

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino†

Estudio del desempeño analítico del dispositivo portátil microINR en pacientes anticoagulados con acenocumarol

► Cristina Duboscq^{1a*}, Fabiana Leonardi^{2b}, Daniel Chazarreta^{2b}, Marta Martinuzzo^{3c}, Marina Sol Lopez^{4c}, Gastón Majka^{2b}, Luis Barrera^{2c}, José Ceresetto^{5a}

¹ Dra. en Ciencias Químicas.

² Bioquímica/o.

³ Dra. en Ciencias Fisiológicas.

⁴ Bioquímica especialista en Hemostasia.

⁵ Médico.

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

^b Laboratorio Australab Champagnat, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

^c Laboratorio Central, Hospital Italiano e Instituto Universitario del Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

La razón internacional normalizada (RIN) se utiliza para controlar a los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K. El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño del nuevo dispositivo portátil microINR, que utiliza tromboplastina recombinante, en pacientes anticoagulados con acenocumarol. Grupo 1: los pacientes proporcionaron muestras de sangre venosa y capilar para realizar pruebas paralelas que permitieron comparar microINR con cinco combinaciones diferentes de reactivo/sistema de detección: tromboplastina de conejo con detección nefelométrica, foto-óptica y por viscosidad y tromboplastina humana recombinante con detección nefelométrica y foto-óptica. Todas las tromboplastinas tenían un índice de sensibilidad internacional (ISI) específico de equipo informado por el fabricante menor de 1,10. Grupo 2: los resultados de microINR se compararon con CoaguChek como dispositivo preestablecido. La precisión se evaluó utilizando materiales de control líquidos. El coeficiente de variación del material de control en microINR fue de 6,2%. El análisis de regresión de Passing-Bablok y Bland-Altman mostró un coeficiente de correlación superior a 0,92 y un pequeño sesgo cercano a cero para todas las comparaciones de microINR con cada método tradicional realizado con sangre venosa. Ambos dispositivos portátiles tuvieron un muy buen coeficiente de correlación ($r=0,98$) y un pequeño sesgo de 0,02. Los resultados muestran un acuerdo clínico del 100% con un grado de concordancia *Kappa* mayor de 0,63 para todos los métodos tradicionales y de 0,82 para la comparación con CoaguChek. De acuerdo a los resultados obtenidos, el microINR es adecuado para el control de pacientes anticoagulados con acenocumarol.

Palabras clave: Acenocumarol; Dispositivos portátiles; Razón internacional normalizada

Analytical performance of the microINR portable device in acenocoumarol anticoagulated patients

Abstract

The international normalised ratio (INR) is used to monitor vitamin K antagonist anticoagulated patients. The aim of this study was to evaluate the performance of the microINR portable device in acenocoumarol anticoagulated patients.

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)

Group 1: patients provided capillary and venous blood samples for parallel testing comparing microINR with five different pairs of reagent/clot detection systems: brain rabbit thromboplastin with nephelometric, photooptic and viscosity clot detection and recombinant human thromboplastin with nephelometric and photooptical detection. All thromboplastins have an instrument-specific International Sensitivity Index (ISI) lower than 1.10 reported by the manufacturer. Group 2: microINR results were compared with CoaguChek as an established device. Precision was assessed using liquid control materials. The control material coefficient of variation obtained in microINR device was 6.2%. The Passing-Bablok and Bland-Altman regression analysis showed a correlation coefficient greater than 0.92 and a small bias close to zero for all comparisons of microINR with each traditional coagulation method performed on venous blood samples. Both portable devices had a good correlation ($r=0.98$) and a very low bias of 0.02. The results show clinical agreement of 100% with a Kappa greater than 0.63 for different traditional INR and greater than 0.83 for CoaguChek. The performance microINR is suitable for the anticoagulation control of patients taking acenocumarol.

Keywords: Acenocumarol; Potable devices; International normalised ratio

Estudo do desempenho analítico do dispositivo portátil microINR em pacientes anticoagulados com acenocumarol

Resumo

A razão normalizada internacional (INR) é utilizada para monitorar pacientes anticoagulados com antagonistas da vitamina K. O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do dispositivo portátil microINR, um novo dispositivo que utiliza tromboplastina recombinante, em pacientes anticoagulados com acenocumarol. Grupo 1: os pacientes forneceram amostras de sangue venoso e capilar para testes paralelos que permitiram a comparação do microINR com cinco combinações diferentes de reagente/sistema de detecção: tromboplastina de cérebro de coelho com detecção nefelométrica, foto-óptica e de viscosidade. Tromboplastina humana recombinante com detecção nefelométrica e foto-óptica. Todas as tromboplastinas tinham o Índice de Sensibilidade de Internacional (ISI) específico do kit relatado pelo fabricante inferior a 1,10. Grupo 2: os resultados do microINR foram comparados com o CoaguChek como dispositivo padrão. A precisão foi avaliada usando materiais de controle líquidos. O coeficiente de variação do material de controle em microINR foi de 6,2%. A análise de regressão de Passing-Bablok e Bland-Altman mostrou um coeficiente de correlação maior que 0,92 e um pequeno viés próximo a zero para todas as variáveis. sangue. Ambos os wearables tiveram um coeficiente de correlação muito bom ($r=0,98$) e um pequeno viés de 0,02. Os resultados mostram 100% de concordância clínica com grau de concordância Kappa maior que 0,63 para todos os métodos tradicionais e 0,82 para a comparação com CoaguChek. De acordo com os resultados obtidos, o microINR é adequado para o controle de pacientes anticoagulados com acenocumarol.

