



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Duboscq, Cristina; Ceresetto, José; Shanley, Claudia; Rabinovich,
Oscar; Bullorsky, Laura; Palmer, Silvina; Stemmelin, Germán

**Utilización de un dispositivo portátil para monitorear la relación
internacional normalizada en pacientes con anticoagulante lúpico positivo**

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 53, núm. 4, 2019, Septiembre-, pp. 539-543

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53562809015>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Utilización de un dispositivo portátil para monitorear la relación internacional normalizada en pacientes con anticoagulante lúpico positivo

► Cristina Duboscq^{1a*}, José Ceresetto^{2a}, Claudia Shanley^{3a}, Oscar Rabinovich^{2a}, Laura Bullorsky^{3a}, Silvina Palmer^{3a}, Germán Stemmelin^{2a}

¹ Dra en Ciencias Químicas.

² Médico.

³ Médica.

^a Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Británico de Buenos Aires. Solís 2171, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autor para correspondencia.

Resumen

La certeza del valor de la relación internacional normalizada (RIN), ensayo para controlar la anticoagulación con dicumarínicos, en pacientes con anticoagulante lúpico positivo (AL) es desconocida especialmente para los dispositivos al lado del paciente (POCT). El objetivo de este trabajo fue investigar si existe correlación entre el valor del RIN obtenido por el método tradicional y el obtenido con un dispositivo portátil en pacientes con AL positivo. Se estudiaron 35 pacientes anticoagulados por enfermedad tromboembólica con diagnóstico de AL positivo persistente a los que se les determinó al mismo tiempo el RIN por el método tradicional y con CoaguChek durante 4 controles consecutivos. El rango del RIN fue 1,9 a 5,60 y el RIN-POCT estuvo entre 2,0 y 4,92. La comparación del RIN vs RIN-POCT mostró $r=0,98$, pendiente: 1,56 (0,98-1,12) y una ordenada al origen de -0,088 (-0,282-0,007). El sesgo fue 2,1%. Para un nivel del RIN menor de 3,5 (n=136 controles) la diferencia del RIN promedio fue de 0,17 con un rango de 0,01-0,56. Un paciente, con triple positividad, mostró una diferencia entre ambos métodos mayor de 0,4 en dos controles. Para un RIN mayor de 4,5 el grado de concordancia fue menor pero no tiene implicancia clínica. Los resultados del RIN obtenidos por CoaguChek en los pacientes estudiados con AL positivo son útiles para la práctica clínica. Los datos obtenidos demuestran que hay una buena correlación entre el RIN tradicional y el CoaguChek. Por la gran diversidad de los equipos POCT los resultados no son extrapolables a otros dispositivos. Dada la heterogeneidad de los anticuerpos antifosfolípidos, es recomendable probar en cada paciente si hay una buena concordancia entre el RIN tradicional y el RIN-POCT.

Palabras clave: Anticoagulación; Dicumarínicos; Relación internacional normalizada; CoaguChek; Anticoagulante lúpico

Use of a portable device to monitor the international normalized relation assay in patients with positive lupus anticoagulant

Abstract

The certainty of the value of the international normalized relation (INR) assay to control dicoumarin anticoagulation in patients with positive lupus antico-

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

agulant (LA) is unknown especially for the point of care testing (POCT). The aim of this work was to investigate if there was a correlation between the INR values obtained by the traditional method and those obtained with a POCT in patients with positive LA. The population under study were 35 patients anticoagulated by thromboembolic disease with a persistent positive LA, whose INR was determined at the same time by the traditional method and with CoaguChek during 4 consecutive controls. The INR range was 1.9 to 5.60 and the RIN-POCT was between 2.0-4.92. The comparison of INR vs. INR - POCT showed $r=0.98$, slope: 1.56 (0.98-1.12) and ordered to the origin -0.088 (-0.282-0.007). The bias was 2.1%. For an INR level lower than 3.5 ($n=136$ controls) the average INR difference was 0.17 with a range of 0.01-0.56. One patient, with triple positivity showed a difference between both methods greater than 0.4. in two controls. For INR greater than 4.5, the degree of concordance is lower but has no clinical implications. The data obtained show that there is a good correlation between the traditional INR and the CoaguChek. The results of INR obtained by CoaguChek in patients studied with positive LA are useful for clinical practice. Due to the large diversity of POCT, the results cannot be extrapolated to other devices. Given the heterogeneity of antiphospholipid antibodies, it is advisable to test in each patient whether there is a good agreement between the traditional INR and INR-POCT.

