la letra «B», el número de pocillo de ensayo y el DNI del paciente para identificar el tubo de ensayo en blanco.
- Pipete 250 µl de plasma pobre en plaquetas (PPP) en el tubo de ensayo (NO AÑADA UNA BARRA AGITADORA).
- Repita los pasos anteriores para cada paciente.

Preparar muestras de prueba

- Etiquete de uno a ocho tubos de ensayo nuevos con cada DNI del paciente y el número de pocillo de ensayo
- Coloque los tubos de ensayo etiquetados en el pocillo correcto n.º 1-8 de los pocillos de incubación de muestras agitadas

- Añada una barra de agitación a cada tubo de ensayo
- Pipetee 225 µl de muestra de plasma rico en plaquetas (PRP) en cada tubo de ensayo en los pocillos de incubación de muestras agitadas (ASEGÚRESE DE QUE NO HAY BURBUJAS)
- Seleccione el temporizador en pantalla para cada pocillo de incubación de muestras agitadas en uso y comenzará la cuenta atrás de calentamiento
- Las muestras se incubarán a 37 °C durante el tiempo preestablecido
- Establezca la línea de base al 100 % (blanco)
- Coloque el tubo de ensayo en blanco del paciente previamente preparado en el pocillo de ensayo n.º 1
- Seleccione BLANCO para activar el pocillo de ensayo
- El botón BLANCO cambiará a INICIO
- Repita los pasos anteriores para cada pocillo de ensayo que se utilice para la prueba.

Comenzar la prueba

- Una vez que el temporizador de cuenta atrás llegue a 0:00, pulse el botón del temporizador para detener cada pocillo de incubación de muestra agitada
- Transfiera el tubo de ensayo del pocillo de incubación de muestra agitada n.º 1 al pocillo de ensayo n.º 1
- Repita el paso anterior para cada pocillo de ensayo, asegurándose de que todos los tubos de ensayo permanezcan con sus correspondientes n.º de pocillo durante la transferencia
- Cierre las guías de la pipeta
- Seleccione INICIO para el pocillo de ensayo n.º 1
- Pipetee 25 µl de reactivo directamente en el tubo de ensayo de plasma rico en plaquetas (PRP) en el pocillo de ensayo n.º 1 (NO PERMITA QUE EL REACTIVO CORRA POR LA PARED DEL TUBO DE ENSAYO NI QUE LA PUNTA DE LA PIPETA ROMPA LA SUPERFICIE DE LA MUESTRA)
- Seleccione INJECT (INYECTAR) para el pocillo de ensayo n.º 1
- Repita los pasos anteriores para cada pocillo de ensayo que se utilice para el ensayo
- La prueba se ejecutará ahora durante el tiempo preestablecido (LOS PROCEDIMIENTOS DE PRUEBA DE OTROS FABRICANTES PUEDEN ESPECIFICAR TIEMPOS O VOLÚMENES DIFERENTES).

⚠ NOTA: UTILICE UN DONANTE CONOCIDO COMO MUESTRA DE CONTROL. CADA LABORATORIO DEBE ESTABLECER Y VALIDAR SU PROPIO PROTOCOLO DE PRUEBA Y VERIFICAR EL RENDIMIENTO RESULTANTE DE SU SISTEMA DE PRUEBA (REACTIVOS, INSTRUMENTO Y PROTOCOLO DE PRUEBA).

CONTROL DE CALIDAD

Para los estudios de agregación plaquetaria, se debe analizar a un donante conocido de la misma manera que al paciente para garantizar el rendimiento y la coherencia del sistema de prueba. Se debe incluir un nuevo control con cada serie de pruebas, y preferiblemente con cada nuevo lote de reactivos o después del mantenimiento del instrumento. Cada laboratorio debe definir sus rangos aceptables para su población de pacientes y verificar el rendimiento esperado del sistema de prueba.

RESULTADOS

Los patrones de agregación para los reactivos del AGG/PAK 5 Combo Kit se muestran en las figuras 1 a 10.

