

Evaluación del método electroquímico para la determinación de la Razón Normalizada Internacional

JORGE CALA FERNÁNDEZ, KARIMA M. GONDRES LEGRÓ, VIVIAN ROBERT TAMAYO, XIOMARA DELISLE BARRIENTOS, YONAIQUI NARANJO LÓPEZ, SORAYA RODRÍGUEZ BORGES.

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba

RESUMEN

Objetivo: evaluar la utilidad del Coaguchek XS Pro para determinar el tiempo de Protombina/INR y comparar los valores de la Razón Normalizada Internacional obtenidos por método electroquímico, en correspondencia con el método de referencia.

Métodos: se llevó a cabo un estudio descriptivo de 420 pacientes con dosis ajustadas de anticoagulantes orales que acudieron a la consulta del laboratorio de hemostasia del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Provincial "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde mayo hasta junio de 2016. Se aplicó prueba "t de Student" y medidas de correlación.

Resultados: del total de muestras coincidieron 388 casos (93,2%) para un alto nivel de significación y se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,93 entre el método electroquímico y el electromagnético.

Conclusiones: se concluye que la determinación de la Razón Normalizada Internacional usando Coaguchek XS Pro es satisfactoria comparado con el método estándar en el rango terapéutico, aunque cuanto más alto es el valor de la Razón Normalizada Internacional, mayores son las diferencias entre ellos.

Palabras clave: anticoagulación oral, Razón Normalizada Internacional, dispositivo portátil, correlación

INTRODUCCIÓN

El Hospital Provincial "Saturnino Lora Torres" cuenta con el Centro de Cirugía Cardiovascular del oriente del país, el servicio de Cardiología más grande de la provincia, y otros servicios como el de Angiología, Neurología donde se atienden pacientes con enfermedades tromboembólicas que demandan el empleo de anticoagulantes orales, según registros médicos revisados en el departamento de estadística. Esto precisa de un estricto control analítico. Dicho control consiste en mantener la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés), que permite evaluar el tiempo de coagulación del plasma dentro de los valores situados en el intervalo terapéutico.⁽¹⁾

De acuerdo a datos extraídos del control de trabajo diario del laboratorio clínico del hospital donde se desarrolla la investigación se atienden diariamente en áreas de consulta externa y hospitalización, como promedio, entre 30 y 40 pacientes con requerimientos de realización de INR para el control del tratamiento anticoagulante oral.

El control del nivel de anticoagulación se realiza mediante el tiempo de protrombina (TP) que consiste en la activación del factor VII a través de un extracto de factor III de diverso origen, añadido de fosfolípidos y calcio iónico: tromboplastina cálcica; y la medida del tiempo de aparición del coágulo de fibrina. La falta de reproductibilidad entre las

distintas tromboplastinas y entre los distintos laboratorios, hizo que se introdujera la razón (ratio) entre el valor en segundos obtenido en el plasma del paciente y el logrado con un plasma o lote de plasmas reputado como "normal". Elevando la razón simple al valor del Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) se obtendrá el valor que se habría conseguido utilizando una tromboplastina de referencia: el INR o Razón Normalizada Internacional.⁽¹⁾

$$INR = \left(\frac{TP \text{ del paciente}}{TP \text{ medio normal}} \right)^{ISI}$$

El TP medio normal resulta del TP medio de 30 plasmas normales.⁽¹⁾

La masividad en las consultas de control de anticoagulantes está determinada por el incremento de la población con enfermedades potencialmente tromboembólicas en quienes la terapia anticoagulante es la alternativa de elección. El conocimiento cada vez más amplio de los procesos de trombosis y su implicación en la fisiopatología de diferentes enfermedades ha sido determinante en el auge que se ha observa en la última década en el uso de los tratamientos anticoagulantes orales (TAO).⁽²⁾

Resulta esencial que los pacientes anticoagulados tengan la certeza que los resultados de INR obtenidos sean precisos y exactos, para que el médico de asistencia pueda ajustar sus dosis diarias en respuesta a una necesidad terapéutica genuina.

