

Estudio comparativo entre el valor del INR y la determinación del tiempo de protrombina mediante el coagulómetro portátil Coaguchek® en el tratamiento dental del paciente anticoagulado

AUTORES/AUTHORS

Andrés Plaza-Costa (1), Pilar García-Romero (2), Rafael Poveda Roda (3), José V. Bagán (4), Francisco Javier Silvestre-Donat (5), J.A. Cerveró (6).

- (1) Profesor del Master de Odontología en Pacientes Especiales de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia. España.
- (2) Odontóloga colaboradora del Master de Odontología en Pacientes Especiales. Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.
- (3) Profesor Asociado. Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.
- (4) Jefe de Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia. Catedrático de Medicina Oral de la Universidad de Valencia.
- (5) Profesor Titular de Medicina Oral y Director del Master de Odontología en Pacientes Especiales. Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.
- (6) Jefe Clínico del Servicio de Hemostasia del Hospital General Universitario de Valencia.

Plaza-Costa A, García-Romero P, Poveda R, Bagán JV, Silvestre-Donat FJ, Cerveró JA. Estudio comparativo entre el valor del INR y la determinación del tiempo de protrombina mediante el coagulómetro portátil Coaguchek® en el tratamiento dental del paciente anticoagulado. *Medicina Oral* 2002; 7: 130-5.
© Medicina Oral. B-96689336
ISSN 1137-2834.

RESUMEN

Objetivos: Comprobar la utilidad del coagulómetro portátil Coaguchek® como método para determinar el INR en la clínica dental.

Recibido: 4/05/01. Aceptado: 28/12/01.

Received: 4/05/01. Accepted: 28/12/01.

Diseño del estudio: En 88 pacientes anticoagulados con acenocumarol (Sintrom®) por patología trombótica se hicieron 139 determinaciones sanguíneas del INR en el laboratorio según el procedimiento habitual (Muestra 1), posteriormente y antes de nuestra actuación dental se efectuó otra determinación del INR, pero en esta ocasión mediante el Coaguchek® (Muestra 2). Seguidamente comparamos ambas determinaciones para valorar si existían diferencias significativas aplicando la "t de Student" para datos apareados y medidas de regresión.

Resultados: La media de INR tomada en la muestra 1 era de $2,31 \pm 0,81$, mientras que la hallada en la muestra 2 con el Coaguchek® fue de $2,28 \pm 0,82$. Al compararlas comprobamos que no existían diferencias significativas entre ambas ya que obtuvimos una $t = 0,98$ y una $p = 0,32$. Asimismo ambas mostraron una relación estadística significativa manifestada por una $R = 0,929$ y $p < 0,01$.

Conclusiones: El coagulómetro portátil Coaguchek® es un instrumento válido para determinar el INR del paciente anticoagulado y constituye un método eficaz, en manos del odontólogo, para poder realizar el tratamiento ambulatorio de estos pacientes.

Palabras clave: anticoagulantes orales, Coaguchek®, INR.

INTRODUCCIÓN

El propósito del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es conseguir una protección eficaz frente a determinadas patologías tromboembólicas, arteriales o venosas, en especial en los embolismos cardiogénicos y en el tromboembolismo venoso, con secuelas de extraordinaria gravedad, que constituyen la tercera causa de muerte en EE.UU. (1).

Los medicamentos utilizados en el TAO son derivados de la cumarina; los más empleados son la warfarina sódica (Coumadin®) y el acenocumarol (Sintrom®). Ambos son análogos estructurales de la vitamina K, que actúan inhibiendo de modo competitivo la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX, X y proteínas C y S (2).

Los pacientes sometidos a TAO están considerados como de riesgo tromboembólico y hemorrágico, pues tienen fluctuaciones espontáneas de sensibilidad al fármaco anticoagulante. Los cambios en la dieta, la edad avanzada, las interacciones con otros fármacos, o el deterioro del estado de salud, afectan del mismo modo y obligan a una monitorización muy estrecha. Ésta exige conocer el tiempo de protrombina del paciente antes de realizar el tratamiento dental (3).

El Tiempo de Protrombina se debe cuantificar mediante el INR (*International Normalized Ratio*) como unidad de medida, establecida en 1983 por la *World Health Organization* (WHO) (4). Los pacientes sometidos a TAO deben mantenerse en un margen terapéutico de INR comprendido entre 2 y 3,5, dependiendo de su estado clínico (5).