Palavras-chave: Acenocumarol; Dispositivos portáteis; Razão Normalizada internacional

Introducción

Los pacientes con fibrilación auricular, reemplazo de válvula cardíaca mecánica o tromboembolismo venoso reciben frecuentemente anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, acenocumarol o warfarina. Debido a la farmacocinética, a la farmacodinámica y a la susceptibilidad individual a estas drogas, el nivel de anticoagulación debe ser ajustado regularmente en todos los pacientes midiendo la razón internacional normalizada (RIN) (1) (2). El método estándar para medir la RIN, consiste en calcularlo a través de la medición del tiempo de protrombina (TP) de un plasma citratado obtenido por punción venosa siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

(2) (3) (4). Desde hace algunos años existen diversos dispositivos de tipo *point of care* (POC) para medir la RIN a través de la punción digital (5) (6) (7). La principal ventaja de estos dispositivos es la mayor confortabilidad al utilizar la punción digital y el menor tiempo que los pacientes tardan en realizar su control de anticoagulación, lo cual impacta en la adherencia al tratamiento y permite obtener un mejor tiempo en el rango terapéutico (TTR). La mayoría de los POC para medir la RIN son completamente automatizados y el reactivo tromboplastina recombinante humana está localizado en una tira reactiva o *chip*. Los principios de detección de la formación del coágulo son: a) movimiento de partículas de metal en un campo magnético, b) movimiento de la sangre en tubos capilares, c) cambios de

impedancias electroquímicas, d) medición de la generación de trombina mediante un sustrato cromogénico. El *software* del dispositivo convierte la señal observada en un valor de RIN mediante una fórmula establecida por el fabricante para hacer el resultado del ensayo trazable con el método tradicional de la OMS. La ecuación de conversión se coloca en el *software* del equipo. Esta calibración se logra midiendo la misma muestra con los POC y un sistema de detección/reactivo predefinido trazable con el método manual de la OMS. El principio del método utilizado impacta en cuanto a interferencias y limitaciones del equipo. Los fabricantes mencionan específicamente qué tipo de pacientes deben ser excluidos en la utilización del POC, como por ejemplo los que tengan hematocrito mayor que 55% o menor que 25% para algunos dispositivos y 15% para otros, pacientes con viscosidad sanguínea aumentada, la presencia de anticoagulante lúpico o de bilirrubina mayor de 170 $\mu\text{mol/L}$. Hay dispositivos que tienen inhibidores de heparina y otros que no; por lo tanto, debe prestarse atención si el POC que se está utilizando puede ser empleado en la determinación de la RIN durante el puente de heparina con antagonistas de vitamina K (AVK).

Numerosos trabajos han demostrado la correlación de las RIN obtenidas por POC con distintos dispositivos en comparación con la RIN obtenida en el laboratorio con el método tradicional. Una revisión sistemática publicada en 2012 encontró que el coeficiente de variación (CV) del CoaguChek XS estaba entre 1,4 y 5,9% (n=14 estudios) y el CV del INRatio y Prottime entre 5,4 y 8,4% (n=6 estudios). Para microINR los CV registrados para muestras frescas fueron de 4,9% y 6,2% para los controles líquidos (8) (9) (10) (11).

El dispositivo microINR utiliza nanotecnología de microfluidos. El *chip* utilizado en este POC contiene dos canales que funcionan por microcapilaridad: un canal contiene la tromboplastina recombinante utilizada para la reacción de TP y el otro funciona como control. Una vez aplicada la gota de sangre entera sobre el *chip*, se determina el tiempo de coagulación cuando el flujo de sangre en el capilar se detiene y un algoritmo matemático convierte el tiempo de coagulación en un valor de RIN. Diversos trabajos han informado que los datos de RIN medidos con el dispositivo microINR en pacientes anticoagulados con warfarina son comparables con las RIN obtenidas con diversos sistemas reactivo/coagulómetros como tromboplastina de cerebro de conejo/STA-R *Evolution*, tromboplastina recombinante humana/ACL TOP y tromboplastina de placenta humana/Sysmex CS 2100 (12) (13) (14) (15). En el mundo, al igual que en la Argentina, los CoaguChek son los dispositivos *point of care* más utilizados, como lo demuestran los distintos programas de evaluación externa de calidad (8).

