

Efecto de las diferentes drogas anticoagulantes sobre el ensayo de fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina

► Cristina Duboscq^{1a*}, Marta Martinuzzo^{1b}, José Ceresetto^{2a}, Marina López^{3b}, Silvina Palmer^{2a}, Luis Barrera^{3b}, José Oyhamburu^{3b}, Germán Stemmelin^{2a}

¹ Dra. de la Universidad de Buenos Aires.

² Médico/a.

³ Bioquímico/a.

^a Servicio de Hematología. Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

^b Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Instituto Universitario del Hospital Italiano.

* Autora para correspondencia.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue comparar los niveles de fibrinógeno (FBG) obtenidos por el método de Clauss con los obtenidos por el método de fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina (FBG PT-d), con dos tromboplastinas, en pacientes anticoagulados con distintas drogas. Se estudiaron pacientes anticoagulados consecutivos: 105 con antagonistas de la vitamina K (AVK), 55 con heparina no fraccionada (HNF), 58 con heparina de bajo peso molecular (HBPM), 60 con rivaroxabán, 45 con apixabán, 60 con dabigatrán y 100 controles normales (CN). El FBG se determinó por el método de Clauss y FBG PT-d utilizando tromboplastina de conejo o recombinante humana; los niveles de heparina, rivaroxabán y apixabán por método cromogénico anti Xa; el dabigatrán con el ensayo de tiempo de trombina diluido. Existió un sesgo positivo ($p < 0,001$) al comparar el FBG PT-d vs. FBG por Clauss: CN: 13,7%, AVK: 31,8%, rivaroxabán: 34,8% y apixabán: 20,0% cuando se utilizó tromboplastina de conejo. En el caso de las muestras que contenían HBPM se observó este desvío con ambas tromboplastinas. El sesgo porcentual en presencia de dabigatrán y heparina no fraccionada no fue estadísticamente distinto del obtenido en el grupo control. El ensayo de FBG PT-d no debe utilizarse en pacientes anticoagulados con rivaroxabán, apixabán, HBPM o AVK, ya que sobreestima los niveles de FBG. El porcentaje de sesgo depende del tipo de tromboplastina utilizado y fue mayor con la de cerebro de conejo en el sistema de detección utilizado.

Palabras clave: Fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina; Rivaroxabán; Apixabán; Heparinas de bajo peso molecular; Dabigatrán; Pruebas de coagulación sanguínea

Effect of different anticoagulant drugs on the prothrombin time-derived fibrinogen assay

Abstract

The aim of this study was to compare fibrinogen (FBG) results obtained by Clauss method (FBG-C) and by the prothrombin time-derived fibrinogen assay (FBG PT-d) with two thromboplastins in patients under anticoagulation.

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)

Consecutive anticoagulated patients were studied: 105 vitamin-K antagonist (VKA), 55 unfractionated heparin, 58 LMWH, 60 rivaroxaban, 45 apixaban and 60 dabigatran, and 100 healthy controls (NC). FBG-C was performed by Clauss and FIB PT-d with rabbit brain and human recombinant thromboplastins, respectively. Heparins, rivaroxaban and apixaban levels were measured by antiXa; dabigatran by thrombin diluted assay. A positive bias of FBG PT-d vs. FBG-C with both thromboplastins were seen in NC (13.7 and 19.0 % for HS and RP, respectively), but bias with HS in rivaroxaban, apixaban and VKA patients were significantly higher compared to NC: 34.8%, 20.0 % and 31.8 %, respectively. LMWH presented higher BIAS compared to NC with both thromboplastins. Samples with unfraction heparin and dabigatran presented similar bias to NC. FBG PT-d should not be used in patients under anticoagulant treatment because of an important overestimation of FBG could be obtained in these patients. The percentage of bias depends on the type of thromboplastin used; it was higher with rabbit brain thromboplastin in the detection system used.