La oportunidad de realizar una determinación rápida del INR en el gabinete dental fue viable gracias al coagulómetro portátil Coaguchek® (Boehringer Mannheim 9115 Hague Roac Indianápolis, IN 46250) (6).

TABLA 1

Pacientes tratados con anticoagulantes orales

Pacientes	Edad	Sexo	Patología
88	40-85	Hombres 35	Prótesis valvular 36
	Media 65	Mujeres 52	Fibrilación auricular y otras patologías 49

En la actualidad, en Estados Unidos, Alemania y España es comercializado por Roche Diagnostics (Copérnico, 60, E-080006 Barcelona). Nuestro objetivo fue demostrar la utilidad de la determinación del INR en el gabinete dental, mediante el Coaguchek®, comparando los resultados con los valores obtenidos en el laboratorio de hematología mediante la técnica habitual.

MATERIAL Y MÉTODOS

En 88 pacientes tratados con acenocumarol (Sintrom®) por vía oral, debido a su enfermedad, y a los que se les iba a realizar una extracción dentaria, se hicieron 139 determinaciones sanguíneas a las 8.00 a.m. en el laboratorio de hematología para determinar el INR (7) (Muestra 1). Seguidamente, dos horas después, se volvió a realizar a todos los pacientes otra determinación del INR, pero en esta ocasión en la consulta dental del hospital y mediante el Coaguchek® (Muestra 2). En la Tabla 1 están descritas las características del grupo de pacientes, quienes dieron el consentimiento informado para realizar dicha investigación.

La muestra 2 se obtuvo de sangre capilar y se realizó mediante una punción prácticamente indolora en la yema del dedo con una lanceta Softclix, sin exprimir ni presionar el dedo, la primera gota se despreció, para evitar que el arrastre de tejido la pudiera contaminar (7). Esta gota de sangre se colocó en unas tiras reactivas, similares a las utilizadas para la determinación de la glucemia en los enfermos diabéticos, que contienen partículas de óxido de hierro y reactivos que se aglutinan al entrar en contacto con la sangre. Al aplicar un campo magnético, las micro-partículas de hierro en principio se mueven, pero al formarse el coágulo, quedan totalmente inmóviles entre las mallas de fibrina, el fotómetro de reflexión incorporado es capaz de detectar este proceso y de cuantificar su duración. El resultado expresó el valor de INR.

Para comprobar si existían diferencias significativas entre ambos métodos empleamos la "t de Student" para datos apareados, asimismo hicimos estudio de regresión para valorar si había relaciones entre variables cuantitativas. Consideramos significativos los valores de "p-valor" iguales o inferiores a 0,05.

RESULTADOS

La media del INR tomada en el laboratorio (Muestra 1) era de 2,31, con una desviación típica de 0,81, el valor mínimo era de 1,00 y el máximo de 7,10. La amplitud fue de 6,10 (Figura 1).

En el caso de las determinaciones realizadas con el Coaguchek® (Muestra 2) la media fue de 2,28 con una desviación típica de 0,82, el valor mínimo era de 1,10 y el máximo de 6,10. La amplitud fue de 5,0 (Figura 2).

Al comparar ambas muestras mediante una prueba T para muestras relacionadas se observó una asociación significativa entre ambos valores, $t=984$ y $p\text{-valor}=0,32$. Finalmente estudiamos la correlación existente entre la medida del laboratorio y la tomada en la clínica y hallamos una correlación evidente ($R=0,929$) y una $p<0,01$, por lo tanto, con un valor muy significativo (Figura 3).

DISCUSIÓN

El tratamiento del paciente anticoagulado oral ha experimentado un gran avance en los últimos años, a los que han contribuido: un mejor conocimiento de la enfermedad trombo-embólica, la instauración del control de calidad en los laboratorios de Hematología y la adopción del INR como unidad de medida. Se ha optimizado la dosis de fármaco anticoagulante y logrado moderar el número y la gravedad de los accidentes hemorrágicos (8).

Siguiendo el método desarrollado en 1940 por Quick para la determinación del PT (Tiempo de Protrombina), en la década de los años 80, los reactivos empleados por los técnicos de laboratorio se fundamentaban en la utilización de tromboplastina de conejo, que es un extracto de fosfolípido y proteína tisular necesario para que el factor VII active al factor X. Este reactivo posee una sensibilidad variable, con un ISI comprendido entre 1.8-2.8. Por esta razón, los resultados obtenidos en la medición del PT por distintos laboratorios no eran equiparables entre sí y ocasionaban errores terapéuticos, ya que un PT de 2,5 puede ser equivalente a un INR de 8 (9).