Keywords: Anticoagulation ; International normalized relation; CoaguChek; Lupus anticoagulant

Utilização de um dispositivo portátil para monitorar a razão internacional normalizada em pacientes com anticoagulante lúpico positivo

Resumo

A certeza do valor da razão internacional normalizada (RIN ou IIN), ensaio que controla a anticoagulação com dicumarínicos, em pacientes com anticoagulante lúpico positivo (AL) é desconhecida especialmente para os dispositivos de teste do tipo point-of-care (POCT). Este trabalho teve como objetivo pesquisar se existe correlação entre o valor de RIN obtido pelo método tradicional e aquele obtido com um dispositivo portátil em pacientes com AL positivo. Foram estudados 35 pacientes anticoagulados por doença tromboembólica com diagnóstico de AL positivo persistente aos quais lhes determinaram, ao mesmo tempo, a RIN pelo método tradicional e com CoaguChek durante 4 controles consecutivos. O intervalo de RIN foi de 1,9 a 5,60 e o de RIN-POCT ficou entre 2,0 e 4,92. A comparação de RIN vs RIN-POCT mostrou $r=0,98$, pendente: 1,56 (0,98-1,12) e uma ordenada à origem de -0,088 (-0,282-0,007). O viés foi 2,1%. Para um nível de RIN menor a 3,5 ($n=136$ controles) a diferença de RIN em média foi de 0,17 com um intervalo de 0,01-0,56. Um paciente, com tríplice positividade, mostrou uma diferença entre ambos os métodos maior a 0,4 em dois controles. Para um RIN de mais de 4,5, o grau de concordância foi menor, mas não tem consequências clínicas. Nos pacientes estudados com AL positivo, os resultados da RIN obtidos por CoaguChek são úteis para a prática clínica. Os dados obtidos demonstram que existe uma boa correlação entre a RIN tradicional e o CoaguChek. Devido à grande diversidade dos equipamentos POCT, os resultados não são extrapoláveis a outros dispositivos. É recomendável, visto a heterogeneidade dos anticorpos antifosfolípides, provar em cada paciente a existência de uma boa concordância entre a RIN tradicional e a RIN-POCT.

Palavras-chave: Anticoagulação; Dicumarínicos; Razão internacional normalizada; CoaguChek; Anticoagulante lúpico

Introducción

El tiempo de protrombina expresado como relación internacional normalizada (RIN) es el ensayo de elección para controlar los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK) de acuerdo al modelo desarrollado por la OMS (1). Este modelo es capaz de minimizar el efecto de la diferencia de sensibilidad de las tromboplastinas y los distintos sistemas de detección al descenso de actividad de los factores K dependientes que tienen estos pacientes (2). Actualmente, existen dispositivos al lado del paciente (POCT)

capaces de medir un RIN que ha demostrado ser comparable con el RIN determinado por el método tradicional (3) (4).

Los dispositivos POCT para el control del RIN son dispositivos totalmente automáticos en los cuales el reactivo está contenido en una tira reactiva y la muestra es sangre entera capilar o de punción venosa. Existen distintos tipos de principios de detección: a) movimiento de partículas de metal en un campo magnético; b) movimiento de sangre en un tubo capilar; c) medida de la impedancia por cambios electroquímicos; d) monitoreo de la trombina generada por un sustrato cromo-

génico; e) monitoreo de la trombina generada por una detección electroquímica. El *software* del equipo convierte la señal observada en RIN mediante una fórmula establecida por el fabricante para hacer el resultado del ensayo trazable con el método tradicional de la OMS. Esta calibración se logra midiendo la misma muestra de individuos normales y de pacientes anticoagulados estables con los dispositivos POCT y un sistema de detección/reactivo predefinido trazable con el método manual de la OMS. Diversos estudios han demostrado que la utilización de POCT aumenta la adherencia principalmente por la disminución del tiempo que el paciente tarda en hacer su control.

Los AVK han demostrado ser efectivos en disminuir la trombosis recurrente en pacientes con anticoagulante lúpico (AL), sin embargo la certeza del valor del RIN en estos pacientes es controvertida (5). Los pocos estudios que evalúan la utilidad del RIN, realizado por el método tradicional, para evaluar el nivel de anticoagulación en pacientes con anticoagulante lúpico positivo coinciden en que si bien se han observado algunas diferencias, las mismas no afectan el manejo clínico del paciente (5) (6). Existen pocos reportes acerca de la utilización del RIN-POCT en pacientes con pruebas basales de coagulación alteradas, como en pacientes con anticoagulante lúpico positivo.