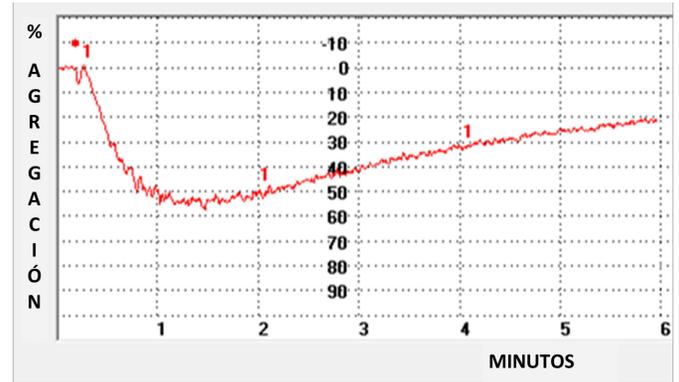
Los patrones de agregación típicos inducidos por el reactivo ADP se ilustran en las figuras 1 y 2. Cuando el reactivo ADP se utiliza a una concentración final de 20 µM, induce una gran onda única de agregación en el plasma rico en plaquetas (PRP) normal. A concentraciones más bajas, que van de 2 µM a 10 µM, se pueden observar dos ondas de agregación distintas. La onda primaria es la respuesta inmediata al ADP exógeno introducido por el reactivo, mientras que la onda secundaria se debe a la liberación de ADP endógeno del depósito de nucleótidos dentro de las plaquetas.

En algunas muestras de PRP normales, se puede observar una desagregación dependiente de la concentración, lo que indica una respuesta variable a diferentes concentraciones de ADP. Las marcas de pico en las figuras indican los puntos en los que se añadió el reactivo, proporcionando puntos de referencia claros para el momento de la introducción del reactivo y sus efectos en el proceso de agregación.

Figura 1: Agregación normal de ADP



Figura 2: Agregación anormal de ADP



Los patrones de agregación típicos inducidos por el reactivo ácido araquidónico se ilustran en las figuras 3 y 4. Estos patrones proporcionan una visión completa de cómo el reactivo interactúa con el plasma rico en plaquetas (PRP) en diferentes condiciones. La ingestión de una sola dosis de 600 mg de aspirina tiene un impacto significativo en la agregación plaquetaria, lo que da como resultado la ausencia de agregación inducida por el ácido araquidónico hasta 5 días, como se demuestra en la figura 5. Esta ausencia indica que la aspirina inhibe eficazmente la respuesta de agregación, lo cual es crucial para comprender sus propiedades anticoagulantes.

Además, se puede observar un tiempo de respuesta prolongado de hasta 8 días después de la ingestión de aspirina, como se muestra en la Figura 6. Este tiempo de respuesta prolongado se refiere al retraso desde la adición del reactivo de ácido araquidónico hasta el inicio de la agregación, lo cual resalta el efecto prolongado de la aspirina en la función plaquetaria.

Las marcas de pico en las figuras indican los puntos en los que se añadió el reactivo, proporcionando puntos de referencia claros para el momento de la introducción del reactivo y sus efectos en el proceso de agregación.

Figura 3: Ácido araquidónico. Agregación normal

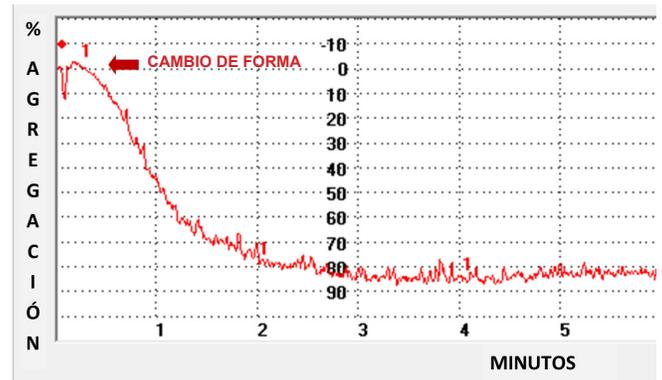
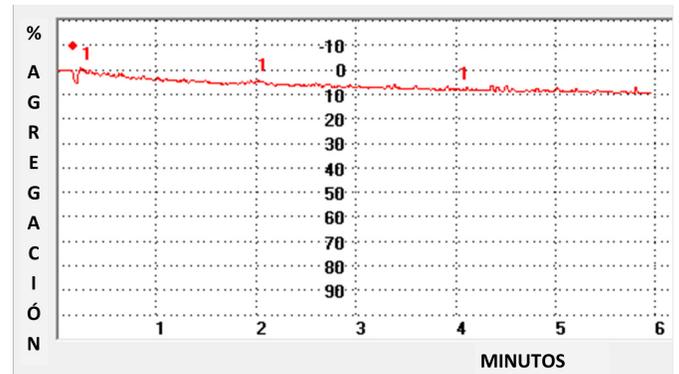