El Coaguchek® se sirve de sangre capilar, que se aplica directamente sobre la tira reactiva. Emplea invariablemente el mismo sistema analítico y los resultados siempre son comparables entre sí.

La validez del método fue establecida inicialmente en 1987 por Lucas con un instrumento llamado Coumatrack® Prottime Test System (10).

Con posterioridad (en 1992) Yano (11) en la Universidad de Medicina de Osaka, encontró una excelente correlación de resultados entre un nuevo fotómetro de reflexión llamado Coaguchek® y el Thrombotest® de Owren, que es el método empleado como referencia para este tipo de pruebas dada su gran exactitud, ya que utiliza como reactivo tromboplastina de origen bovino muy sensible, ($ISI=1$) siendo especialmente susceptible al defecto de la coagulación provocado por los anticoagulantes orales.

No obstante, los resultados del estudio no fueron compartidos por otros investigadores, que obtuvieron resultados distintos, con lo que el sistema no se consideró viable (12).

Unos años más tarde, Kaatz *et al.* compararon el PT obtenido con el Coaguchek® con el de cuatro diferentes laborato-

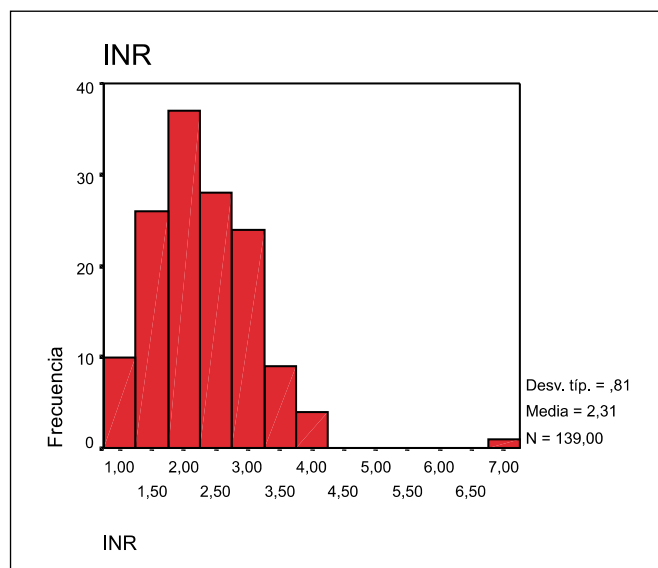


Fig. 1.
Histograma correspondiente al INR determinado en el laboratorio de Hematología.

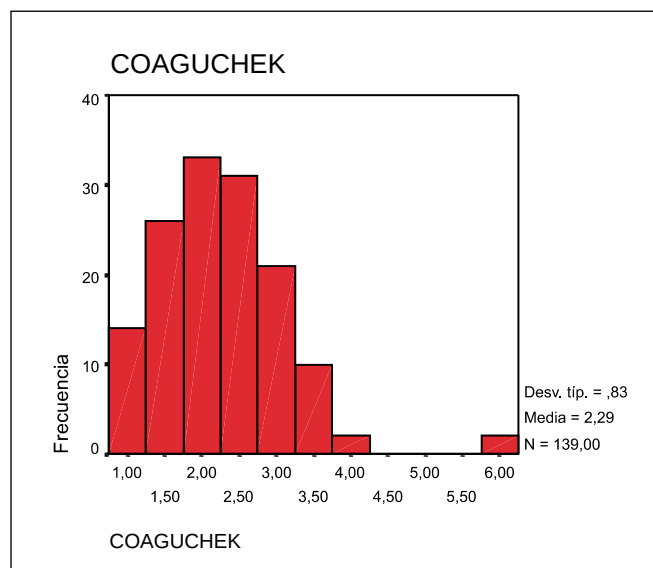


Fig. 2.
Histograma correspondiente al INR determinado con el coagulómetro portátil Coaguchek®.