El objetivo de este trabajo fue comparar los resultados obtenidos con el dispositivo denominado microINR (que no es utilizado aún en la Argentina)

versus distintos métodos de determinación de RIN en pacientes estables anticoagulados con acenocumarol en un estudio multicéntrico. En un grupo de pacientes se compararon los valores de RIN obtenidos con microINR con los determinados con tromboplastina recombinante y tromboplastina de cerebro de conejo en un coagulómetro de detección nefelométrica y otro de detección óptica. También, se determinó la RIN en cada paciente con tromboplastina de conejo en un equipo con detección por viscosidad para compararlas con las del dispositivo en estudio. Con otro grupo de pacientes también anticoagulados con acenocumarol, se compararon las RIN obtenidas con los dispositivos POC CoaguChek y microINR.

Materiales y Métodos

Población

Se estudiaron pacientes consecutivos anticoagulados con acenocumarol, mayores de 18 años, que cumplían los criterios de inclusión mencionados más abajo. A los pacientes, luego de ser informados y firmado el consentimiento, se les determinó el control de RIN por las dos técnicas a comparar.

Grupo 1: a los pacientes se les realizó una punción digital para microINR y una punción venosa para realizar RIN con 5 pares de sistemas de detección/reactivo distintos.

Grupo 2: con una misma punción digital se utilizó la primera gota para el dispositivo habitual CoaguChek, se limpió la zona y una segunda gota se utilizó para el dispositivo microINR.

En ambos grupos las decisiones médicas acerca del ajuste de dosis se tomaron con la RIN obtenida con el método habitual de monitoreo.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años anticoagulados con acenocumarol que habían iniciado su tratamiento tres meses antes por fibrilación auricular, tromboembolismo venoso o reemplazo valvular mecánico.

Criterios de exclusión

Se excluyeron:

1. Todos los pacientes anticoagulados con warfarina.
2. Todos los pacientes anticoagulados con acenocumarol durante menos de tres meses de tratamiento.
3. Todos los pacientes menores de 18 años.
4. Pacientes con síndrome antifosfolipídico (como anticoagulante lúpico) según su historia clínica.
5. Pacientes en transición desde o hacia heparina.
6. Pacientes en transición desde o hacia anticoagulantes orales directos.

Métodos

Todas las determinaciones fueron realizadas por técnicos entrenados en la toma de muestra por punción venosa y en la utilización de ambos dispositivos.

Etapa preanalítica

La sangre fue extraída por punción venosa y colocada en un tubo utilizando citrato de sodio al 3,2% como anticoagulante, cumpliendo los requisitos preanalíticos de calidad señalados por las normas internacionales (16) (17). Los tubos fueron centrifugados rápidamente por 15 min y luego de determinar la RIN, el plasma se separó y se almacenó alicuotado a -70°C para enviar a los otros centros. Luego de la punción venosa se realizó la punción digital.

En el caso de la comparación del microINR *vs.* CoaguChek, una vez realizada la punción digital, con la primera gota se determinó la RIN con CoaguChek, se limpió la zona y se obtuvo una nueva gota que se procesó en el equipo microINR.

Determinación de la RIN por CoaguChek® (Roche Diagnostics)

En este estudio se utilizó el CoaguChek XS, un equipo que realiza una detección electroquímica de la generación de trombina. Este equipo realiza la determinación con una trombotoplastina recombinante humana de ISI 1,01 y lleva un control de calidad interno electrónico. El operador que utilizó el dispositivo fue el mismo durante todo el estudio. Al equipo se le realizaron controles de calidad internos líquidos (CoaguChek XS PT *controls*) y el laboratorio participa en un programa externo de control de calidad ECAT para sistemas POC (18).

Determinación de RIN por microINR® (iLine Microsystems)

Este equipo realiza la determinación con una trombotoplastina recombinante humana contenida en un *chip* con ISI cercano a 1 y lleva un control de calidad interno electrónico. El operador que utilizó el dispositivo fue el mismo durante todo el estudio. El dispositivo tiene controles de calidad internos líquidos que fueron utilizados para realizar el ensayo de precisión (microINR *Easy Control*) (19).

Determinación de RIN por el método tradicional

Se utilizó una trombotoplastina de cerebro de conejo específica de equipo (PT-Fibrinogen HS plus, *Instrumentation Laboratory*) de ISI 1,0 a 1,10 y una trombotoplastina recombinante humana (PT-Recombiplastin 2G, *Instrumentation Laboratory*) de ISI igual a 1, en un coagu-

lómetro automatizado de detección óptica (ACL- TOP 300, *Instrumentation Laboratory*) y un coagulómetro de detección nefelométrica (ELITE PRO, *Instrumentation Laboratory*). Se utilizó una trombotoplastina de cerebro de conejo, de ISI 1,05 (Neo optimal, Stago) en un equipo de detección por viscosidad (STA Compact, Stago). Los cinco sistemas se controlaron a través de controles de calidad interno y la participación en programas externos de control de calidad.