Keywords: Prothrombin-time derived fibrinogen assay; Rivaroxaban; Apixaban; Low-molecular-weight heparin; Dabigatran; Blood coagulation tests

Efeito das diferentes drogas anticoagulantes no ensaio de fibrinogênio derivado do tempo de protrombina

Resumo

O objetivo deste trabalho foi comparar os níveis de fibrinogênio (FBG) obtidos pelo método de Clauss com aqueles obtidos pelo método do fibrinogênio derivado do tempo de protrombina (FBG PT-d), com duas tromboplastinas, em pacientes anticoagulados com diferentes drogas. Pacientes anticoagulados consecutivos foram estudados: 105 com antagonista da vitamina K (AVK); 55 com heparina não fracionada (UFH); 58 com heparina de baixo peso molecular (HBPM), 60 com rivaroxabana, 45 com apixabana, 60 com dabigatrana e 100 controles normais (CN). FBG foi determinado pelo método de Clauss e FBG PT-d usando tromboplastina de cérebro de coelho ou tromboplastina humana recombinante; níveis de heparina, rivaroxabana e apixabana pelo método cromogênico anti-Xa; dabigatrana com ensaio de tempo de trombina diluída. Há um viés positivo ($p < 0,001$) ao comparar o FBG PT-d vs FBG de Clauss: CN: 13,7%; AVK: 31,8%, rivaroxabana: 34,8% e apixabana 20,0% quando foi utilizada tromboplastina de coelho. No caso das amostras contendo HBPM, esse desvio foi observado com ambas as tromboplastinas. O viés percentual na presença de dabigatrana e heparina não fracionada não foi estatisticamente diferente daquela obtida no grupo controle. O ensaio de FBG PT-d não deve ser usado em pacientes anticoagulados com rivaroxabana, apixabana, LMWH ou VKA, pois superestima os níveis de FBG. A porcentagem de viés depende do tipo de tromboplastina utilizado e foi maior com a de cérebro de coelho, no sistema de detecção utilizado.

Palavras-chave: Fibrinogênio derivado do tempo de protrombina; Rivaroxabana; Apixabana; Heparinas de baixo peso molecular; Dabigatrana; Testes de coagulação do sangue

Introducción

La determinación de los niveles de fibrinógeno (FBG) es útil en distintas situaciones clínicas como en pacientes tratados con trombolíticos, con L-asparaginasa, en pacientes con síndrome metabólico, en complicaciones quirúrgicas, en coagulopatías congénitas o adquiridas y para investigar la presencia de a, hipo o disfibrinogenemias (1) (2). El método de referencia para su determinación es el método de Clauss donde el plasma puro o diluido se hace reaccionar con una concentración alta y fija de trombina; en esa situación el tiempo de coagulación es inversamente proporcional a la concentración de FBG. Existe un método que estima la concentración de FBG a través de la absorbancia que presenta el coágulo obtenido en la determinación del tiempo de protrombina, denominado ensayo de fi-

brinógeno derivado del tiempo de protrombina (FBG PT-d). Este método, disponible para algunos de los coagulómetros con detección óptica del coágulo, calcula la concentración de FBG a través de un algoritmo matemático que relaciona la turbidez del coágulo con la concentración de FBG (3) (4). Aunque el FBG PT-d es económico, fácil y rápido, existen informes de que este método solo correlaciona bien con el método de Clauss (FBG-C) para concentraciones de FBG en plasma entre 2,00 y 4,00 g/L (4) (5). Por otro lado, el ensayo de FBG PT-d suele ser normal en los pacientes con disfibrinogenemia (6) (7) (8). En la literatura existen varios informes que indican que la determinación de FBG PT-d sobreestima los valores de FBG en alrededor de un 24% en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK). Sin embargo, existen sólo unos pocos acerca del efecto de los distintos tipos de

heparina y de los anticoagulantes directos orales como rivaroxabán, dabigatrán y apixabán (1) (2) (3) (4) (9) (10) (11) (12) (13).