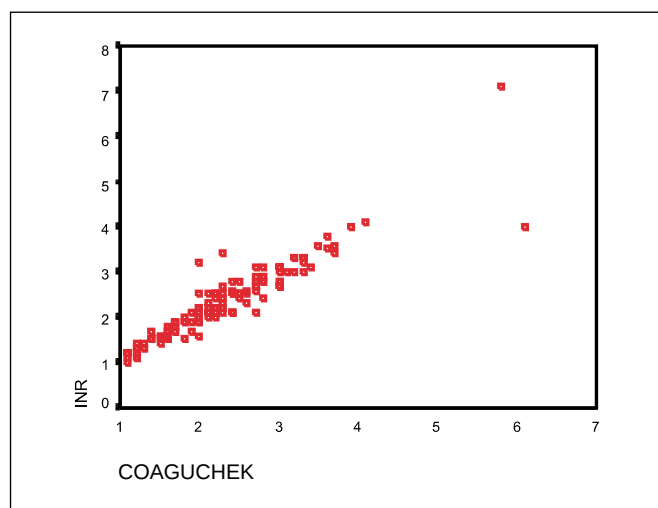


Fig. 3.
Diagrama de dispersión de los dos estudios (1 y 2).

rios de hemostasia, concluyendo que la reciprocidad en los resultados está subordinada a la sensibilidad del reactivo empleado por el laboratorio (13).

Finalmente, la unanimidad internacional, para adoptar el INR y la posterior universalización de sus rangos terapéuti-

cos, fueron decisivas para la validación del Coaguchek ® como sistema fiable y eficaz para la evaluación del PT (14).

Su sencillez de manejo, comodidad y bajo coste, lo hace recomendable para la evaluación ambulatoria de estos pacientes, incluso por parte del personal clínico auxiliar y de farmacia (15). Se emplea en la actualidad para el autocontrol del paciente de su medicación anticoagulante, en enfermos que han sido previamente seleccionados y adiestrados en su manejo (16).

El beneficio evidente de esta técnica se ha extendido a otras especialidades médicas, ya que tiene un indudable interés en el control de la hemostasia del paciente sujeto a diálisis renal (17) y en los casos de insuficiencia hepática grave (18).

En nuestro estudio, conseguimos unos buenos resultados, parecidos a los obtenidos por Ruzicka *et al.* (19) En este sentido no hallamos diferencias significativas entre la determinación del INR efectuada en la muestra 1 y la que hicimos con el Coaguchek®. Consideramos por lo tanto que este método puede ser de gran ayuda para el odontólogo, ya que le va a permitir efectuar una determinación rápida y en su consultorio del INR antes de sus actuaciones quirúrgicas.

Agradecimientos: Los autores declaran que no existe ninguna relación de intereses económicos con la firma comercial Roche, a la que desean expresar su agradecimiento por la cesión temporal de un coagulómetro portátil Coaguchek® y las tiras reactivas necesarias para realizar el presente estudio.

A comparative study between INR and the determination of prothrombin time with the Coaguchek® portable coagulometer in the dental treatment of anticoagulated patients

SUMMARY

Objective: To assess the usefulness of the Coaguchek® portable coagulometer for determining the International Normalized Ratio (INR) in dental practice.

Study design: A total of 139 INR determinations were made in 88 patients anticoagulated with acenocoumarol (Sintrom®) for thrombotic pathology, based on the habitual laboratory procedure (Sample 1). Posteriorly and prior to dental treatment, INR was again determined using the Coaguchek® portable device (Sample 2). Both determinations were subsequently compared to evaluate possible significant differences between them, applying the Student t-test for paired data and regression measures.

Results: The mean INR in Sample 1 was not significantly different to that recorded with the Coaguchek® portable device (Sample 2) ($2,31 \pm 0,81$ versus $2,28 \pm 0,82$, respectively, $t=0,98$; $p=0,32$). A statistically significant relation was observed between the two samples ($R=0,92$; $p<0,01$).

Conclusions: The Coaguchek® portable coagulometer is a valid instrument for determining INR in anticoagulated individuals, and constitutes an effective method in application to the outpatient dental treatment of such patients.

Key words: oral anticoagulants, Coaguchek®, INR.

INTRODUCTION

The purpose of oral anticoagulation (OAC) is to afford protection against certain arterial or venous thromboembolic disorders which have very serious consequences and constitute the third most important cause of death in the United States (1).

Coumarin derivatives are used for OAC, the most common being sodium warfarin (Coumadin®) and acenocoumarol (Sintrom®). Both drugs are structural analogs of vitamin K and competitively inhibit the synthesis of coagulation factors II, VII, IX, X and proteins C and S (2).