El valor de la media geométrica normal se determinó con cada lote de reactivo acorde a la guía del CLSI H57-A para la determinación de la RIN (20).

Estadística

Se evaluó la precisión del microINR durante cinco días consecutivos por triplicado ($n=25$) con los controles líquidos microINR *Easy Control*. Se realizaron análisis de regresión por Passing-Bablok y de regresión lineal para comparar los resultados obtenidos por microINR *vs.* cada uno de los otros métodos utilizados para determinar la RIN. También se investigó la existencia de algún tipo de sesgo por el método de Bland y Altman (*Med Calc software*). El grado de concordancia fue evaluado por el índice *Kappa* aceptando que los valores eran coincidentes cuando la diferencia entre los métodos fuera menor de 0,5 unidades de RIN.

Conducción del estudio y aspectos éticos

El estudio se desarrolló de acuerdo a las políticas de privacidad de la información establecida por regulaciones locales nacionales e internacionales, y las normas de Buenas Prácticas Epidemiológicas. Todos los datos se recogieron de acuerdo a las normas de buena práctica clínica.

Resultados

Evaluación de la precisión de microINR

El CV obtenido en el experimento de 5 días utilizando controles líquidos fue de 6,2% [desviación estándar (DE)=0,12], similar a lo informado por Joubert con los mismos controles líquidos, pero mayor que lo indicado por el fabricante en sangre fresca que es de 4,9% (19).

Comparación de microINR *vs.* el método tradicional y *vs.* CoaguChek

Se realizaron dos grupos de estudios:

Grupo 1: pacientes anticoagulados con acenocumamol donde la RIN se determinó por microINR y por el método tradicional en 5 pares de reactivo/sistema de detección.

Grupo 2: pacientes anticoagulados con acenocumarol donde la RIN se determinó por CoaguChek y microINR con una misma punción digital.

La Tabla I muestra las características de los pacientes de ambos grupos de comparación de microINR *vs.* métodos tradicionales (grupo 1) y de microINR *vs.* CoaguChek (grupo 2).

Para comparar el valor de RIN obtenido por microINR y los distintos métodos tradicionales se realizó un análisis de correlación por Passing-Bablok (Fig. 1) y otro por Bland-Altman (Fig. 2). El análisis de regresión de la RIN obtenida con el dispositivo microINR y cada uno de los métodos tradicionales mostró un coeficiente de correlación mayor de 0,92 (Tabla II). Se observaron pequeños sesgos negativos para microINR *vs.* trombo-
 plastina de conejo/ELITE (-0,18), *vs.* trombo-

plastina de conejo/TOP(-0,14). La mejor correlación se encontró al comparar los equipos POC entre ellos: la correlación microINR *vs.* CoaguChek fue de 0,978, con un sesgo de -0,02.

La Tabla III muestra el grado de acuerdo, teniendo en cuenta los rangos de decisión clínica. En particular en 5 pacientes que tenían resultados determinados por CoaguChek con una RIN mayor de 8, microINR arrojó en todos los casos un error 16 que correspondía a una coagulación probablemente alta.

El tiempo para obtener los resultados fue igual entre los dos dispositivos POC. La mayor diferencia se dio en que CoaguChek transmitía *on line* al sistema informático los datos de una serie de pacientes y, en cambio, microINR transmitía resultados uno a uno y necesitaba de una computadora en el sitio de toma de muestra,

Tabla I. Características de la población estudiada

Característica	Grupo 1 microINR <i>vs.</i> RIN tradicional	Grupo 2 microINR <i>vs.</i> CoaguChek
Total	65	60
Mujeres (%)	26 (40%)	23 (38%)
Hombres (%)	39 (60%)	37 (62%)
Edad. Mediana, rango	60(31-80) años	62 (35-78) años
Motivo anticoagulación	27 por ETV 35 por FA 2 por ETV+FA 1 por RVA	24 por ETV 32 por FA 2 por ETV+FA 2 RVA

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular; RVA: reemplazo valvular aórtico.