Figura 4: Ácido araquidónico. Respuesta anormal (efecto de la aspirina)



Los patrones de agregación típicos inducidos por el reactivo de colágeno se ilustran en las figuras 5 y 6, que proporcionan una representación detallada de los efectos del reactivo en el plasma rico en plaquetas (PRP). Tras la adición del reactivo de colágeno al PRP, se produce una fase de retardo inicial durante la cual no se observa agregación. Después de esta fase de retardo, las plaquetas normales mostrarán un cambio de forma notable. Tras el cambio de forma, se observa una gran ola única de agregación, lo que demuestra la sólida respuesta de las plaquetas al reactivo de colágeno.

Las marcas de pico en las figuras indican los puntos exactos en los que se añadió el reactivo, lo que proporciona puntos de referencia claros para el momento de la introducción del reactivo y sus efectos en el proceso de agregación.

Figura 5: Agregación normal del colágeno

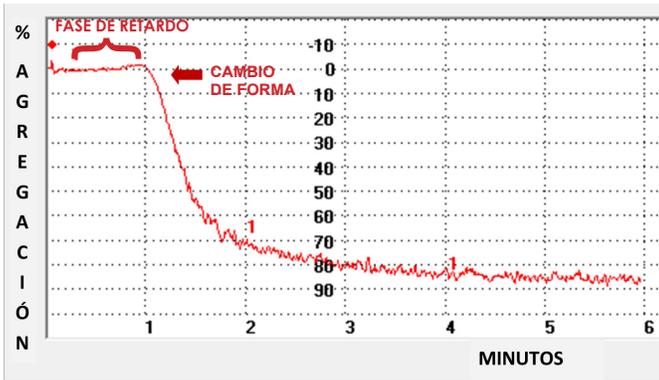
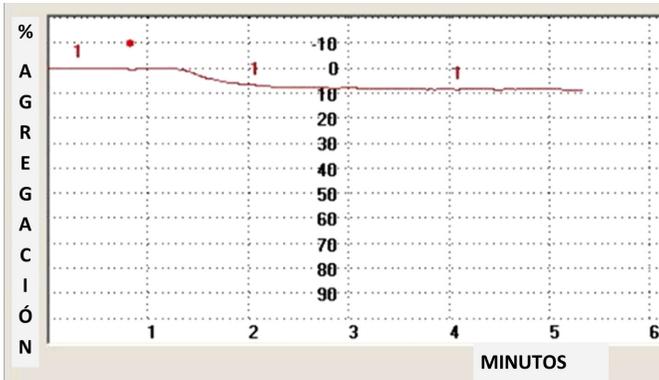


Figura 6: Agregación anormal del colágeno



Los patrones de agregación típicos inducidos por el reactivo de epinefrina se representan en las figuras 7 y 8, que ofrecen una visión completa de sus efectos sobre el plasma rico en plaquetas (PRP). Cuando el reactivo de epinefrina se añade al PRP normal, induce una respuesta bifásica caracterizada por dos ondas de agregación distintas. La primera onda representa la respuesta plaquetaria inicial al reactivo, mientras que la segunda onda se debe a la liberación de agonistas plaquetarios adicionales de los gránulos dentro de las plaquetas, lo que amplifica aún más el proceso de agregación.

Esta respuesta bifásica es un sello distintivo de las muestras de PRP sanas, lo que indica una función plaquetaria normal. Por el contrario, la agregación anormal de epinefrina se identifica cuando la agregación final es inferior al 30 %, como se muestra en la Figura 10. Una respuesta tan reducida puede indicar disfunción plaquetaria u otras anomalías hematológicas, lo cual proporciona información diagnóstica valiosa.