El objetivo de este trabajo fue investigar si existía correlación entre los valores de RIN obtenidos por el método tradicional y los obtenidos con un dispositivo portátil en pacientes con anticoagulante lúpico positivo.

Materiales y Métodos

Población

Se estudiaron 35 pacientes anticoagulados por enfermedad tromboembólica con diagnóstico de anticoagulante lúpico positivo persistente (más de 12 meses de positividad) que concurren para el control del RIN. A todos se les realizó la determinación del RIN por el método tradicional realizando una punción venosa y por el dispositivo portátil realizando una punción digital en el mismo momento. Cada paciente fue evaluado durante al menos cuatro controles en los cuales se comprobó que el anticoagulante lúpico estaba activo por prolongación *in vitro* de las pruebas de coagulación. Los pacientes firmaron un consentimiento informado y el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Británico de Buenos Aires.

Determinación del RIN por el método tradicional

Se utilizó tromboplastina de cerebro de conejo (*PT-Fibrinogen HS plus, Instrumentation Laboratory*) con ISI específico de equipo (ACL TOP 500, *Instrumentation Laboratory*) entre 1,12 y 1,14 para los distintos lotes uti-

lizados. La media geométrica, calculada por lote, estuvo entre 13,8 y 14,1 segundos.

Se utilizaron dos controles internos, uno de nivel normal y otro de nivel cercano al que presentan los pacientes anticoagulados con AVK (*HemosIL low control* y *HemosIL normal control, Instrumentation Laboratory*). El Laboratorio participa en un programa de evaluación externa de calidad.

Determinación del RIN con dispositivo portátil

Se utilizó el dispositivo CoaguChek XS (*Roche Diagnostic*) por punción digital. Este dispositivo utiliza tromboplastina recombinante humana con ISI 1.0 y un método de detección electroquímico. El equipo tiene un control electrónico que se realiza cada vez que el equipo se enciende. Además, se utilizan controles internos de dos niveles CoaguChek XS pro PT control líquidos (*Roche Diagnostic*) al menos una vez por semana.

Investigación de anticoagulante lúpico

Se realizó según normas CLSI H60-A y el Consenso argentino realizado en 2018 utilizando un APTT sensible, pruebas de corrección con *pool* normal y dos pruebas de *screening*/confirmatorias: tiempo de víbora de Russel diluido y concentrado (*dRVV test screen* y *dRVV confirm, Instrumentation Laboratory*) y un APTT con sílica con activador (*Silica clotting time (SCT), Instrumentation Laboratory*) (7) (8). Los puntos de corte fueron establecidos localmente para el sistema de Russell mayor de 1,20 y para el SCT mayor de 1,32. En todos los pacientes se excluyó la presencia de heparina, dabigatran utilizando tiempo de trombina (*HemosIL Thrombin time Instrumentation Laboratory*) y la presencia de apixaban o rivaroxaban midiendo la actividad anti Xa (*HemosIL Liquid anti Xa, Instrumentation Laboratory*).

Todas las determinaciones con punto final coagulable se realizaron en un coagulómetro con detección óptica (ACL-TOP 500, *Instrumentation Laboratory*).

Se determinaron anticardiolipinas IgG e IgM por ELISA (APHL IgG e IgM HRP ELISA de *Louisville APL Diagnostic*; punto de corte 15 GPL y 15 GML) y anti β_2 glicoproteína por ELISA (LAPL anti beta 2 GPI HRP ELISA de *Louisville APL Diagnostics*; punto de corte IgG 5 U/mL e IgM 5 U/mL).

Triple positividad

Se define como triple positivo cuando el paciente presenta anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y anti β_2 glicoproteínas positivas en la misma muestra.

Estadística

Se utilizó el método alternativo de comparación de métodos para evaluar si ambos eran comparables (EP Evaluator).

Se consideró que ambos métodos eran concordantes si la diferencia absoluta entre ambos para un control dado no era mayor de 0,4 unidades de RIN si el RIN era menor de 2,5 y 0,7 para RIN entre 2,6 y 7,3, de acuerdo a lo mencionado por la guía CLSI POCT 14-A (3).

Resultados

Se estudiaron 35 pacientes con un rango de edades de 22 a 65 años, de los cuales 15 fueron mujeres. Los motivos de anticoagulación fueron: 17 con trombosis venosa profunda (TVP); 6 con tromboembolismo pulmonar (TEP); 3 con trombosis del seno cerebral (TSC); 6 con accidente cerebro vascular (ACV); uno con trombosis de la vena renal; uno con trombosis en miembro superior y uno con trombosis de la vena de la retina. Durante el tiempo del estudio los pacientes no presentaron eventos trombóticos ni hemorrágicos.