El objetivo de este trabajo fue comparar los niveles de fibrinógeno obtenidos por el método de Clauss con los obtenidos por el método de fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina, con dos tromboplastinas, en pacientes anticoagulados con distintas drogas: heparinas de bajo peso molecular, AVK, dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y heparinas no fraccionadas.

Materiales y Métodos

Población

Estuvo constituida por 383 muestras consecutivas de pacientes mayores de 18 años, con tiempo de protrombina (PT) y tromboplastina parcial activada (APTT) normales previo al inicio de la anticoagulación: 105 recibían antagonistas de la vitamina K (AVK) con relación internacional normatizada (RIN) mayor de 1,5 (pacientes ambulatorios); 55 recibían HNF a dosis anticoagulante (pacientes internados por enfermedad tromboembólica), 58 HBPM con una actividad anti Xa medida en plasma mayor de 0,2 U anti Xa/mL (36/59 pacientes internados), 60 recibían rivaroxabán, 60 dabigatrán y 45 apixabán (todos pacientes ambulatorios). Como grupo control se procesaron 100 muestras de donantes de sangre (CN). La Tabla I muestra las características de la población. El 75% de los pacientes tomaban anticoagulantes orales por fibrilación auricular

y el 25% restante por tromboembolismo venoso. Los pacientes que recibían HNF por síndrome agudo coronario y tromboembolismo venoso estaban todos internados.

Métodos

Todas las determinaciones se realizaron en plasma citratado, separado por centrifugación de sangre venosa (obtenida por punción venosa) anticoagulada con citrato de sodio al 3,2% en relación de una parte de anticoagulante cada nueve de sangre. Todas las determinaciones fueron realizadas antes de 4 horas de extraída la muestra.

Determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT)

Se utilizó el reactivo de *HemosIL APTT-SP (Instrumentation Laboratory. IL, EE.UU.)*. Valor de referencia: 25-37 s.

Determinación de fibrinógeno por método de Clauss (FBG-C)

Excepto para las muestras que contenían dabigatrán, el FBG-C se determinó utilizando *HemosIL Fibrinogen C assay (Instrumentation Laboratory. IL, EE.UU.)* que contenía 35 NHI/mL de trombina bovina. Para las muestras que contenían dabigatrán la determinación se realizó con reactivo de trombina de 100 NHI/mL con *HemosIL Q:F:A (Instrumentation Laboratory)* o *TriniCLOT Fibrinogen (T Coag)*.

Tabla I. Características de la población.

Grupo	n	Sexo (F/M)	Edad en años: mediana (rango)	FBG-C g/L mediana (rango)	Intensidad de anticoagulación mediana (rango)
Control normal	100	53/47	42 (28-56)	3,05 (2,09-6,45)	
AVK	105	56/49	57 (38-68)	3,45 (1,66-5,76)	RIN: 3,40 (1,51-11,18)
HNF	55	28/27	48 (36-64)	3,67 (2,54-5,19)	APTT: 86,1 s (42-201) Anti FXa: 0,65 U/mL (0,17-1,18)
Dabigatrán	60	28/32	55 (38-64)	3,83 (1,75- 6,19)	144,3 ng/mL (25-690)
HBPM	58	28/30	44 (20-70)	3,78 (1,58-5,99)	Anti FXa: 0,55 U/mL (0,13-1,45)
Rivaroxabán	60	29/31	49 (38-68)	3,67 (2,54-5,19)	118 ng/mL (13-845)
Apixabán	45	25/20	48 (35-70)	3,90 (2,78-7,25)	307 ng/mL (10 – 571)

AVK: antagonistas de la vitamina K; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; FBG-C; fibrinógeno por Clauss; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; Anti FXa: nivel de anti Xa determinado por el método cromogénico.