Los indicadores de pico en las figuras marcan los puntos exactos en los que se añade el reactivo, ofreciendo puntos de referencia claros para el momento de la introducción del reactivo. Estos marcadores son esenciales para correlacionar la adición del reactivo de epinefrina con los patrones de agregación observados, lo cual permite un análisis preciso de sus efectos inmediatos en el proceso de agregación.

Figura 7: Agregación normal de epinefrina

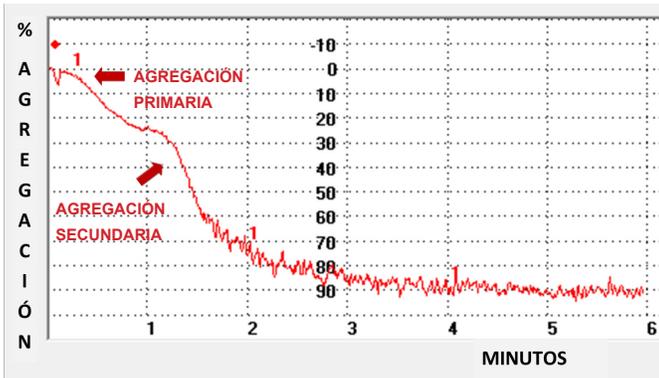
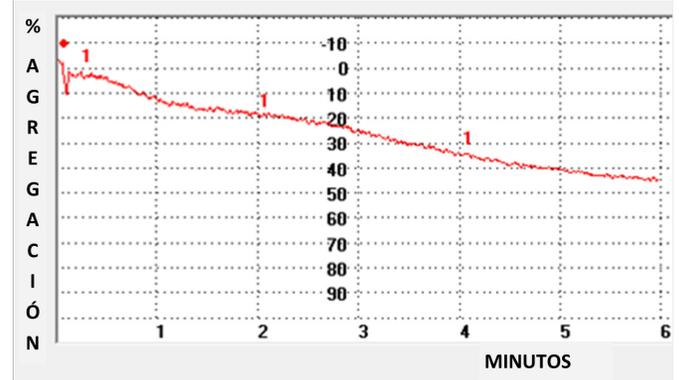


Figura 8: Agregación anormal de epinefrina



Los patrones de agregación típicos inducidos por el reactivo ristocetina se representan en las figuras 9 y 10, que proporcionan una visión detallada de los efectos del reactivo en el plasma rico en plaquetas (PRP). La agregación inducida por la ristocetina puede manifestarse como una respuesta bifásica o como una sola gran ola de agregación. La ola primaria de agregación resulta de la aglutinación de plaquetas mediada por el factor von Willebrand en presencia de ristocetina. A continuación, puede producirse una onda secundaria debido a la liberación de ADP endógeno de las plaquetas, lo que contribuye aún más al proceso de agregación.

En pacientes sin trastorno hemorrágico, la administración de una dosis alta de ristocetina suele dar lugar a una onda única y fuerte de agregación. Esta respuesta robusta es indicativa de una función plaquetaria normal y de la actividad del factor de von Willebrand. Por el contrario, una dosis baja de ristocetina generalmente no provoca respuesta en estos pacientes, ya que la concentración más baja es insuficiente para inducir una agregación plaquetaria significativa.

Sin embargo, una respuesta fuerte a una dosis baja de ristocetina sugiere la presencia de ciertos tipos de enfermedad de von Willebrand. Por el contrario, los individuos normales sin trastornos hemorrágicos suelen mostrar poca o ninguna respuesta a dosis bajas de ristocetina.

Es esencial interpretar estos resultados de agregación dentro del contexto más amplio de la condición clínica del paciente. Un diagnóstico definitivo solo debe realizarse después de más pruebas y una evaluación exhaustiva. Las figuras incluyen marcas de picos que indican los puntos precisos de adición de reactivos, proporcionando puntos de referencia claros para comprender el momento de la introducción del reactivo y sus efectos inmediatos en el proceso de agregación.