En los 140 controles de RIN (4 por paciente), los 35 pacientes tuvieron al menos una prueba confirmatoria positiva para anticoagulante lúpico. Al diagnóstico todos los pacientes tuvieron tiempo de protrombina normal, media = 91% (rango: 78-102).

Veinticuatro de treinta y cinco pacientes tuvieron las dos pruebas positivas para anticoagulante lúpico en todos los controles y 8/35 tuvieron sólo prolongación de la vía del APTT y la prueba confirmatoria correspondiente positiva en todos los controles. Tres de treinta y cinco pacientes fueron positivos sólo por la vía del Russell. Quince de treinta y cinco pacientes tuvieron triple positividad.

El rango de RIN (método tradicional) fue de 1,9 a 5,60 y el RIN-POCT estuvo entre 2,0 y 4,92.

Utilizando un error total permitido de 10% ambas metodología resultaron ser comparables. La regresión de Deming mostró un $r=0,98$, pendiente: 1,56 (0,98-1,12) y una ordenada al origen -0,088 (-0,282-0,007) (Fig. 1). El sesgo fue de 2,1%.

Para un nivel de RIN menor de 3,5 ($n=136$ controles) la diferencia de RIN promedio fue de 0,17 con un rango de 0,01-0,56. Existieron dos controles en un mismo paciente con una diferencia entre ambos métodos mayor de 0,4: RIN=2,26, RIN-POCT=2,70 diferencia 0,56; RIN=2,40, RIN-POCT=2,62 diferencia 0,42. Las diferencias halladas no implicaron cambios de la conducta clínica. Este paciente mostró triple positividad para las pruebas de AL.

Para valores de RIN tradicional mayor de 3,5 existieron 4 controles en distintos pacientes con diferencias mayores de 0,7: RIN=4,9, RIN-POCT=5,6, diferencia=0,7; RIN=4,9, RIN-POCT=5,7; diferencia=0,8; RIN=5,6; RIN-POCT=6,5; diferencia 0,9; RIN=5,3; RIN-POCT=6,0; diferencia=0.

Discusión y Conclusiones

La terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K es el método de elección para el tratamiento y la prevención de la trombosis en los pacientes con anticoagulante lúpico positivo. Esta terapia anticoagulante requiere el monitoreo continuo a través del RIN para el ajuste de la dosis del anticoagulante. Tripodi y *et al*

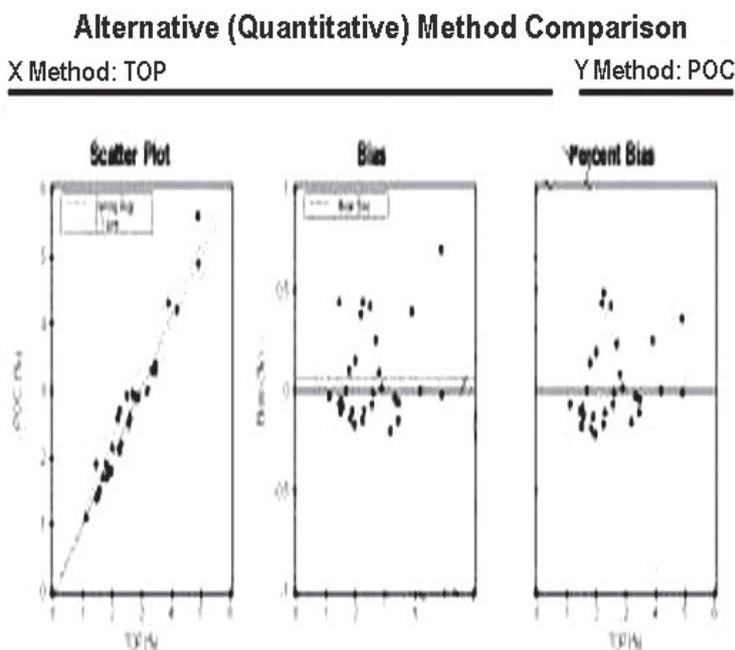


Figura 1. Regresión de Deming: $R=0,98$, pendiente: 1,56 (0,98-1,12) ordenada al origen -0,088 (-0,282-0,007). El sesgo resultó ser de 2,1%.

en un estudio multicéntrico han demostrado que los pacientes con AL positivo tratados con AVK podían monitorearse con el RIN tradicional ya que la mayoría de las tromboelastinas comerciales no son afectadas por la presencia del anticoagulante lúpico (5).