Los dispositivos portátiles (point of care o POC) para la determinación del INR son una forma segura y eficiente de monitorear a los pacientes anticoagulados con dicumarínicos según numerosos reportes bibliográficos.⁽³⁾ La introducción reciente en nuestro laboratorio del CoaguChek XS Pro constituye un sistema de nueva generación de coagulómetro portátil desarrollado por Roche Diagnostic,⁽⁴⁾ diseñado para el uso por el personal de salud en los laboratorios y las consultas médicas, específicamente para la determinación del tiempo de protrombina/INR en pacientes bajo tratamiento anticoagulante en una muestra de sangre entera capilar o venosa sin anticoagulante. El mismo permite que la determinación sea rápida y con la consiguiente ganancia de tiempo, tanto para pacientes como para profesionales del laboratorio por la inmediatez de resultados.⁽⁴⁾

Es por tanto necesario, antes de la aplicación de esta nueva tecnología a la práctica asistencial, evaluar su desempeño y la concordancia del coagulómetro portátil CoaguChek XS Pro para determinar el tiempo de Protombina/INR de los pacientes, bajo el régimen de anticoagulación oral, comparándolo con un método de referencia.

MÉTODO

Se realizó una investigación aplicada y descriptiva en 420 pacientes con dosis ajustadas de anticoagulantes orales (Warfarina) que acudieron a la consulta del laboratorio de hemostasia del Departamento del Laboratorio Clínico entre los meses desde mayo hasta junio del 2016.

Previo consentimiento informado se procedió a la toma de 5 ml de una muestra de sangre venosa del antebrazo:

a) De forma inmediata se determinó el tiempo de protrombina/INR en el instrumento CoaguChek XS Pro depositando una gota de la muestra, de forma directa, por capilaridad en la tira reactiva CoaguChek XS PT Test, insertada en el equipo. Lote: 293, ISI: 1.0, Fecha vencimiento: 02-2017. El operador que utilizó el dispositivo fue el mismo durante todo el estudio.

b) Se transfirieron 4,5 ml de sangre a un tubo conteniendo 0,5 ml de citrato de sodio 0,129 mol/l para obtener plasma citratado y realizar con posterioridad antes de las cuatro horas, el tiempo de protrombina/INR en un coagulómetro semiautomático STart 4 (Método referencia) de la firma Stago, con el reactivo STA Neoplastin Plus Lote: 113535, ISI: 1.28. Fecha vencimiento: 01-2017.

Los resultados de los tiempos de protrombina/ INR se obtuvieron por dos métodos:

- Electroquímico en el medidor CoaguChek XS Pro. Este equipo realiza la determinación con una tromboplastina recombinante humana de ISI 1.01 y lleva un control de calidad interno, la forma de detectar la formación del coágulo es monitoreando la trombina generada por una detección electroquímica.
- Electromagnético en el Analizador semiautomático START 4: (Referencia)

Análisis estadístico: los métodos utilizados para el análisis estadístico descriptivo fueron las medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó la prueba t de Student para la comparación de medias. Para valorar la concordancia de los dos sistemas de medición se utilizó el coeficiente de correlación entre las dos metodologías usadas, para el total de la muestra y por subgrupos o rangos: subterapéutico (INR≤2), terapéutico (INR>2≤4,5) y supraterapéutico (INR>4,5).⁽⁵⁾ También se empleó el sistema del método de la media de las diferencias (MMD) de Bland-Altman⁽⁶⁾ para valorar el grado de acuerdo.