Figura 9: agregación normal de ristocetina

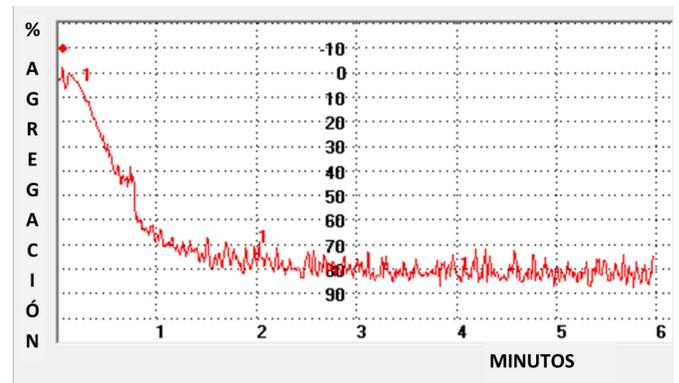


Figura 10: agregación anormal de ristocetina

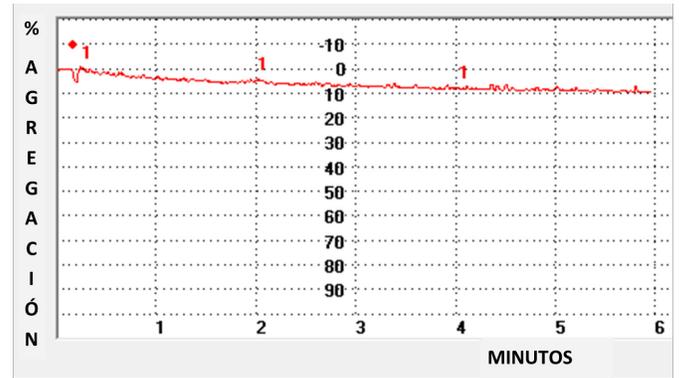


TABLA 3: RESULTADOS DE ADP, ÁCIDO ARACIDÓNICO, COLÁGENO, EPINEFRINA Y RISTOCETINA OBSERVADOS EN DEFECTOS DE FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS

DEFECTO	ADP REACTIVO	ÁCIDO ARACIDÓNICO	COLÁGENO REACTIVO
TIPO ASPIRINA	↓ o N	↓ o N	↓
TROMBOCITOS	↓ ↓	↓ ↓	↓
ENFERMEDAD DE ALMACENAMIENTO	↓	↓	↓
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	N	N	N
SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER	N	N	N

DEFECTO	EPINEFRINA REACTIVO	RISTOCETINA REACTIVO
TIPO ASPIRINA	↓ o N	↓ o N
TROMBOCITOS	↓ ↓	N
ENFERMEDAD DE ALMACENAMIENTO	↓	↓ o N
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	N	↓ ↓
SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER	N	↓ ↓

↓ = Agregación reducida resultante de una disminución o ausencia de onda secundaria
 ↓ ↓ = Agregación reducida resultante de una disminución o ausencia de onda primaria y secundaria
 N = Respuesta normal

VALORES ESPERADOS

Cada laboratorio debe establecer los rangos esperados para cada reactivo en varias concentraciones utilizadas para inducir la agregación (Tabla 4).

TABLA 4: RESULTADOS PREVISTOS PARA LAS RESPUESTAS DE AGREGACIÓN DE PLAQUETAS EN DONANTES NORMALES

Agregación final a los 6 minutos

AGONISTA	Unidades	ADP Adenosina-5'- difosfato	Ácido araquidónico Arachidonato de sodio	Colágeno Piel de ternera soluble, tipo I	Epinephrine Adrenaline	Ristocetina Sulfato de ristocetina	
						1,0 mg / ml	1,5 mg / ml
Concentración final		20,0 µM	500,0 µg / ml	0,19 mg / ml	10,0 µM	Dependiente del diluyente	Dependiente del diluyente
Agregación primaria	%	81	83	85	87	83	89
Pendiente primaria		54	55	55	20	63	68
Agregación secundaria (bifásica)	%	SI	No	No	SI	Ocasional-mente	Ocasional-mente
Pendiente secundaria		Variable	0	0	Variable	Variable	Variable
Área bajo la curva	Minutos	320	414	524	540	N / A	N / A
Fase de retardo	Segundos	< 10	< / = 20	< 60	0	N / A	N / A
Desagregación	%	SI	0	SI	SI	No	No
Agregación máxima	%	≥ 89	≥ 83	≥ 99	≥ 104	≥ 96	≥ 101
Agregación final	%	63 - 89	65 - 90	61 - 99	51 - 104	82 - 96	54 - 101

 **NOTA: NO SE RECOMIENDA AJUSTAR EL RECuento DE PLAQUETAS**

LIMITACIONES

En la agregometría por transmisión de luz, la presencia de glóbulos rojos en el PRP hará que se reduzca la agregación observada. La presencia de plaquetas en el PPP hará que aumente la agregación final. Pueden producirse resultados espurios si el recuento de plaquetas del PRP es inferior a 75.000 plaquetas/cumm. El recuento de plaquetas del PRP solo puede realizarse mediante el método del hemocitómetro. Las muestras comprometidas deben rechazarse.