Determinación de tiempo de protrombina y de FBG PT-d

Las determinaciones de tiempo de PT y de FBG PT-d se realizaron con tromboplastina de cerebro de conejo *HemosIL PT Fibrinogen HS plus* (HS) y tromboplastina recombinante humana *HemosIL recombiplastin 2 G* (RP) (ambas de *Instrumentation Laboratory*).

Las determinaciones de FBG se calibraron con *HemosIL calibration plasma*.

Determinación de dabigatrán

Se determinó utilizando el tiempo de trombina diluida (*HemosIL Direct Thrombin Inhibitor Assay*) con calibradores específicos (*HemosIL Dabigatran Calibrators*).

Determinación de rivaroxabán y apixabán

Se determinaron por el método de actividad anti FXa (*HemosIL liq Anti Xa*) con calibradores específicos *HemosIL Rivaroxaban* y *HemosIL Apixaban Calibrators*, respectivamente.

Determinación de heparinemia

Tanto para HNF como para HBPM se utilizó la técnica de actividad anti FXa en una etapa con una curva de calibración híbrida (*HemosIL Liquid Anti Xa*).

Todas las determinaciones se realizaron en dos coagulómetros diferentes del mismo modelo (ACL TOP 500, *Instrumentation Laboratory*, IL, EE.UU.) en dos laboratorios diferentes. En todos los ensayos se realizaron controles internos de calidad de dos niveles y los laboratorios participan en programas externos de calidad para TP, APTT, FBG-C, FBG PT-d y heparinemia. Para las determinaciones de dabigatrán, apixabán y rivaroxabán se utilizó la comparación de resultados con un laboratorio externo.

Análisis de los resultados

Para cada tipo de anticoagulante, se evaluó si los niveles de FBG obtenidos por el método FBG-C y los obtenidos por el FBG PT-d en los pacientes eran comparables utilizando un error total máximo permitido de 20%, que es el aconsejado por CLIA para la determinación de FBG (14). La comparación entre métodos se realizó utilizando el método de Bland-Altman y la regresión de *Passing Bablock* (*Med Calc software*, Ostend, Bélgica versión 17.2). Para la comparación de los sesgos obtenidos entre los distintos grupos de muestras se utilizó el *test t* con *Graphad prism 7*.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética para ensayos de investigación institucionales de ambos hospitales. Al utilizar muestras de desecho y

anonimizar el manejo de las mismas, no requirió firma del consentimiento informado. El laboratorio de cada centro procesó sus muestras y luego se analizaron los resultados en conjunto.

Resultados

La Tabla I resume las características de los pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sexo, edad y niveles de FBG-C entre los distintos grupos.

La determinación de FBG-C no se vio afectada por la presencia de rivaroxabán, apixabán, ni por HNF o HBPM, ya que las muestras tenían menos de 1 UI/mL.

En los casos en que los plasmas contenían dabigatrán, el FBG-C fue significativamente menor cuando el ensayo se realizó con un reactivo que contenía menos de 100 UI/mL de trombina, debido a que el dabigatrán presente en la muestra bloquea parcialmente la trombina del reactivo (datos no mostrados). Por esta razón, para hacer las comparaciones con el FBG PT-d se utilizaron las concentraciones de FBG medido por el método de Clauss con concentraciones de trombina de 100 UI/mL.

El porcentaje de sesgo entre FBG-C y FBG PT-d en todos los grupos estudiados con cada tromboplastina se muestra en la Tabla II y en las Figuras 1 y 2.

Para el grupo CN se observó un sesgo positivo con ambas tromboplastinas (Fig. 1) (Fig. 2); el mismo fue de 13,7% cuando se utilizó tromboplastina de cerebro de conejo que bajó a 12% cuando se excluyeron muestras con una concentración de FBG-C mayor de 4 g/L. Cuando el FBG PT-d se midió utilizando tromboplastina recombinante humana el sesgo encontrado fue 19% y se redujo a 16,9% para muestras con FBG-C menor de 4 g/L. Existió una buena correlación entre el FBG PT-d y el FBG-C para niveles de FBG <4 g/L (coeficiente de correlación de Pearson 0,908 y 0,935 $p < 0,001$ para HS y RP respectivamente).