RESULTADOS

Con el Start 4; 272 pacientes (64,7%) cayeron en el rango terapéutico; 112 (26,7%) estuvieron en el subterapéutico; y 36 (8,6%) en el rango supraterapéutico, resultando similares gráficamente por ambas metodologías en los tres subgrupos terapéuticos. (Figura 1)

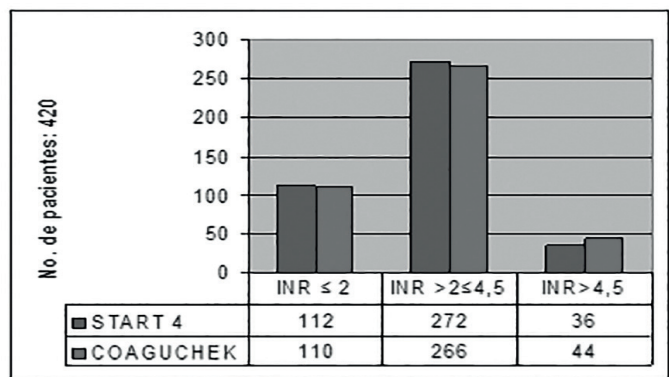


Figura 1. Distribución de los pacientes según el método de obtención del INR con 3 rangos terapéuticos de INR (coagulómetro Stago STart 4 vs coagulómetro portátil CoaguChek XS Pro.)

En el subterapéutico con el Start 4 se obtuvieron 112 valores y con el CoaguChek 110 con una diferencia de solo dos. En el rango terapéutico con el método electromagnético se consiguieron 272 valores de INR y con el método electroquímico 266, para una diferencia de seis valores; y por último en el rango supraterapéutico donde estuvieron el menor número de pacientes, se alcanzan 36 con Start 4 y 44 con Coguchek, para un alto nivel de significación. De los 110 casos que resultaron en el rango subterapéutico (INR<2), obtenidos por el CoaguChek XS Pro, coincidieron 103, en el mismo rango a los obtenidos con el Coagulómetro Start 4. De 266 valores, 253 coincidieron en el rango terapéutico (INR≥2≤4.5) similar a los obtenidos con el Start 4 y por último en el subgrupo con valores de INR >4,5 (rango supraterapéutico), de 44 casos, coincidieron 32 con los obtenidos por el Start 4 para un alto nivel de significación. (Tabla 1)

La media de INR tomada con el método electromagnético (Stago Start) fue de 2,79 ± 1,16 mientras que la hallada con el método electroquímico (CoaguChek XS) fue 2,96 ± 1,24 con una diferencia de media de 0,16 ± 0,31. (Tabla 2)

Tabla 1. Grado, de acuerdo en los INR medidos entre el CoaguChek XS Pro y el STart 4.

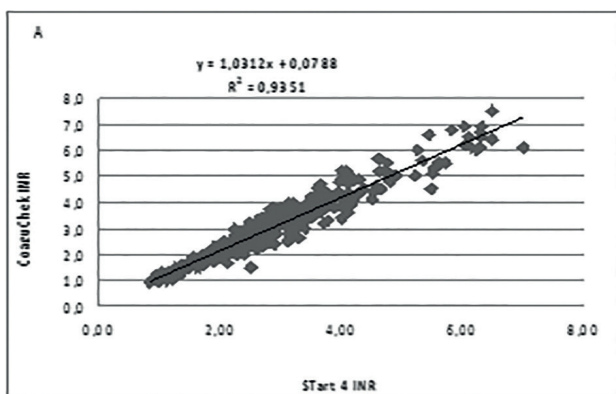
		CoaguChek XS Pro			Total
		Subterapéutico	Terapéutico	Supraterapéutico	
STart 4 (Referencia)	Subterapéutico	103	9	0	112
	Terapéutico	7	253	12	272
	Supraterapéutico	0	4	32	36
Total		110	266	44	420

Coeficiente Kappa= 0.851 p<0.000

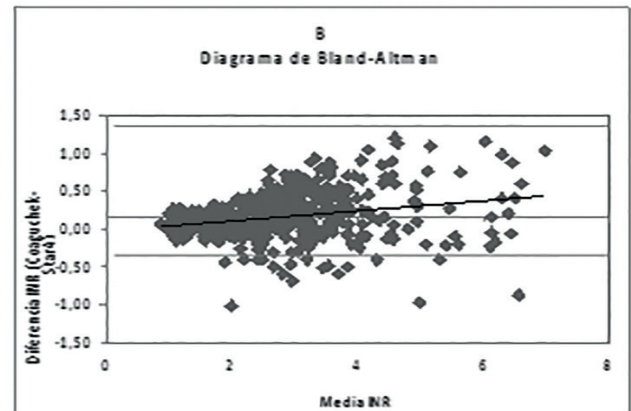
Tabla 2. Análisis de la exactitud entre los dos métodos