Si los resultados son anormales, la prueba debe repetirse en otra ocasión. Cada laboratorio debe establecer rangos de referencia adaptados a la población a la que atiende, así como las concentraciones específicas de reactivos utilizados.

RENDIMIENTO ANALÍTICO

La agregación plaquetaria, inducida por reactivos de uso común como ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina, es un sistema de prueba no lineal. Las respuestas se basan en la diferencia entre la transmisión de luz del plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma pobre en plaquetas (PPP) del paciente y, por lo tanto, los resultados son únicos para ese paciente. Ciertos parámetros son más propensos a la no linealidad que otros. Estos incluyen la fase de retardo, la pendiente primaria, la pendiente secundaria, la respuesta bifásica y la desagregación. La no linealidad está causada por muchos factores, como la química de reacción y la instrumentación. La agregación plaquetaria muestra la tasa de respuesta o actividad y no cuantifica los reactivos ni sus concentraciones.

En la agregación plaquetaria, la precisión es un parámetro relativo y depende del sistema de prueba. Las limitaciones de la agregación plaquetaria dificultan la obtención de rangos típicos de precisión o reproducibilidad.

La variabilidad en la linealidad, precisión y reproducibilidad de los resultados en los sistemas de prueba basados en reactivos ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y ristocetina está reconocida por múltiples organizaciones de normalización. El CV comúnmente aceptado es de ± 15 %.

Reproducibilidad de prueba a prueba: menor de ± 7,5%
 Reproducibilidad de instrumento a instrumento: menor de ± 15,0%
 Variabilidad de lote a lote de reactivos: menor de ± 10,5%
 De laboratorio a laboratorio (de sistema a sistema) menor de ± 12,5%