Para los distintos tipos de anticoagulantes investigados, el coeficiente de correlación de Pearson entre el FBG-C y FBG PT-d para ambas tromboplastinas fue superior a 0,88, pero el análisis de Bland-Altman mostró que había un sesgo positivo para FBG PT-d en los pacientes anticoagulados (Fig. 1) (Fig. 2). Este sesgo positivo, respecto al grupo CN, fue significativamente mayor en los pacientes anticoagulados con rivaroxabán (34,8 vs. 13,7%, $p < 0,001$), apixabán (20,0 vs. 13,7%, $p < 0,005$) y AVK (31,8 vs. 13,7%, $p < 0,001$) cuando el FBG PT-d se determinó con tromboplastina de cerebro de conejo.

La diferencia entre el FBG-C y el FBG PT-d cuando se utiliza tromboplastina de cerebro de conejo, para niveles de FBG entre 1,65 y 5,45 g/L, es directamente proporcional a la concentración de rivaroxabán o apixabán contenido en el plasma o al valor del RIN si el paciente está anticoagulado con AVK.

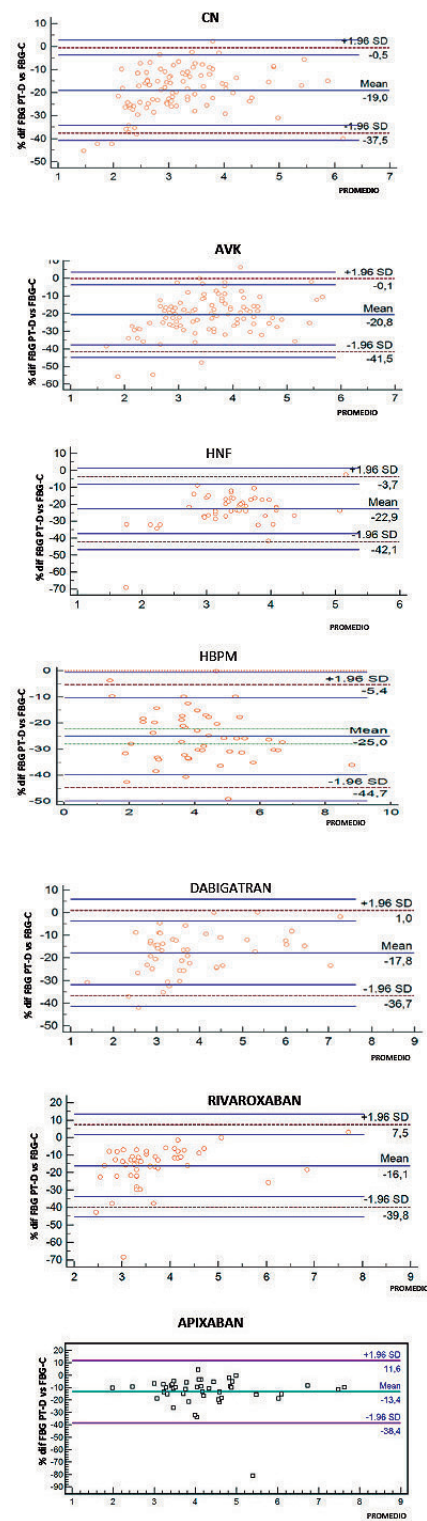
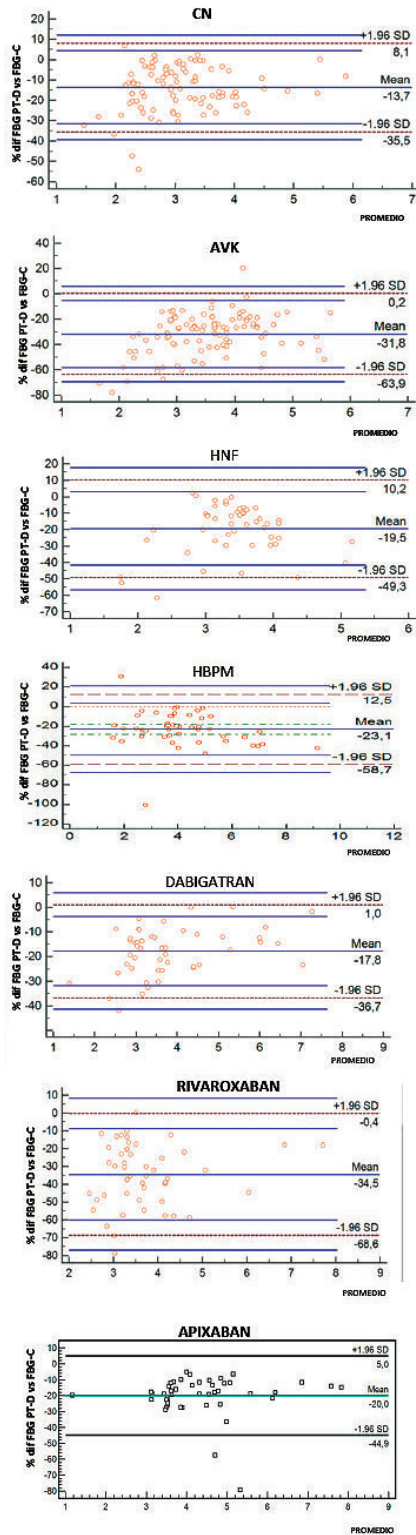