Resultados	STart 4	CoaguChek
Total participantes (n 420)		
INR, media \pm SD	2,79 \pm 1,16	2,96 \pm 1,24
Diferencia, media \pm SD		0,16 \pm 0,31
95% IC límites de la diferencia		- 0,45 a 0,79
Diferencia > 0.5, n (%)		69 (16.4%)
Magnitud de la diferencia		Pacientes (%)
<=0.5		358 (85,2)
>0.5<=1.0		52 (12.4)
>1.0		10 (2.4)
Concordantes		388 (92,4)
Discordantes		32 (7.6)
Subgrupo INR \leq 2 (n: 112; 26,7%)		
INR, media \pm SD	1,52 \pm 0,32	1,61 \pm 0,34
Diferencia, media \pm SD		0,09 \pm 0, 12
95% IC límites de la diferencia		-0,14 a 0,34
Diferencia > 0.5, n (%)		0 (0.0%)
Subgrupo 2 < INR \leq 4,5 (n: 272; 64.7%)		
INR, media \pm SD	2.96 \pm 0,60	3,15 \pm 0,72
Diferencia, media \pm SD		0,18 \pm 0,33
95% IC límites de la diferencia		- 0,47 a 0,88
Diferencia > 0.5, n (%)		50 (18.3%)
Subgrupo INR > 4.5 (n: 36; 8.6%)		
INR, media \pm SD	5,45 \pm 0,71	5,64 \pm 0.82
Diferencia, media \pm SD		0,19 \pm 0,50
95% IC límites de la diferencia		- 0,79 a 1,19
Diferencia > 0.5, n (%)		12 (33.3%)

Prueba T para diferencia de medias P<0,000



p < 0,000

**Figura 2.** Análisis de regresión lineal y correlación de los valores obtenidos por método electroquímico (CoaguChek XS Pro) vs método electromagnético (STart 4)

El figura 2A ilustra las variaciones en las estimaciones del tiempo de Protombina/INR usando dos metodologías obteniéndose, se muestra la ecuación de la recta de regresión y el coeficiente de correlación $r=0,93$. El diagrama de Bland-Altman (Figura 2B) muestra la magnitud de la diferencia entre los valores de INR obtenidos por el laboratorio y CoaguChek XS Pro. La línea sólida representa el promedio de la diferencia y las líneas de puntos representa el límite inferior (-1,96 [SD]) y el límite superior (+1,96 SD). El promedio de los valores obtenidos mediante el método electroquímico (2,96) fue en todos los casos similar a los promedios logrados por el método electromagnético (2,79) para $p < 0,000$.

DISCUSIÓN

Los dispositivos de punto de atención (POC) para la evaluación del Índice Internacional Normalizado han mejorado el manejo de la anticoagulación.(7)La ganancia de tiempo para los profesionales a través del uso del dispositivo CoaguChek en comparación con el Stago es evidente, ya que se obtienen resultados con mayor rapidez y de calidad. Las experiencias iniciales con un dispositivo de estas características en pacientes anticoagulados, demuestran que su uso puede contribuir a una mejor gestión de estos pacientes.