Tabla II. Parámetros de la curva de regresión de Passing-Bablok

	Pendiente C95%	Ordenada IC 95%	<i>r</i> IC 95%	Sesgo	<i>Kappa</i> IC 95%
MicroINR <i>vs.</i> CC/ELITE	0,96 (0,83-1,09)	-0,085 (-0,83-0,18)	0,96 (0,92-1,0 1)	-0,18	0,76
MicroINR <i>vs.</i> TR/ELITE	0,88 (0,81-0,97)	0,23 (-0,06-0,37)	0,92 (0,87-0,96)	0	0,75
MicroINR <i>vs.</i> CC/TOP	0,94 (0,83-1,06)	0,01 (-0,26 - 0,23)	0,92 (0,87-0,95)	-0,14	0,79
MicroINR <i>vs.</i> TR/TOP	1,00 (0,901-1,11)	0,16 (-0,055 a 0,33)	0,94 (0,89-0,95)	0,16	0,64
MicroINR <i>vs.</i> CC/compact	1,039 (0,91-1,14)	0,021 (-0,25-0,21)	0,93 (0,88-0,96)	0,03	0,63
MicroINR <i>vs.</i> CoaguChek	1,00 (0,929-1,01)	0,10 (0,10-0,25)	0,98 (0,96-0,98)	-0,02	0,82

Sistemas de detección utilizados: CC/ELITE : trombo-
 plastina de conejo de ISI=04, ACL ELITE Pro; TR/ELITE:
 trombo-
 plastina recombinante humana ISI=1, ACL ELITE Pro; TR/TOP: trombo-
 plastina recombinante humana ISI=1, ACL
 TOP 500; CC/TOP: trombo-
 plastina de conejo, ISI=04, ACL TOP 500; CC-compact: trombo-
 plastina de conejo ISI=1,05, STA compact Max. IC: intervalo de confianza. Índice *Kappa* de concordancia para RIN entre 2 y 3,
 tolerancia 0,2.

Tabla III. Concordancia de acuerdo a la toma de decisión clínica

	Ambos 2 < RIN < 3	Ambos RIN < 2	Ambos RIN > 3	Una RIN en rango y la otra con diferencia < 0,5	Total concordancia
MicroINR vs. CC/ELITE n=66	43 (64%)	14 (21%)	1 (1%)	7 (10%)	65 (98%)
MicroINR vs. TR/ELITE n=66	38 (58%)	22 (33%)	1 (1%)	4 (6%)	65 (98%)
MicroINR vs. CC/TOP n=66	40 (62%)	17 (27%)	1 (1%)	6 (9%)	64 (97%)
MicroINR vs. TR/TOP n=65	32 (51%)	21 (33%)	0	11 (17%)	64 (98%)
MicroINR vs. CC/compact n=56	30 (54%)	18 (32%)	1 (2%)	5 (9%)	54 (96%)
microINR vs. Coaguchek n=57	22 (39%)	7 (12%)	25 (44%)	3 (5%)	57 (100%)

Sistemas de detección utilizados: CC/ELITE: tromboplastina de cerebro de conejo, ISI=1,04, ACL ELITE Pro; TR/ELITE: tromboplastina recombinante humana ISI=1, ACL ELITE Pro; TR/TOP: tromboplastina recombinante humana ISI=1, ACL TOP 500; CC/TOP: tromboplastina de cerebro de conejo, ISI=1,04, ACL TOP 500; CC-compact: tromboplastina de cerebro de conejo ISI=1,05, STA compact Max.

ya que es un dispositivo pensado para automonitoreo. Recientemente se ha desarrollado un nuevo modelo de microINR para clínicas de anticoagulación que transmiten los resultados en línea.

Discusión y Conclusiones

El número de pacientes que tienen que recibir anticoagulación con antagonistas de vitamina K está en constante aumento, lo que produce una demanda sobre los sistemas de salud para proporcionar un control terapéutico rápido y eficiente. En los últimos años se ha demostrado que el control de los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K es más eficiente en una organización de clínicas de anticoagulación. Aún en estos modelos el tiempo de espera para la obtención de la RIN tradicional es demasiado largo. Una solución a este problema es la implementación de la toma y procesamiento por punción capilar, utilizando un coagulómetro portátil POC. Diversos trabajos muestran que al disminuir los tiempos de espera por la utilización de estos dispositivos mejora la adherencia al tratamiento y por lo tanto el TTR, lo cual reduce el número de efectos adversos (2) (21) (22) (23).

En este trabajo se evaluó el desempeño del dispositivo microINR, un dispositivo de nanotecnología de desarrollo reciente, que en lugar de tiras reactivas utiliza un *microchip* individual con tromboplastina recombinante humana, lo cual hace útil su uso para automonitoreo. La evaluación de la precisión arrojó un CV similar al obtenido por Joubert *et al.* con los mismos controles líquidos (12), pero mayor que

el indicado por el fabricante en sangre fresca que es de 4,9% (19).

