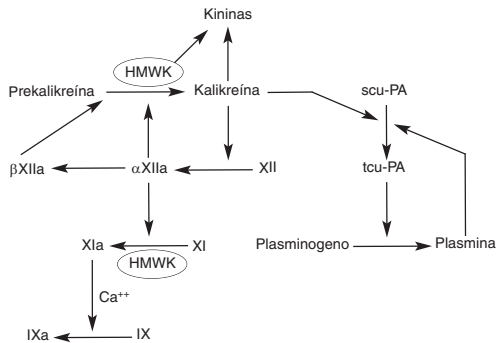


1/ UTILIZACIÓN DEL KIT

El **STA® - ImmunoDef XII** es un plasma inmunosuprimido destinado a ser utilizado en pruebas, para los aparatos de la línea STA® que pueden utilizar este reactivo, para determinar la actividad del factor XII (factor de Hageman) en el plasma. Estas pruebas requieren la inclusión de plasma deficiente en factor XII (3).

2/ SUMARIO

- Bioquímica del factor XII**
El factor XII (factor de Hageman) participa en diferentes sistemas:
- En la vía metabólica intrínseca de la coagulación
El factor XII circula en la sangre como un polipéptido de cadena única con un peso molecular de aproximadamente 80.000 daltons. La activación del factor XII se produce principalmente por la kallikreína (4) y, en menor medida, por contacto con superficies de carga negativa (12). La autoactivación del factor XII tiene lugar durante la formación del coágulo o en caso de sepsis (12).
- En relación con el sistema de la kallikreína (inflamación)
El factor XIIa puede transformar la prekallikreína en kallikreína; ésta a su vez puede activar los kininógenos de alto peso molecular (HMWK), que se encuentran presentes en el plasma, transformándolos en kininas. En un mecanismo de retroalimentación positivo, la kallikreína formada contribuye a activar el factor XII (9).
- En el sistema fibrinolítico
La activación *in vitro* del factor XII desencadena el sistema fibrinolítico: la kallikreína activa la pro-uroquinasa en uroquinasa, iniciando así la fibrinólisis (6).
El factor XIIa es inhibido especialmente por la antitrombina y por el inhibidor de la C1-esterasa (7).



- Variaciones patológicas**
En deficiencias congénitas (transmisión autosómica recesiva), el nivel de factor XII en heterocigotos se mantiene entre 15 % y 80 % de los valores normales, mientras que en los homocigotos es inferior a 1 % (9). La deficiencia de factor XII no se acompaña por síndromes hemorrágicos, lo que sugiere que existe otro mecanismo sustitutivo para la activación del factor XII (9, 13). No se ha demostrado que esta deficiencia aumente el riesgo de trombosis (11).

3/ PRINCIPIO DEL TEST

La determinación cuantitativa consiste en medir el tiempo de coagulación, en presencia de cefalina y activador, de un sistema en el cual todos los factores se encuentran presentes en cantidad excesiva (suministrado por **STA® - ImmunoDef XII**), excepto el factor XII, que proviene de la muestra examinada (3).

4/ COMPOSICIÓN DEL KIT

Cada estuche de STA® - ImmunoDef XII contiene una hoja con código de barras. Este código de barras contiene las siguientes informaciones: número de lote, referencia del kit, referencia del reactivo y fecha de caducidad.
STA® - ImmunoDef XII: plasma humano citratado liofilizado del cual ha sido retirado el factor XII por inmunoabsorción selectiva.

Este reactivo contiene productos de origen humano y/o animal. Cuando se ha utilizado plasma humano en la preparación de este reactivo, se excluye previamente la presencia del antígeno HBS, de los anticuerpos 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, este reactivo de origen biológico ha de ser manipulado con las precauciones habituales, ya que se trata de un producto potencialmente infeccioso.

5/ PRECAUCIONES

El estuche intacto se debe conservar a 2-8 °C. Este reactivo se destina exclusivamente a un uso *in vitro* y debe ser manipulado por personal autorizado del laboratorio. Los residuos se eliminarán con arreglo a la legislación local vigente.
El estuche STA® - ImmunoDef XII está diseñado especialmente para los aparatos de la línea STA® que pueden utilizar este reactivo. Antes de cualquier utilización, leer con atención el "Manual del Operador" del instrumento utilizado. Tener cuidado en el manejo de estos reactivos y las muestras.