Se puede apreciar que la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio (64,7%) estuvo con dosis ajustadas de anticoagulantes orales con valores de INR en el rango terapéutico ($INR > 2 \leq 4,5$), demostrándose un adecuado seguimiento en ellos ya que en su mayoría son operados por valvulopatía mitral.(8)

En total hubo una concordancia del 92,4% de los casos, con una diferencia entre los valores de INR obtenidos por ambos métodos de menos de 0,5 en el 85,2% de ellos, por lo que los valores difieren en el 7,6%, de los pacientes atendidos. Resultados que no coinciden con Kalcik y colaboradores(9) que obtuvieron un promedio mayor con el método electromagnético en comparación con el electroquímico con una concordancia entre métodos de 84,3%. Diversos autores han reportado entre un 10 y un 20%, respectivamente, de desacuerdo entre los valores de INR por el método tradicional y los POC.(3,10) Donalson y cols.(11) en su investigación encontraron una diferencia de medias de $0,28 \pm 0,31$ ($p < 0.0001$), obteniendo valores más altos con el método electroquímico similar al del estudio. Analizándolo por subgrupos se puede apreciar que en el rango subterapéutico no hubo diferencia (> 0.5)

en ninguno de los valores obtenidos. En el terapéutico el 18,3% si tuvo esta diferencia, y en los pacientes con INR mayor de 4,5 se presentaron el 33,3% de los casos con diferencia de más de 0,5, siendo este rango el que más aportó a la diferencia entre ambas metodologías usadas, coincidente con autores(9) que plantean que los valores de INR > 5.0 obtenidos con los POC (point of care) tienen menor exactitud, precisión y linealidad.

Cuando comparamos los valores de INR obtenidos por ambas metodologías se puede apreciar una correlación fuerte y positiva, lo que demuestra que, por cada unidad de cambio del INR obtenido con el Start 4, el INR obtenido con CoaguChek aumentó en 0,93, para un nivel de confianza de 99%, es decir, prácticamente una unidad también. Observándose que el promedio de la diferencia del INR tiende a aumentar como el incremento de la media del INR en la población de estudio, siendo las diferencias obtenidas pequeñas y predecibles mediante la ecuación de regresión. Estos mismos resultados fueron reportados por otros autores.(9,12,13,14) que obtuvieron en su investigación una muy buena correlación ($r= 0.96$) hasta INR de 4,5.

Se desconoce el aumento en la discrepancia de ambas metodologías en pacientes del rango supratrapéutico. Por lo que algunos documentan las limitaciones con respecto a la exactitud de estos dispositivos, en este rango de INR.

Una revisión sistemática concluye que los coagulómetros portátiles presentan una efectividad equivalente a la de los sistemas no portátiles. Incluso se señala que aquellos pacientes que realizan autocontrol con coagulómetros portátiles presentan menores complicaciones y mejores registros analíticos. En cuanto a su eficiencia, aunque pocos artículos han estudiado las variables económicas, los resultados apuntan a la existencia de un mayor coste-efectividad con los coagulómetros portátiles frente a los convencionales.(15)

CONCLUSIONES

La determinación del INR en pacientes con anticoagulación oral, usando CoaguChek XS Pro, es satisfactoria comparado con el método estándar (START 4 Stago) en el rango terapéutico, aunque cuanto más alto es el valor INR, mayores son las diferencias entre ellos.

RECOMENDACIONES

Continuar el estudio, realizando la determinación del INR solo en pacientes con rango mayor o igual a 4,5 y compararlo con el método de referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez Borges S, Durañones Góngora S, Castillo Martínez JM, Romero García LI, Gondres Legró KM. Variaciones de la Razón Normalizada Internacional en pacientes con prótesis valvulares complicados. *MEDISAN* 2017; 21(4):460. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php>
- Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. *IN06/2003*. Disponible en : www.etsad.fr/etsad/afficher_lien.php