Patients subjected to OAC are considered to be at risk of

developing thromboembolism and bleeding, due to spontaneous fluctuations in sensitivity to the anticlotting drug used. Changes in diet, advanced age, interactions with other drugs, or deteriorated health conditions are also contributing factors, and should therefore be closely monitored. Such monitorization in turn requires the determination of prothrombin time before providing dental treatment (3).

Prothrombin time is quantitated using the International Normalized Ratio (INR), established as unit of measurement in 1983 by the World Health Organization (WHO) (4). In this context, patients subjected to OAC should remain within a therapeutic INR range of between 2 and 3.5, depending on their clinical condition (5).

Rapid determination of INR in the dental clinic has been made possible by the introduction of the Coaguchek® portable coagulometer (Boehringer Mannheim, 9115 Hague Road, Indianapolis, IN 46250, USA) (6), which is presently commercialized in the United States, Germany and Spain by Roche Diagnostics (Copérnico 60, 080006 - Barcelona, Spain).

The aim of the present study is to demonstrate the usefulness of the Coaguchek® portable device for determining INR in the dental clinic, comparing the values with those obtained by the habitual hematology laboratory technique.

MATERIAL AND METHODS

Eighty-eight patients (35 males and 52 females; mean age 65.4 years, range 40-85) treated with oral acenocoumarol (Sintrom®) for thrombotic pathology (related to valve prostheses in 36 cases and to atrial fibrillation and other disorders in 49) and programmed for tooth extractions underwent a total of 139 blood tests at 8:00 a.m. in the hematology laboratory to determine INR (7) (Sample 1). Two hours later, INR was again determined in the hospital dental clinic using the Coaguchek® portable device (Sample 2). Table 1 describes the characteristics of the patients, who in all cases gave informed consent to participation in the study.

Sample 2 was obtained from capillary blood via practically painless puncture of the thumb using a Softclix lancet without compressing the finger. The first droplet was discarded to avoid possible contamination by tissue (7). The study droplet was placed upon reactive strips similar to those used to determine glycemia in diabetics, and containing iron oxide particles and reagents that agglutinate upon coming into contact with blood. On

TABLE 1

Patients under coumarin treatment

Patients	Age range	Gender	Pathology	
88	40-85	Male	35	Valvular disease 36
	Mean 65	Female	52	Atrial fibrillation, and ischemic heart disease and venous thromboembolism 49

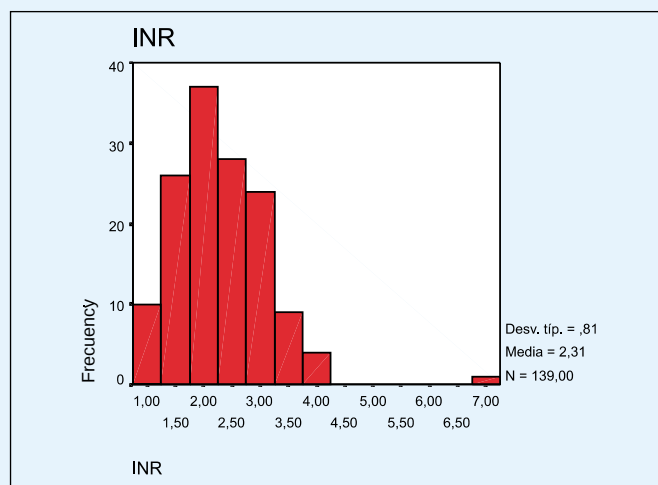


Fig. 1.
Histogram corresponding to INR determined in hematology laboratory.

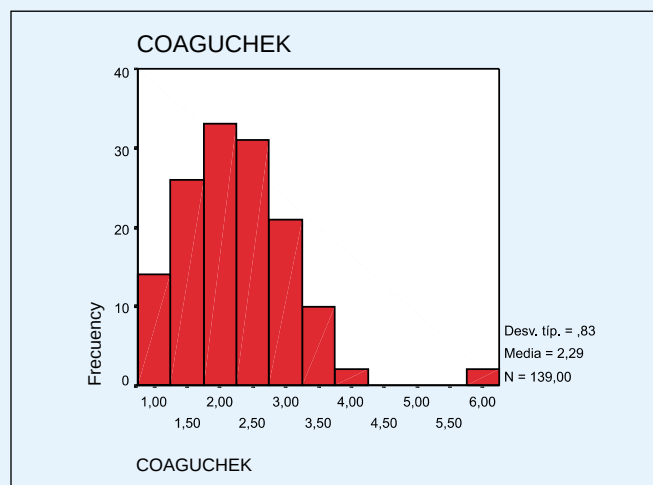


Fig. 2.
Histogram corresponding to INR determined with Coaguchek® portable coagulometer.