Figura 1. Gráfico de Bland y Altman para la comparación del FBG PT-d, realizado con tromboplastina de cerebro de conejo (HS) vs. el FBG-C.

AVK: antagonista de la vitamina K; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; FBG PT-d: fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina; FBG-C: fibrinógeno determinado por el método de Clauss; CN: controles normales.

Figura 2. Gráfico de Bland y Altman para la comparación del FBG PT-d realizado con tromboplastina recombinante humano (RP) vs. el FBG-C.

AVK: antagonista de la vitamina K; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; FBG PT-d: fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina; FBG-C: fibrinógeno determinado por el método de Clauss; CN: controles normales.

Tabla II. Sesgo entre los ensayos de FBG PT-D y FBG -C para los distintos grupos de pacientes estudiados.

Grupo	n	Sesgo % FBG PT-d HS vs. FBG-C Media (95% IC)	Sesgo % FBG PT-d RP vs. FBG-C Media (95% IC)
Control normal	100	13,7 (11,6-15,9)	19,0 (17,1-20,8)
AVK	105	31,8 (28,7-35,2)* &	20,8 (18,7-22,9)
HNF	55	19,8 (16,0-24,1)	22,9 (20,0-25,7)
Dabigatrán	60	17,1 (15,2-18,9)	17,9 (15,9-21,2)
HBPM	58	23,1 (21,3-31,2)*	25,8 (25,9-33,9)*
Rivaroxabán	60	34,8 (29,5-39,7)* &	16,1 (9,7-19,8)
Apixabán	45	20,0 (14,6-28,9)*	13,4 (7,9-22,64)

AVK: antagonista de la vitamina K; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; FBG-C: fibrinógeno determinado por el método de Clauss; FBG PT-d HS: fibrinógeno determinado por el método derivado del tiempo de protrombina utilizando tromboplastina de conejo; FBG PT-d RP: fibrinógeno determinado por el método derivado del tiempo de protrombina utilizando tromboplastina recombinante humana.

* $p < 0,0001$ para la comparación entre pacientes anticoagulados y controles normales

& $p < 0,0001$ para la comparación de FBG PT-d entre tromboplastinas HS y RP

En el caso de los pacientes anticoagulados con HBPM se observaron sesgos significativamente mayores que en los CN con ambas tromboplastinas utilizadas (23,1 *vs.* 13,7% para HS y 25,8 *vs.* 19,0% para RP).