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.
 - Centrifugación: 15 minutos a 2000-2500 g.
 - Conservación del plasma en un tubo de plástico: realizar la prueba lo más pronto posible después de la toma de la muestra. Los siguientes tiempos de conservación son considerados aceptables:
 - 4 horas a 20 ± 5 °C (14)
 - 15 días a -20 °C (10)
 - 1 mes a -80 °C (10).
 Si congelado rápidamente. Atemperar la muestra a 37 °C el tiempo necesario y suficiente para que la descongelación sea completa.

7/ PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN DEL REACTIVO

- Preparación**
Reconstituir cada vial con exactamente 1 ml de agua destilada. Dejar estabilizar la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente (18-25 °C). Luego, agitar suavemente para obtener una solución homogénea.
- Conservación**
Liofilizado: a 2-8 °C, hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche. Reconstituido: 8 horas en los STA Compact® y STA-R®.

8/ REACTIVOS Y MATERIALES AUXILIARES

- STA® - C.K. Prest®** (REF 00597), **STA® - PTT** [A] (REF 00595) o **STA® - Cephascreen®** (REF 00308, 00310).
- STA® - Owren-Koller** (REF 00360).
- STA® - CaCl₂ 0.025 M** (REF 00367).
- STA® - Unicalibrator** (REF 00675).
- STA® - System Control** [N] + [P] (REF 00678): controles normal y anormal.
- Instrumento de la línea STA® que pueda utilizar este reactivo.
- Agitador (REF 26674) cuando se utilice el kit STA® - C.K. Prest®.
- STA® - mini Reducer (REF 00797) cuando se utilice el kit STA® - Cephascreen® [Q] o STA® - maxi Reducer (REF 00801) cuando se utilice el kit STA® - Cephascreen® [Q].
- Equipamiento habitual en los laboratorios de análisis clínicos.

9/ PROCEDIMIENTO

- 9.1. Calibración**
La calibración se lleva a cabo con la ayuda del estuche STA® - Unicalibrator. Preparar el estuche STA® - Unicalibrator y transferir la información contenida en el código de barras impreso en su respectivo prospecto, al instrumento. Los estándares son preparados automáticamente por el analizador, diluyendo con tampón Owren-Koller de acuerdo a los parámetros ingresados en el instrumento para la dosificación.
La curva de calibración se puede ver en la pantalla del instrumento con la ayuda del menú "Calibración" (ver el "Manual del Operador").
- 9.2. Plasmas a analizar**
Los plasmas a testar han de estar sin diluir. Introducirlos en el instrumento (ver el "Manual del Operador" del instrumento utilizado). El instrumento realizará automáticamente las diluciones en tampón Owren-Koller.
Seleccionar el(los) test(s) a efectuar en los plasma de pacientes.

9.3. Controles

Los controles son necesarios para verificar la exactitud y la reproducibilidad de los resultados. Utilizar el kit STA® - System Control [N] + [P]. Preparar los controles y transferir la información contenida en el código de barras impreso en su respectivo inserto, al instrumento. Estos controles se utilizan han de estar sin diluir; el instrumento realizará automáticamente la dilución en tampón Owren-Koller.

9.4. Dosificación

Para la realización de la dosificación, seguir los protocolos descritos en los "Standardized Operating Procedures" del instrumento. La determinación del factor XII en el plasma por valorar se procesa automáticamente por el analizador tan pronto se cargan las muestras. Si cualquiera de los resultados del paciente queda fuera del rango de trabajo de la dosificación, el instrumento revalorará automáticamente la muestra en según una dilución apropiada, siempre que esta opción haya sido introducida en la configuración de la prueba (ver el "Manual del Operador").

10/ RESULTADOS

El nivel de factor XII (%) de las muestras analizadas aparece en tiempo real en la pantalla del aparato (ver el "Manual del Operador"). 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, es preciso asegurarse del buen funcionamiento de todo el sistema: condiciones de ensayo, reactivos, calibración, plasmas en los que se efectúa el test, etc. Si es necesario, repetir las muestras.