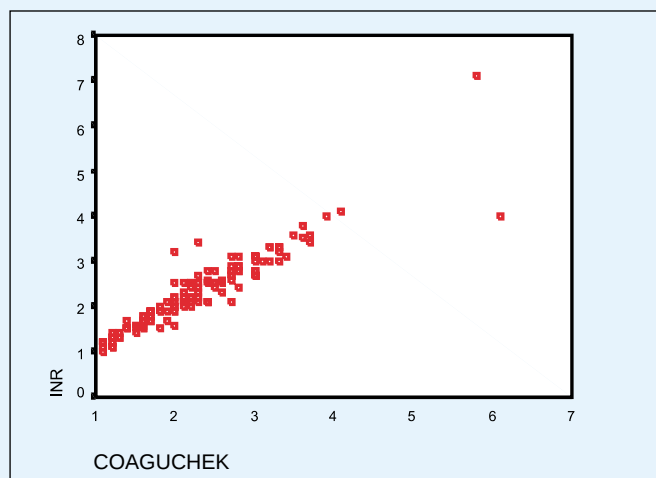


Fig. 3.
Diagram of dispersion of the two studies (1 and 2).

applying a magnetic field, the iron microparticles initially displace, but become entrapped and are immobilized within the fibrin upon clotting. An incorporated reflection photometer detects this process and determines its duration. The end result expresses the corresponding INR value.

The Student t-test was used to identify possible significant differences between the two methods, and a regression analysis was performed to establish relations between quantitative variables. Statistical significance was considered for $p \leq 0.05$.

RESULTS

The INR determined in the hematology laboratory was 2.31 ± 0.81 (mean $\pm$ standard deviation, s.d.), with a range of 1.00-7.10 (amplitude 6.10) (Figure 1).

The corresponding value determined with the Coaguchek® portable device (Sample 2) was 2.28 ± 0.82 , with a range of 1.10-6.10 (amplitude 5.00) (Figure 2).

A significant association was seen between the two values on comparing the groups with the Student t-test for related samples ($t = 0.984$; $p = 0.32$). Finally, a clear and very significant correlation ($R = 0.929$; $p < 0.01$) was observed between the laboratory measurement (Figure 3) and the value obtained in the dental clinic.

DISCUSSION

The treatment of anticoagulated patients has improved considerably in recent years, thanks to a more detailed knowledge of thromboembolic disease, the implementation of quality controls in hematology laboratories, and the adoption of the International Normalized Ratio (INR) as measurement unit. The anticoagulating drug doses have thus been optimized, with a moderation of the number and seriousness of hemorrhagic accidents (8).

Following the method developed in 1940 by Quick to determine prothrombin time, the laboratory reagents used in the eighties were based on the use of rabbit thromboplastin - a phospholipid and tissue protein extract necessary for factor VII induced activation of coagulation factor X. These reagents afforded variable sensitivity, with an ISI (International Sensitivity Index) of 1.8-2.8. For this reason, the prothrombin times obtained by different laboratories were not comparable, and led to therapeutic error - since a prothrombin time of 2.5 can be equivalent to an INR of 8 (9).

The Coaguchek® portable coagulometer uses capillary blood applied directly onto a reactive strip. The same analytical system is invariably used, and the results are therefore always comparable.

The validness of the method was initially demonstrated in 1987 by Lucas, employing an instrument known as the Coumatrack® Protime Test System (10). In 1992, Yano (11)

from the Osaka University of Medicine reported an excellent correlation between a novel reflection photometer called the Coaguchek® and the Owren Thrombotest® - the latter being the reference standard for such tests, due to its great accuracy, for it employs highly sensitive thromboplastin of bovine origin (ISI= 1) and is particularly susceptible to coagulation defects caused by oral anticlotting drugs.

Other authors reported conflicting results, however, and the system was therefore not considered viable (12).

Some years later, Kaatz et al. compared prothrombin time determined with the Coaguchek® portable device and the values obtained in four different hemostasia laboratories. They concluded that reciprocity of the results is dependent upon the sensitivity of the reagent used by the laboratory (13).