El ensayo de FBG PT-d en pacientes anticoagulados con HNF o dabigatrán mostró un sesgo que estadísticamente no fue diferente al observado en los CN. Este sesgo fue aceptable cuando se consideró un error total permitido de 20% (Tabla II) (14).

Discusión y Conclusiones

El ensayo de FBG PT-d es útil para estimar el FBG en individuos normales sin manifestaciones de sangrado con niveles entre 2-4 g/L. Sin embargo, sobreestima los niveles de FBG comparados con los medidos por Clauss en la población sana para niveles mayores de 4 g/L. Si bien los resultados presentados en este trabajo son ligeramente superiores a los hallados en la bibliografía, el sesgo encontrado en individuos normales no es clínicamente relevante. Las discrepancias señaladas podrían deberse a que en este estudio se han utilizado tromboplastinas y sistemas de detección diferentes a los publicados por otros autores (3) (4). Es importante remarcar que este ensayo no ha sido validado para el diagnóstico de disfibrinogenemias. Diversos autores sugieren que el ensayo de FBG PT-d no debería ser utilizado en la evaluación inicial de pacientes con manifestaciones de sangrado porque el FBG PT-d puede ser normal en algunas disfibrinogenemias mientras que el FBG-C se halla disminuido (6) (7) (8).

Resumiendo, cada laboratorio debería conocer el desempeño de su ensayo de FBG PT-d para establecer entre qué límites podría ser utilizado como una estima-

ción del nivel de fibrinógeno en una población sin manifestaciones de sangrado.

En los casos en que el PT estaba prolongado por efecto de la anticoagulación, se observó una mayor discrepancia entre ambos ensayos de determinación de FBG. En particular esto se vio en el grupo que recibía AVK, donde el sesgo encontrado fue de alrededor de 30%, lo que coincide con lo descrito previamente por otros autores (4) (7).

En este trabajo también se investigó cómo afecta al desempeño del ensayo de FBG PT-d la presencia en el plasma de las distintas drogas anticoagulantes. A diferencia de otros trabajos que señalan el comportamiento del ensayo de FBG PT-d en muestras con anticoagulantes agregados *in vitro*, esta investigación se realizó sobre plasmas de pacientes anticoagulados midiendo al mismo tiempo el FBG por el método de Clauss y por el método FBG PT-d.

En los grupos de pacientes anticoagulados con dabigatrán o HNF, los niveles de FBG medidos por el FBG PT-d fueron ligeramente superiores a los obtenidos por el método FBG-C con ambas tromboplastinas utilizadas, pero este sesgo fue clínicamente irrelevante. Estos resultados son similares a los publicados por otros autores para ambas drogas. Utilizando muestras con agregado *in vitro* de dabigatrán, Van Blerk *et al.* demostraron que los niveles de FBG PT-d fueron similares a los determinados con el ensayo de Clauss en una muestra enviada por el programa nacional de evaluación externa de calidad de Bélgica (10).

Los resultados hallados muestran que en los pacientes anticoagulados con rivaroxabán, el nivel de FBG PT-d presentó un sesgo positivo por encima del error máximo permitido, en especial cuando se usó tromboplastina de cerebro de conejo, en coincidencia a lo

relatado por Mani *et al.* para este anticoagulante (11). Por otro lado, Douxfils *et al.* demostraron que cuando se agrega apixabán a una mezcla de plasmas normales, la determinación de FBG PT-d con tromboplastina recombinante sobreestima la concentración de FBG para concentraciones de apixabán superiores a 447 ng/mL (12). Los resultados mostrados en este trabajo, con un mayor número de pacientes, coincidieron con los publicados previamente por estos autores (13). En este trabajo también se investigó el comportamiento del ensayo de FBG PT-d en plasmas de pacientes anticoagulados con apixabán, encontrando un sesgo menor que el obtenido con rivaroxabán pero superior al CN cuando se utilizó tromboplastina de cerebro de conejo para muestras con concentraciones de apixabán entre 10 y 571 ng/mL. (Tabla II).