BIBLIOGRAFÍA

- Allain JP, Cooper HA, Wagner RH, Brinkhous KM. Platelets fixed with paraformaldehyde: a new reagent for assay of von Willebrand factor and platelet aggregating factor. J Lab Clin Med. 1975 Feb;85(2):318-28.
- Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. Circ J. 2010 Apr;74(4):597-607.
- Born GV, Cross MJ. The Aggregation of Blood Platelets. J Physiol. 1963 Aug; 168(1):178-95.
- Brinkhous KM, Graham JE, Cooper HA, Allain JP, Wagner RH. Assay of von Willebrand factor in von Willebrand's disease and hemophilia: use of a macroscopic platelet aggregation test. Thromb Res. 1975 Mar;6(3):267-72.
- Brinkhous KM, Read MS. Preservation of platelet receptors for platelet aggregating factor/von Willebrand factor by air drying, freezing, or lyophilization: new stable platelet preparations for von Willebrand factor assays. Thromb Res. 1978 Oct;13(4):591-7.
- Bye A, Lewis Y, O'Grady J. Effect of a single oral dose of aspirin on the platelet aggregation response to arachidonic acid. Br J Clin Pharmacol. 1979 Mar; 7(3):283-6.
- Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, Nurden P, Rao AK, Schmaier AH, Watson SP, Lussana F, Pugliano MT, Michelson AD. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. J Thromb Haemost. 2013 Apr 10.
- CLSI. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition. CLSI document H18-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- CLSI. Platelet Function Testing by Aggregometry, Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI document H58-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- CLSI. Collection, Transport and Processing for Plasma Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, Approved Guideline - Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- CLSI. Clinical Laboratory Safety, Approved Guideline - Third Edition. CLSI document GP17-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- Day HJ, Holmsen H. Laboratory tests of platelet function. Ann Clin Lab Sci (1971). 1972 Jan-Feb; 2(1):63-74.
- Day HJ, Rao AK. Evaluation of platelet function. Semin Hematol. 1986 Apr;23(2):89-101.
- Eichelberger, JW. Kinetic (Slope) Measurement of Platelet Aggregation. Bio/ Data Corporation, Horsham, PA; 1984.
- Favaloro EJ, Gosselin RC, Pasalic L, Lippi G. Post-analytical issues in hemostasis and thrombosis testing: An update. In EJJ, RCG, editors, Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols. 2nd ed. New York: Humana Press. 2023. p. 787-811. (Methods in Molecular Biology).
- Federici AB, Lee CA, Berntorp EE, Lillcrap D, Montgomery RR. Von Willebrand Disease: Basic and Clinical Aspects. 2011.
- Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996 Jan;17(1):53-80.
- Grainick HR, Sultan Y, Collier BS. Von Willebrand's disease: combined qualitative and quantitative abnormalities. N Engl J Med. 1977 May 5;296(18):1024-30.
- Harmening, D. M. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Fifth Edition. F. A. Davis Company. 2009.
- Hoffbrand, A. V., Moss, P. A. H., & Pettit, J. E. Hoffbrand's Essential Haematology. Seventh Edition. John Wiley & Sons Ltd. 2016.
- Howard MA, Firkin BG. Ristocetin—a new tool in the investigation of platelet aggregation. Thromb Diath Haemorrh. 1971 Oct 31; 26(2): 362-9.
- Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. Haemophilia. 2010 Jul;16 Suppl 5:152-9.
- Kambayashi J, Shinoki N, Nakamura T, Ariyoshi H, Kawasaki T, Sakon M, Monden M. Prevalence of impaired responsiveness to epinephrine in platelets among Japanese. Thromb Res. 1996 Jan 1;81(1):85-90.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M, eds. Williams Hematology, 9e. McGraw-Hill Education. 2015.
- Keohane, E. M., Smith, L. J., Walenga, J. M., & Block, D. R. Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications. Fifth Edition. Saunders, an imprint of

Elsevier Inc. 2016.

- Levine PH. The effect of thrombocytopenia on the determination of platelet aggregation. Am J Clin Pathol. 1976 Jan;65(1):79-82
- Linnemann B, Schwonberg J, Mani H, Prochnow S, Lindhoff-Last E. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. J Thromb Haemost. 2008 Apr;6(4):677-83.
- Marcus AJ, Coleman RW, Hirsh J, Ivarder VJ, Salzman EW. Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Vol. 472. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1982.
- Michelson, AD. Platelets. Third Edition. Amsterdam: Academic Press; 2013.
- Miller CH, Graham JB, Goldin LR, Elston RC. Genetics of classic von Willebrand's disease. I. Phenotypic variation within families. Blood. 1979 Jul;54(1):117-36.
- Mills DC, Robb IA, Roberts GC. The release of nucleotides, 5-hydroxytryptamine and enzymes from human blood platelets during aggregation. J Physiol. 1968 Apr;195(3):715-29.
- Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. N Engl J Med. 1979 May 17;300(20):1142-7.
- NCCLS. Assays of von Willebrand Factor Antigen and Ristocetin Cofactor Activity; Approved Guideline. NCCLS document H51-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
- Nilsson, I. M. and Holmberg, L.: von Willebrand's Disease Today. Clin. Hematol., 8:276, 1979.
- O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, Sutherland PA, Lindpaintner K, Myers RH, D'Agostino RA, Levy D, Toftler GH; Framingham Heart Study. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study. Circulation. 2001 Jun 26;103(25):3051-6.
- Olson JD, Brockway WJ, Fass DN, Magnuson MA, Bowie EJ. Evaluation of ristocetin-Willebrand factor assay and ristocetin-induced platelet aggregation. Am J Clin Pathol. 1975 Feb;63(2):210-8.
- Owen CA Jr, Bowie EJW, Thompson JH Jr. The Diagnosis of Bleeding Disorders. 2nd ed. Little, Brown, and Company; 1975.
- Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quílez A, González-Porras JR, Vicente V, Lozano ML, Bastida JM, Rivera J. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021 Apr 26;22(9):4521.
- Ramsey R, Evatt BL. Rapid assay for von Willebrand factor activity using formalin-fixed platelets and microtitration technic. Am J Clin Pathol. 1979 Dec;72(6):996-9.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. Am J Infect Control. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164.
- The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. Guideline for isolation precautions in hospitals Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. American Journal of Infection Control. 1996; Vol 24, Issue 1: 32-52.
- Triplett DA, et al. Platelet function: laboratory evaluation and clinical application. Chicago, IL: American Society for Clinical Pathology 1978.
- Weiss HJ. Aspirin and Platelets in Drugs and Hematologic Reactions. New York, NY: Dimittov and Nodine, eds. Grune and Stratton. 1974.
- White, M.M., and Jennings, L.K. Platelet Protocols: Research and Clinical Laboratory Procedures, Academic Press, Inc.; 1999.
- Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Rundles RW. Hematology. New York, NY: McGraw-Hill. 1977.
- Zimmerman TS, Abildgaard CF, Meyer D. The factor VIII abnormality in severe von Willebrand's disease. N Engl J Med. 1979 Dec 13;301(24):1307-10.
- Zuzel M, Nilsson IM, Aberg M. A method for measuring plasma ristocetin cofactor activity. Normal distribution and stability during storage. Thromb Res. 1978 May;12(5):745-54.
- Zimmerman TS, Abildgaard CF, Meyer D. The factor VIII abnormality in severe von Willebrand's disease. N Engl J Med. 1979 Dec 13;301(24):1307-10.