Finally, unanimous international adoption of the INR, and the posterior universalization of the corresponding therapeutic ranges, proved decisive for validation of the Coaguchek® system as a reliable and effective method for determining prothrombin time (14).

The simplicity, convenience and low cost of the device make it recommendable for the outpatient assessment of patients, even by auxiliary clinical and pharmacy personnel (15). It is also presently used for self-monitoring anticlotting medication in previously selected and adequately trained patients (16).

The evident benefits of the technique have led it to be adopted by other medical specialties, since it is of considerable interest in hemostasia control among patients on renal dialysis (17) and in cases of severe liver failure (18).

Good results were obtained in the present study, similar to those reported by Ruzicka et al. (19). In this sense, we observed no significant differences between the conventional assay of INR in Sample 1 and its determination with the Coaguchek® portable coagulometer (Sample 2). We therefore consider this system to be of great help in dental practice, for it allows rapid INR determination in the dental clinic before surgical procedures are initiated.

Acknowledgements: The authors confirm the absence of any economical interests with the firm Roche, and would like to acknowledge them for temporarily supplying the Coaguchek® portable coagulometer and the reactive strips needed for the present study.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Andrés Plaza Costa
C/ Gascó Oliag, 1
46010-Valencia
E- mail: a.plaza@teleline.es

BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

- Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Albert M *et al.* Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-20.
- Gulba DC. Anticoagulant drugs. *Herz* 1996; 21: 12-27.
- Purcell CA. Dental management of the anticoagulated patient. *N Z Dent J* 1997; 93: 87-92.
- WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third Report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983: 81-105.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J *et al.* Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114(5 Suppl.): 445S-469S.
- van den Besselaar AM, Breddin K, Lutze G, Parker-Williams J, Taborski U, Vogel G *et al.* Multimember evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 726-32.
- Quien ET, Morales E, Cisar LA, Kim HC, Cimini C, Saidi P *et al.* Plasma tissue factor antigen levels in capillary whole blood and venous blood: effect of tissue factor on prothrombin time. *Am J Hematol* 1997; 55: 193-8.
- Dalen JE. Introduction: Antithrombotic Therapy- The Evolving Consensus 1985 to 1998. *Chest* 1998; 5: 439-40.
- Bussey HI, Force RW, Bianco TM, Leonard AD. Reliance on prothrombin time ratios causes significant errors in anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 278-82.
- Lucas FV, Duncan A, Jay R, Coleman R, Craft P, Chan B *et al.* A novel whole blood capillary technique for measuring the prothrombin time. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 442-6.
- Yano Y, Kambayashi J, Murata K, Shiba E, Sakon M, Kawasaki J *et al.* Bedside monitoring of warfarin therapy by a whole blood capillary coagulation monitor. *Thromb Res* 1992; 66: 583-5.
- Kissner HJ, Jennings I, Ludington RJ, Begin T. Evaluation of the Ciba Corning Bookrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1991; 44: 950-3.
- Kaatz SS, White RH, Hill J, Mascha E, Humphries JE, Becker DM. Accuracy of laboratory and portable monitor international normalized ratio determinations. Comparisons with a criterion standard. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1861-7.
- Koerner SD, Fuller RE. Comparison of a portable capillary whole blood coagulation monitor and standard laboratory methods for determining international normalized ratio. *Mil Med* 1998; 163: 820-5.
- Bussey HI, Chiquette E, Bianco TM, Lowder-Bender K *et al.* A statistical and clinical evaluation of fingerstick and routine laboratory prothrombin time measurements. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 861-6.
- Chapman DC, Stephens MA, Hamann GL, Bailey LE, Dorko CS. Accuracy, clinical correlation, and patient acceptance of two handheld time monitoring devices in the ambulatory setting. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 775-80.
- Eiswirth G, Walch S, Bommer J. New bedside test for monitoring anticoagulation during hemodialysis. *Artif Organs* 1998; 22: 346-8.
- Dehara K, Yoshida M, Inoue K, Sugata FA. Simple method for evaluating prothrombin time in severe liver disease. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 358-60.
- Ruzicka K, Kapiotis S, Quehenberger P, Handler S, Hornykewycz S, Michitsch A *et al.* Evaluation of bedside prothrombin time and activated partial thromboplastin time measurement by coagulation analyzer Coaguchek Plus in various clinical settings. *Thromb Res* 1997; 87: 431-40.