11/ LIMITACIONES

- Los anticoagulantes presentes en la muestra a analizar pueden interferir en la determinación del factor XII.
- La presencia de anticoagulantes lúpicos puede hacer que se subestime el nivel de factor XII (8).

12/ VALORES NORMALES

El nivel plasmático del factor XII en el adulto suele estar comprendido entre 60 y 150 % (2). Sin embargo, cada laboratorio debería establecer sus propios valores normales.
En el recién nacido, el nivel del factor XII es bajo, aproximadamente 50 % de los valores adultos (5). Niveles de factor XII hasta tres veces los normales (200 a 300 %) se han observado en personas después de un ejercicio físico extenuante (1).

13/ CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

- Intervalo de medición - Límite de detección**
Cuando se aplica conforme a las recomendaciones, este método con los instrumentos de línea STA® es lineal hasta el 130 % del factor XII, y el valor del límite de detección es de 3 %.
- Reproducibilidad**
Se han realizado estudios de reproducibilidad intra e inter-series con el reactivo STA® - C.K. Prest®. Los resultados obtenidos en STA® están indicados en las tablas siguientes:

Muestra	Reproducibilidad intra-serie		Reproducibilidad inter-serie	
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
n	21	21	10	10
\bar{X} (%)	90	42	83	38
SD (%)	2,6	1,5	2,9	2,2
CV (%)	2,9	3,5	3,5	5,8

BIBLIOGRAFÍA

- IATRIDS S.G., FERGUSON J.H.: "Effect of physical exercise on blood clotting and fibrinolysis". J. Appl. Physiol., **18**, 337-344, 1963.
- CAEN J., LARRIEU M.J., SAMAMA M.: "L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic". Paris: L'Expansion Scientifique, 1975.
- GRIFFIN J.H., COCHRANE C.G.: "Human factor XII (Hageman factor)" dans "Methods in enzymology", L. Lorand, New York: Academic Press, **45**, 56-65, 1976.
- REVAK S.D., COCHRANE C.G., GRIFFIN J.H.: "The binding and cleavage characteristics of human Hageman factor during contact activation. A comparison of normal plasma with plasmas deficient in factor XI, prekallikrein, or high molecular weight kininogen". J. Clin. Invest., **59**, 1167-1175, 1977.
- ANDREW M., PAES B., MILNER R., JOHNSTON M., MITCHELL L., TOLLEFSEN D.M., POWERS P.: "Development of the human coagulation system in the full-term infant". Blood, **70**, 1, 165-172, 1987.
- BACHMANN F.: "Fibrinolysis" dans "Xlth International congress on thrombosis and haemostasis", Thromb. Haemostasis, M. Verstraete, J. Vermlyen, H.R. Lijnen, J. Arnout, Louvain : I.S.T.H. and Leuven University Press, 227-265, 1987.
- SAMAMA M., CONARD J., HORELLOU M.H., LECOMPT T.: "Physiologie et exploration de l'hémostase". Paris : Doin, 98-99, 166-173, 1990.
- BRANDT J.T., TRIPLETT D.A., ROCK W.A., BOVILL E.G., ARKIR C.F.: "Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time". Arch. Pathol. Lab. Med., **115**, 109-114, 1991.
- SAMPOL J., ARNOUX D., BOUTIERE B.: "Manuel d'hémostase". Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier, **48**, 361-362, 1995.
- WOODHAMS B., GIRARDOT O., BLANCO M.J., COLESSE G., GOURMELIN Y.: "Stability of coagulation proteins in frozen plasma". Blood Coag. Fibrinolysis, **12**, 229-236, 2001.
- GIROLAMI A., RUZZON E., LOMBARDI A.M., CABRIO L., RANDI M.L.: "Thrombosis-free surgical procedures in severe (homozygote) factor XII deficiency: report of four additional cases and literature review". Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis, **10**, 4, 351-355, 2004.
- SCHMAIER A.H., MACCRAE K.R.: "The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation". Journal of Thrombosis and Haemostasis, **5**, 2323-2329, 2007.
- BLAT Y., SEIFFERT D.: "A renaissance for the contact system in blood coagulation?". Thromb. Haemost., **99**, 457-460, 2008.
- CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays: approved guideline". Cinquième édition, **28**, 5, 2008.