- Zuzel M, Nilsson IM, Aberg M. A method for measuring plasma ristocetin cofactor activity. Normal distribution and stability during storage. Thromb Res. 1978 May;12(5):745-54.

SÍMBOLOS



Peligroso para la salud



Número de catálogo



Precaución



Producto con marcado y registro CE



Consultar instrucciones de uso



Representante de la Unión Europea



Dispositivo de diagnóstico in vitro



Fabricante



Leer obligatoriamente



No estéril



Uso único



Límites de temperatura



Producto marcado y registrado en el Reino Unido



Representante en el Reino Unido

HISTORIAL DE REVISIONES

N.º de documento: 107656 Revisión: AA, Marzo de 2025

- Nuevo producto Combo Kit

Traducido del documento n.º: 107649 Revisión: AA

Para obtener un catálogo completo de productos, visite nuestro sitio web en www.biodatacorp.com o póngase en contacto con nuestro Departamento de Atención al Cliente.

LA LÍNEA DE PRODUCTOS DE BIO/DATA CORPORATION INCLUYE REACTIVOS DE USO GENERAL Y DE USO PROFESIONAL EN LABORATORIO DESTINADOS A INDUCIR Y REGISTRAR LA ACTIVIDAD Y RESPUESTAS DE LA FUNCIÓN PLATELETARIA. SE GARANTIZA QUE ESTE PRODUCTO FUNCIONARÁ COMO SE DESCRIBE EN SU ETIQUETA, INCLUIDAS LAS INSTRUCCIONES DE USO. BIO/DATA CORPORATION NO REALIZA NINGUNA DECLARACIÓN NI GARANTÍA, EXPRESA O IMPLÍCITA, DE LA CAPACIDAD, IDONEIDAD O COMERCIABILIDAD PARA CUALQUIER OTRO PROPÓSITO. EN NINGÚN CASO BIO/DATA CORPORATION SERÁ RESPONSABLE DE NINGÚN DAÑO DERIVADO DE LA GARANTÍA EXPRESA ANTERIORMENTE MENCIONADA.



155 Gibraltar Road
Horsham, PA 19044 EE. UU.

Teléfono mundial: +1 215-441-4000
Teléfono EE.UU.: 1-800-257-3282
FAX EE.UU.: +1 215-443-8820
customer.service@biodatacorp.com

©BIO/DATA CORPORATION 2025



107650



EMPRESA REGISTRADA SEGÚN LA NORMA ISO 13485

www.biodatacorp.com

FABRICADO CON ORGULLO EN EE. UU.



mdi Europa GmbH
Langenhagener Str. 71
D-30855 Langenhagen ALEMANIA



Alpha Laboratories
40 Parham Drive Eastleigh
SO50 4NU Hampshire REINO UNIDO



AGG/PAK 5 INSTRUCTIONS FOR USE # 107656 REV AA SPANISH