3. Duboscq C, Ceresetto JM, Stemmelin G, Shanley C, Rabinovich O, Palmer S et al. Evaluación del desempeño de un dispositivo portátil para la determinación de la razón internacional normalizada en una clínica de anticoagulación. *HEMATOLOGÍA*. 2014;18(3):204-210. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol.18n.3.204.210.pdf>
4. CoaguChek XS. El coagulómetro portátil de nueva generación para el autocontrol de INR. [Artículo en línea]. 2016. Disponible en: <http://www.coaguchek.com/resource.php>
5. Candela Thoa AM. Validación de aparatos y métodos de medida: concordancia sí, correlación no. *MedClin (Barc)*. Disponible en : www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-pdf-S1138359301740130-S300
6. Gregory C, Sephel, Laposata M. A Case Study Demonstrating the Need for Ongoing Correlation of POC With the Central Laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2013; 140:475-486. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045543>
7. Beynon C, Jakobs M, Rizos T, Unterberg AW, Sakowitz OW. Rapid bedside coagulometry prior to urgent neurosurgical procedures in anticoagulated patients. *Br J Neurosurg*. 2014;28(1):29-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24313307>
8. Consenso: VII Conferencia de Terapia Antitrombótica del American Collage of Chest Physicians (ACCP). 2004.
9. Kalcık M, Yesin M, OzanGu" rsoy M, Gu"ndu" z S, Karakoyun S, Astarcioglu M et al. Comparison of the INR Values Measured by CoaguChek XS Coagulometer and Conventional Laboratory Methods in Patients on VKA Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Disponible en : <https://www.researchgate.net/>
10. Dawn E Havrda, Toni L Hawk, Carrie M Marvin. Accuracy and Precision of the CoaguChek S versus Laboratory INRs in a Clinic. *Ann Pharmacother*. 2002;36(5): 769-775. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978150>
11. Donaldson M, Sullivan J, Norbeck A. Comparison of international normalized ratios provided by two point-of-care devices and laboratory-based venipuncture in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010;67(19): 1616-1622. Disponible en : www.medscape.com/viewarticle/
12. Duboscq C, Ujhelly C, Mainetti G. Estudio Comparativo multicéntrico del RIN en Coaguchek XS vs equipos automatizados. XI Congreso del Grupo Argentino de Hemostasia. [Poster Nro 37]. Argentina.2014
13. Hur M, Kim H, Park CM, LaGioia A, Choi SG, Choi JH et al. Comparison of international normalized ratio measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R coagulation analyzers. *Biomed Res Int*. 2013. Disponible en: http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/comparison-of-international-normalized-ratio-measurement-between-coaguchek-xs-plus/id/64023298.html
14. Myung-Hyun N, Kyoung Ho R, Hui-Nam P, Chang Kyu L, Young-Hoon K, Kap No L, et al. Evaluation of the Roche CoaguChek XS Handheld Coagulation Analyzer in a Cardiac Outpatient Clinic. *Ann Clin Lab Sci Winter*. 2008;38(1):37-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316780>
15. Caballero-Villarraso J, Villegas-Portero R, Rodríguez-Cantalejo F. Dispositivos de coagulometría portátil en el seguimiento y control ambulatorio de la terapia anticoagulante oral: revisión sistemática. *Aten Primaria*. 2011; 43(3):148-156. Disponible en : www.elsevier.es

Assessment of electro chemistry method for International Normalization Reason determination

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the usefulness of Coaguchek XS Pro to determine the Protombine / INR time and compare the values of the International Normalized Ratio obtained by electrochemical method, in correspondence with the reference method.

Methods: a descriptive study of 420 patients with adjusted doses of oral anticoagulants was carried out in the haemostasis laboratory of the Clinical Laboratory Department of the "Saturnino Lora Torres" Provincial Hospital in Santiago de Cuba, from May to June. 2016. Student's t-test and correlation measures were applied.

Results: from the total of samples 388 cases 93.2% coincided for a high level of significance and a Pearson correlation coefficient of 0.93 was obtained between the electrochemical and electromagnetic methods.

Conclusions: it is concluded that the determination of the International Normalized Ratio using Coaguchek XS Pro is satisfactory compared to the standard method in the therapeutic range, although the higher the value of the International Normalized Ratio, the greater the differences between them.

Key words: oral anticoagulation, International Normalized Ratio, portable device, correlation.

Dirección para la correspondencia: Dra. Karima M. Gondres Legró. Hospital Provincial Saturnino Lora. 1ra No. 43 altos e/ San Miguel y Blanca. Reparto Portuondo. Santiago de Cuba.

Correo electrónico: ypaecz@ucilora.scu.sld.cu