En comparación con los 5 sistemas de detección/reactivos estudiados y con un dispositivo POC establecido, el dispositivo microINR ha mostrado una buena correlación (Fig. 1) (Fig. 2) (Tabla II), con un pequeño sesgo en todos los casos. Estos resultados están en concordancia con los publicados por Joubert *et al.*, quienes obtuvieron un r de 0,96 al comparar microINR con tromboplastina de placenta humana en un coagulómetro Sysmex CS -2100i (12). Por otro lado, Larsen *et al.* publicaron resultados similares cuando compararon el microINR utilizando tromboplastina de cerebro de conejo y un coagulómetro STA-R Evolution (14). Refaai *et al.* en un estudio multicéntrico observaron que el dispositivo microINR correlacionaba bien ($r=0,93$) con la tromboplastina recombinante humana y un ACL TOP y con el CoaguChek $r=0,977$ (13). Roco *et al.* observaron un comportamiento similar del microINR comparado con Xprecia, CoaguChek y con la RIN obtenida con una tromboplastina recombinante humana de ISI igual a 1 en el STA R Max (15). En un trabajo reciente, Refaai *et al.* obtuvieron un r de 0,94 cuando se comparó al microINR realizado por los mismos pacientes contra la RIN obtenida con tromboplastina recombinante en un ACL TOP 500 (24). Los datos obtenidos muestran que la diferencia entre el microINR y cada uno de los 5 métodos realizados es similar a la que tienen los 5 métodos de reactivo/sistema de detección entre sí (5) (7). Además, son similares a las correlaciones publicadas de CoaguChek y los métodos por punción venosa y de los métodos tradicionales entre sí con distintas tromboplastinas/sistema de detección (8) (9) (10).

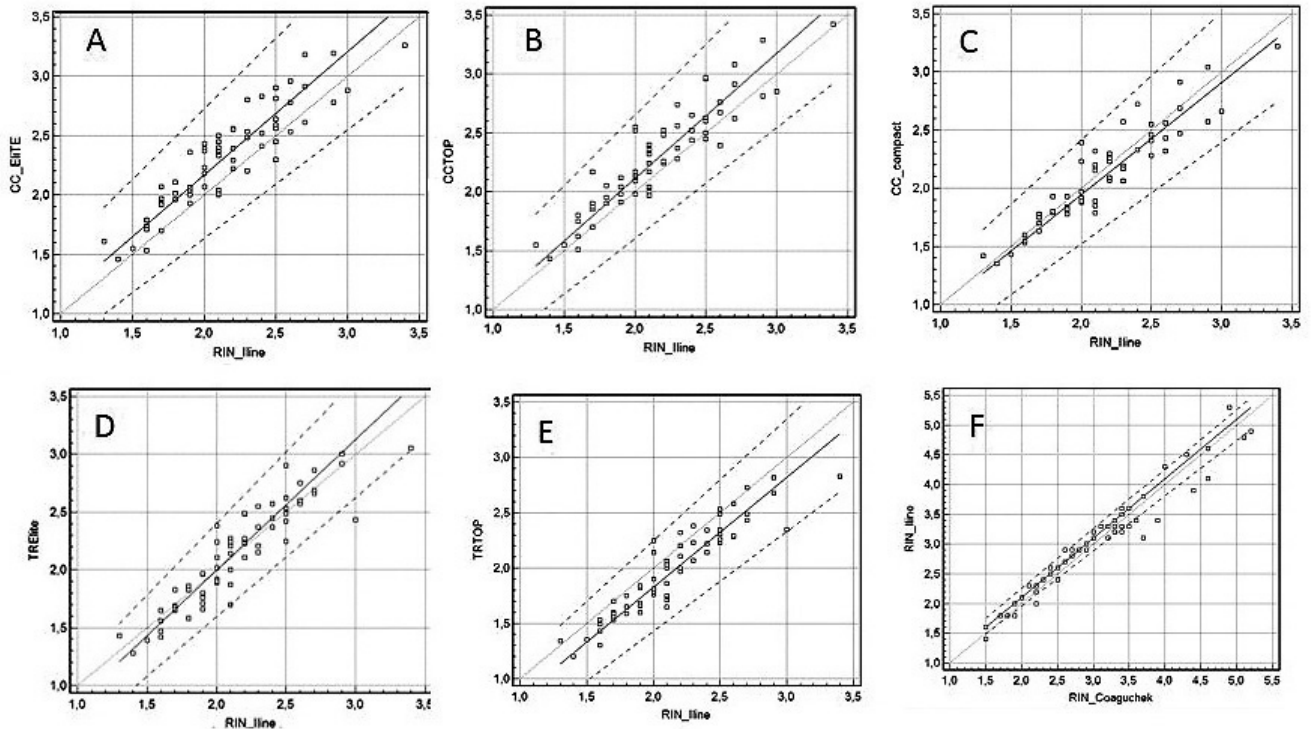


Figura 1. Regresión de Passing Babalok.