Es importante resaltar que el comportamiento del ensayo de FBG PT-d es diferente entre las muestras que contienen anticoagulantes principalmente con acción antitrombínica y las que contienen drogas que tienen actividad anti Xa. Este hecho podría atribuirse a la disminución de la velocidad de generación de trombina que ocurre en presencia del anticoagulante con actividad anti Xa, a diferencia de las drogas antitrombínicas que inhiben la trombina ya generada, sin afectar la velocidad de generación. El perfil de generación de trombina podría alterar el tipo de fibra generada en cada grupo y por lo tanto la densidad óptica del coágulo.

La discrepancia hallada entre ambos métodos investigados no sólo depende del tipo y la concentración del anticoagulante presente en la muestra, sino también del origen de la tromboplastina utilizada, por lo que estos resultados no deben extrapolarse a otros sistemas reactivos/coagulómetros. Por otro lado, es importante tener en mente que el algoritmo matemático desarrollado para calcular el FBG a partir del tiempo de protrombina está validado en individuos normales, con una red de fibrina estándar y por lo tanto el FBG PT-d no debería utilizarse para estimar el FBG en pacientes anticoagulados.

Fuentes de financiación

Este trabajo fue realizado sin haber recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto de este trabajo.

Correspondencia

Dra. CRISTINA DUBOSCQ
Correio electrónico: cduboscq58@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. Undas A. How to assess fibrinogen levels and fibrin clot properties in clinical practice? *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 381-8.
2. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003; 121: 396-404.
3. Llamas P, Santos AB, Outeiriño J, Soto C, Tomás JF. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. *Thromb Res* 2004; 114: 73-4.
4. De Cristofaro R, Landolfi R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin-time-derived method. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 251-60.
5. Lauricella A, Duboscq C, Castañón M, Kordich L. ¿Es confiable cuantificar el fibrinógeno por el tiempo de protrombina? *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2002; 36: 325-35.
6. Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res* 2010; 126: e428-33.
7. Chitolie A, Mackie IJ, Grant D, Hamilton JL, Machin SM. Inaccuracy of the 'derived' fibrinogen measurement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 955-7.
8. Rosa CM, Neerman-Arbez M, Duboscq C, Vilaseca A, Ceresetto J, Aris Cancela ME, *et al.* Congenital qualitative fibrinogen disorders: case series from Argentina; multicentric collaborative study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4 (Suppl 1). Disponible en: <https://abstracts.isth.org/abstract/congenital-qualitative-Fibrinogen-disorders-case-series-from-argentina-multicentric-collaborative-study/>. (Fecha de acceso: 8 de julio de 2020).
9. Sobas F, Hanss M, Ffrench P, Trzeciak MC, Dechavanne M, Négrier C. Human plasma fibrinogen measurement derived from activated partial thromboplastin time clot formation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002 Jan; 13 (1): 61-8.
10. Van Blerk M, Bailleu E, Chatelain B, Demulder A, Devreese K, Douxfils J, *et al.* Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays. A nationwide Belgian survey. *Thromb Haemost* 2015 Jan; 113 (1): 154-64.
11. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011; 106: 156-64.
12. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013; 110 (2): 283-94.
13. Duboscq C, Martinuzzo ME, Ceresetto J, Lopez M, Barrera L, Oyhamburu J, *et al.* The fibrinogen prothrombin time-derived method is not useful in patients anticoagulated with low molecular weight heparins or rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1626-31.
14. Westgard JO. CLIA proficiency testing and criteria of analytical quality requirements. 2008. Disponible en: <http://www.westgard.com/cli.htm>. (Fecha de acceso: 9 de julio de 2020).

Recibido: 4 de agosto de 2020

Aceptado: 17 de mayo de 2021