Existen pocos reportes en la utilización de RIN-POCT para el monitoreo de los pacientes con AL positivo tratados con AVK. En 2005 Perry *et al.*, utilizando *Hemochron Signature* y *ProTime System*, encontraron que los resultados del RIN tradicional y los dispositivos utilizados concordaban en un 80% (*Hemochron Signature*) y en un 60% (*ProTime System*) en pacientes con AL positivo; la concordancia en pacientes con anticoagulados por fibrilación auricular es del 92% (9). En 2006 Braham *et al.* (10) sugirieron que el *Protime InRhythm System* era útil para medir el nivel de anticoagulación en pacientes con AL positivo. En 2012 Barcellona D *et al.* (6) demostraron, utilizando el dispositivo CoaguChek XS, que el 25% de los pacientes estudiados mostraron una diferencia mayor de 0,5. En 2015, Isern M *et al.* (11) demostraron que el RIN obtenido por el dispositivo CoaguChek XS tenía una buena correlación cuando el método tradicional se realizaba con tromboelastinas recombinantes humanas.

En este trabajo se ha encontrado que los resultados de RIN obtenidos por CoaguChek en los pacientes con AL positivo son útiles para la práctica clínica. El grado de concordancia está de acuerdo a lo sugerido por el CLSI en su guía POCT-14 A. La correlación es menor para valores de RIN mayores de 3,5 probablemente por la mayor imprecisión del RIN a niveles superiores de 4,5 y no por el sistema de medida. Los datos obtenidos demuestran que hay una buena correlación entre el RIN tradicional y el CoaguChek (ET permitido de 10%) en los pacientes estudiados con anticoagulante lúpico.

La fortaleza de este estudio se debe al hecho que el AL positivo fue comprobado en cada control y que los pacientes fueron estudiados en cuatro controles consecutivos por ambos. Las limitaciones fueron que se estudiaron pocos pacientes y que el estudio se realizó en un solo centro, con una sola tromboelastina en un sistema de detección óptico para el método tradicional.

Estos resultados no son extrapolables a otros dispositivos por la gran diversidad de los equipos POCT en cuanto a tromboelastinas utilizadas, métodos de detección y ecuación de conversión.

Por otro lado, dada la heterogeneidad de los anticuerpos antifosfolípidos presentes en los pacientes con AL positivo, es recomendable probar en cada paciente que hay una buena concordancia entre el RIN tradicional y RIN –POCT cuando se consigue un RIN estable.

CONFLICTO DE INTERESES

La Dra Cristina Duboscq es asesora científica de WM Argentina para los productos Instrumentation Laboratory.

CORRESPONDENCIA

Dra. CRISTINA DUBOSCQ
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Británico de Bs As
Solís 2171, CABA, Argentina
Correo electrónico: cduboscq58@hotmail.com;
cduboscq@hbritanico.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. WHO Technical Report Series, 2013, No. 797.
2. CLSI. Procedures for validation of INR and local calibration of PT/INR systems approved guideline. CLSI H54-A. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
3. CLSI. Point of care monitoring of anticoagulation therapy; approved Guideline CLSI POCT 14-A. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
4. Oral anticoagulation monitoring study group. Point of care prothrombin time measurement for professional and patient self testing use. *Am J Clin Path* 2001; 115: 288-96.
5. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001; 115: 672-8.
6. Barcellona D, Fenu L, Vannini ML, Piras M, Marongiu F. Antiphospholipid syndrome patients: the performance of CoaguChek XS in the monitoring of vitamin K-Antagonists. *Thromb Res* 2012 Apr; 129: e168-70.
7. CLSI. Laboratory testing for the lupus anticoagulant; approved guideline. CLSI H60-A. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
8. Adamczuk Y, Annetta E, Bertolaccini ML, Blanco AN, Duboscq C, Mainetti G, *et al.* Aspectos destacados del Taller de Laboratorio de Anticuerpos Antifosfolípidos. XIII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis, GRUPO CAHT. *Hematología* 2018; 22: 326-47.
9. Perry S, Samsa G, Ortel T. Point of care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1196-202.
10. Braham S, Novembrino C, Moia M, Torresani E, Tripodi A. Evaluation of a new PT-INR monitoring system in patients with the antiphospholipid syndrome. *Int Lab Hem* 2016; 38: 497-504.
11. Isern M, Miesbach W, Schüttfort G, Weil Y, Tirneci V, Kasper A, *et al.* Monitoring anticoagulant therapy with vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol* 2015; 94: 1.291-9.

Recibido: 10 de julio de 2019

Aceptado: 8 de noviembre de 2019