A) microINR vs. RIN con tromboplastina de conejo/ELITE. B) microINR vs. RIN con tromboplastina de conejo/ACL TOP. C) microINR vs. RIN con tromboplastina de conejo/STA compact Max. D) microINR vs. RIN con tromboplastina recombinante humana/ELITE. E) microINR vs. RIN con tromboplastina recombinante humana/ACL TOP. F) microINR vs. RIN con CoaguChek.

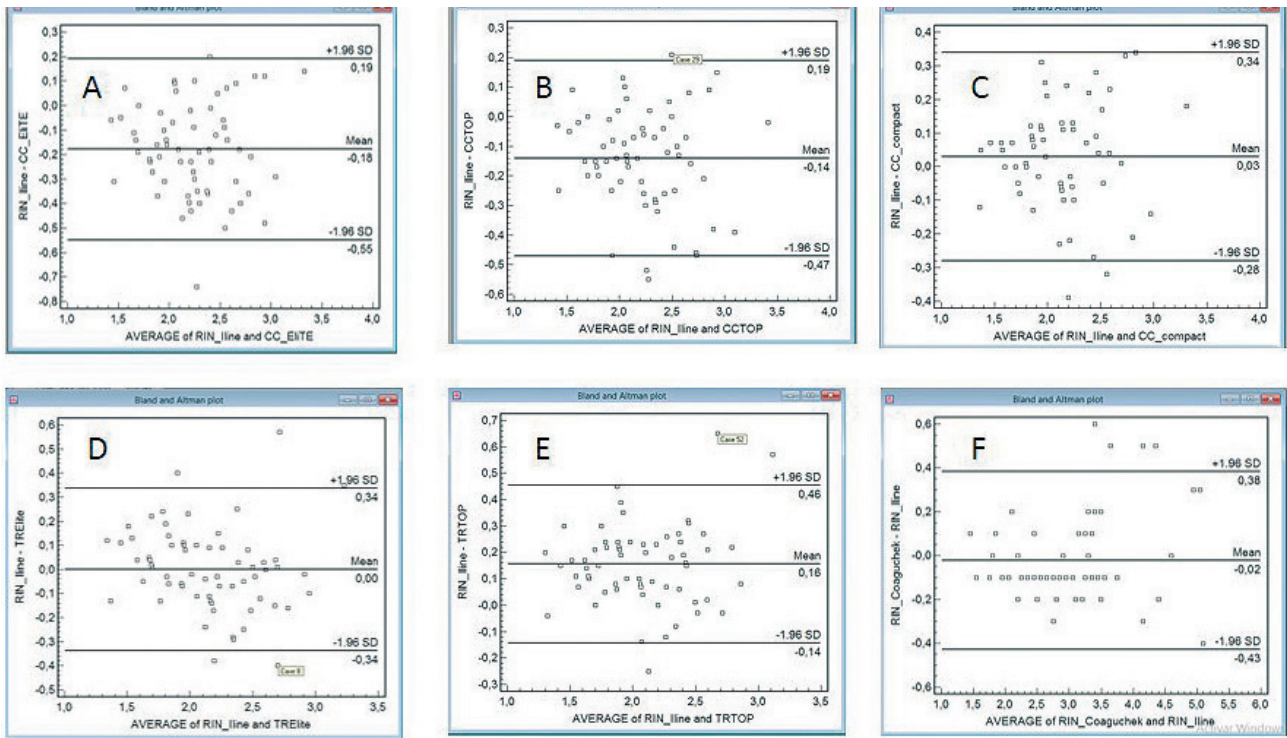


Figura 2. Análisis de Blann-Altman.

A) microINR vs. RIN con tromboplastina de conejo/ELITE. B) microINR vs. RIN con tromboplastina de conejo/ACL TOP. C) microINR vs. RIN con tromboplastina de conejo/STA compact Max. D) microINR vs. RIN con tromboplastina recombinante humana/ELITE. E) microINR vs. RIN con tromboplastina recombinante humana/ACL TOP. F) microINR vs. RIN con CoaguChek.

Este es el primer informe de control de RIN utilizando microINR con pacientes anticoagulados con acenocumarol ya que en el resto de los estudios se estudiaron pacientes anticoagulados con warfarina. Se ha observado un buen grado de concordancia en los niveles de decisión médica, hecho observado por otros autores previamente para pacientes anticoagulados con warfarina. Una de las limitaciones de este estudio es el bajo número de pacientes consecutivos reclutados en el grupo I que presentaron una RIN mayor de 3.

Los dispositivos POC son de gran ayuda a la hora de controlar los pacientes anticoagulados con AVK siempre que se respeten las limitaciones de cada equipo, el personal que lo utilice esté entrenado previamente en su utilización, se utilicen controles de calidad y la clínica de anticoagulación participe en un control externo para dispositivos POC.

En conclusión, desde el punto de vista analítico el desempeño del microINR es apropiado para el control de pacientes anticoagulados con acenocumarol ya que los resultados obtenidos muestran que correlaciona bien con otro dispositivo POC ya establecido y con las RIN obtenidas en sangre venosa con diferentes tromboelastinas y sistema de detección del coágulo.

Fuentes de financiación

Los equipos microINR y los *microchips* utilizados en el estudio fueron donados por la firma iLINE SRL. La tromboelastina recombinante humana Recombiplastin 2 G *Instrumentation Laboratory* ha sido provista por WM Argentina.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. CRISTINA DUBOSCQ
Dirección postal: Solís 2171.
CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina
Correo electrónico: cduboscq58@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141 (2 Suppl): e44S-e88S.
2. Ceresetto JM, Duboscq C, Korin J, Fondevila C, Casais P, Rossi A, *et al.* Consenso Argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para el uso de antagonistas de la vitamina K. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 4: 1-26.
3. World Health Organization (WHO) Expert Committee on Biological Standardization 62nd report. Guidelines for thromboplastins and plasma used to monitor oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonist. WHO Technical Report Series 2013; 979: 271-316.
4. CLSI. Procedures for Validation of INR and Local calibration of PT/INR Systems Approved Guideline. CLSI H54-A. Wayne, PA, EE.UU. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
5. Canadian Agency for Drugs Technologies in Health. Guidance on the use of point of care testing of international normalized ratio for patients on oral anticoagulant therapy. July 2014, vol 3.
6. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol* 2010; 150: 501-14.
7. CLSI. Point of care monitoring of anticoagulation therapy; approved Guideline CLSI POCT 14-A. Wayne, PA, EE.UU. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
8. Kitchen DP, Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Bridging the gap between point-of-care testing and laboratory testing in hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 272-8.
9. Bonar R, Mohammed S, Favaloro EJ. International normalized ratio monitoring of vitamin K antagonist therapy: comparative performance of point-of-care and laboratory-derived testing. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 279-86.
10. Barcellona D, Fenu L, Marongiu F. Point-of-care testing INR: an overview. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 800-5.
11. Goble JA, Rocafort PT. Point-of-care testing. *J Pharm Pract* 2017 Apr; 30 (2): 229-37.
12. Joubert J, van Zyl MC, Raubenheimer J. Performance evaluation of the microINR® point-of-care INR-testing system. *Int J Lab Hematol* 2018; 40 (2): 115-22.
13. Refaai MA, Shah V, Fernando R. Performance of the microINR Point-of-Care System: a multicenter clinical trial. *Thromb Haemost* 2020; 120 (4): 687-91.
14. Larsen PB, Storjord E, Bakke Å, Bukve T, Christensen M, Eikeland J, *et al.* The microINR portable coagulometer: analytical quality and user-friendliness of a PT (INR) point-of-care instrument. *Scand J Clin Lab Invest* 2017 Apr; 77(2): 115-21. Erratum in: *Scand J Clin Lab Invest* 2017 Jul; 77 (4): 310.
15. Roco Á, Nieto E, Quintana M, Muñoz J, Ortíz V, Moreno M, *et al.* Estudio comparativo de equipos INR capilar "point of care" versus INR venoso, en pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K. *Rev Med Chil* 2019 Oct; 147 (10): 1273-82.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, transport and processing of blood specimens for testing plasma based coagulation assay and molecular hemostasis assays. App Guideline-Fifth Edition. CLSI document H21-5; Wayne, PA, EE.UU. 2008.
17. Gosselin RC, Marlar RA. Preanalytical variables in coagulation testing: setting the stage for accurate results. *Thromb Hemost* 2019; 45: 433-48.

18. CoaguChek XS PT Test (package insert) Roche Diagnostic; 2017.
19. iLine Mycosystems. The next generation point of care and self testing system for OAT monitoring. San Sebastian, Spain; iLine Microsystem 2014.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Procedures for validation of INR and local calibration of PT/INR Systems: App Guideline-First Edition. CLSI document H54 -A; Wayne, PA, EE.UU. 2005.
21. 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 normatizada en una clínica de anticoagulación. *Hematología* 2014; 18: 204-10.
22. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L, Erba N, Marongiu F, Pengo V, *et al.* (Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy-2016). Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med* 2017 12: 1109-19.
23. Barnes GD, Kline-Rogers E, Graves C, Puroll E, Gu X, Townsend K, *et al.* . Structure and function of anticoagulation clinics in the United States: an AC forum membership survey. *J Thromb Thrombolysis* 2018 Jul; 46: 7-11.
24. Refaai MA, Jacobson AK, Rosenfeld JC, Orr RR. Performance of the microINR point-of-care system used by self-testing patients: a multicenter clinical trial. *TH Open* 2021 Dec 30; 5 (4): e577-84.

Recibido: 22 de febrero de 2022

Aceptado: 26 de agosto de 2022